

Az antipszichotikum kezelés és a kardiovaszkuláris morbiditás közötti kapcsolatról: epidemiológiai összefüggések és azok lehetséges magyarázatai

GASZNER GÁBOR¹, BARNA GÁBOR² ÉS DÖME PÉTER^{1,3}

¹ Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet-Nyíró Gyula Kórház, Budapest

² I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

³ Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

Az 1950-es években a klórpromazin felfedezésével kezdetét vette az antipszichotikumok (AP) története, a gyógyszer családjé, amely gyorsan a pszichofarmakológiai eszköztár egyik legfontosabb elemévé vált. Míg kezdetben ezek a szerek elsősorban a pszichotikus állapotok (beleértve a pszichotikus mániát is) kezelésére szolgáltak, addig az ún. második generációs AP-k (SGA-k) számos reprezentánsa az utóbbi kb. 10-15 évben egyre inkább szerepet kapott a bipoláris zavar minden megjelenési formájának (depresszió, mánia, kevert állapot) kezelésében és a fázis-profilaxisban is. Továbbá egyes SGA-k az unipoláris depresszió terápiajában hódítanak mindinkább teret. Mindezek fényében nem meglepő, hogy az SGA forgalom a világ minden táján erőteljesen növekszik. Ugyanakkor gyakran merülnek fel egyes AP-k (főleg az SGA szerek) alkalmazásával kapcsolatban biztonságossági aggályok, elsősorban azoknak a kardiometabolikus rendszerre kifejtett kedvezőtlen hatásai (pl. testsúlynövekedés; diszlipidémia; glükózanyagcsere-zavarok) miatt. Ehhez kapcsolódva említést érdemel, hogy a súlyos mentális betegségekkel (szkizofrénia, bipoláris zavar, major depresszió) élők élettartama jelentősen rövidebb, mint az átlagpopuláció tagjaié és ezért elsősorban a szomatikus komorbiditások (leginkább a kardiovaszkuláris betegségek) okolhatóak. Cikkünkben először röviden áttekintjük az AP-k történetét és jellemzőit, majd a súlyos mentális betegséggel élők megváltozott mortalitását és várható élettartamát érintő adatokat és az ezek hátterében álló feltételezett tényezőket (így az AP-k lehetséges szerepét is) tárgyaljuk. Továbbá ismertetjük az endoteliális progenitor sejtek (EPC) sajátosságait, a kardiovaszkuláris rendszerben betöltött szerepüket és az ezzel kapcsolatos klinikai jelentőségüket, illetve beszámolunk egy pilot klinikai vizsgálatról, amiben arra szeretnénk választ kapni, hogy az CD34+/KDR+ antigén fenotípusú EPC-k számát befolyásolja-e az AP terápia elindítása.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2017; 19(2): 106–116)

Kulcsszavak: antipszichotikumok, kardiovaszkuláris, metabolikus, súlyos pszichiátriai betegségek, endoteliális progenitor sejtek

AZ ANTIPSZICHOTIKUMOK TÖRTÉNETE ÉS RÖVID JELLEMZÉSE

Az antipszichotikumok (AP) története az 1950-es években kezdődött. Ezt megelőzően nem állt rendelkezésre hatékony – különösen farmakológiai jellegű – terápia a szkizofrénia és az egyéb pszichotikus állapotok kezelésére; csak az azóta – néhány kivételtől, pl. elektrokonvulzív terápia eltekintve – elfeledett gyógymódok (pl. inzulin-kóma és cardiazol konvulzív

terápia; prefrontális lobotómia; nonspecifikus gyógyszeres kezelések, mint az ópiátok, a hasis, a bróm származékok, vagy a klorálhidrát alkalmazása; pyroterápiák (régiklinikai megfigyelés volt, hogy a pszichotikus betegek tudatállapota magas lázzal járó állapotokban gyakran feltisztult) közül lehetett választani. Sokak szerint a XX. század közepén a „pszichofarmakológia forradalma” zajlott le, mivel ekkortájt, egy rövid időszak alatt történt több igen fontos felfedezés: így pl. a lítium antimániás aktivi-

tásának (1949), illetve a klórpomazin és a rezerpin antipszichotikus hatásának (1952, illetve 1954) felismerése. Míg a rezerpin (a perifériás és a központi idegrendszer katekolamin és a szerotonin raktárainak kiürülését elősegítő, antihipertenzív és antimániás hatásokkal is rendelkező molekula) a mellékhatásai miatt tulajdonképpen kikopott a pszichofarmakológia armamentáriumából (bár egyesek a terápia rezisztens mánia kezelésében még próbálkoznak alkalmazásával), addig a klórpomazin és leszármazottai, vagyis az antipszichotikumok, a mai napig forgalomban vannak. Érdekességként említjük csak meg, hogy 2016-ban jelent meg egy Cochrane review, ami azoknak a mintegy 60 éves randomizált vizsgálatoknak az eredményeit tekintette át, melyek a klórpomazin és a rezerpin szkizofréniában mutatott hatékonyságát hasonlították össze, és ez alapján úgy találta, hogy a klórpomazin némileg hatékonyabb.

A klórpomazin a fenotiazin vázas vegyületek közé tartozik, melyek első reprezentánsait a XIX. század második felében a német és az angol festékipar kémikusai szintetizálták (egy ilyen molekula volt például a metilénkék, amit textil és szövettani preparátumok festésére, de a malária kezelésére is használtak). Később az újabb fenotiazin molekulák szintetizálását leginkább a hatékonyabb antimaláriás szerek iránti igény hajtotta (főleg azért, mert az I. világháborúban a németek, míg a II.-ban a szövetséges hatalmak nem jutottak hozzá a kinin alapanyagául szolgáló trópusi fafajtához). Az angol Henry Gilman által fejlesztett (antimaláriás aktivitással egyáltalán nem rendelkező) fenotiazin derivátumokat francia kutatók kezdték vizsgálni, leginkább antihisztaminerg hatásuk felderítése, illetve ez irányú továbbfejlesztésük céljából. A Paul Charpentier vezette csoport 1946 és 48 között fedezte fel a máig használatos prometazint, amiről gyorsan kiderült, hogy jóval kifejezettebb szedatív hatásai vannak, mint bármelyik más akkor elérhető antihisztaminnak. Ezt a hatást Henri-Marie Laborit a francia hadsereg aneszteziológus-sebésze kezdte tesztelni, és úgy találta, hogy a prometazin alkalmas más anesztikumok hatásának potenciózására, amik a szernek a klinikai gyakorlatban való gyors elterjedéséhez vezettek. A prometazin sikere a fenotiazinokkal kapcsolatos kutatások folytatására sarkallta a kutatókat, amelynek eredménye lett a Charpentier által 1950-ben szintetizált klórpomazin, aminek hatásait jellemezte Simone Courvoisier, míg klinikai jellemzőit Laborit és Pierre Huguenard vizsgálta. A klinikai tesztek során azt észlelték, hogy a sebészeti premedikációban adott klórpomazin hatására a betegek a preoperatív időszakban, melyet mindig szo-

rongva, stresszteli élményként éltek át, sokkal nyugodtabbak, fesztelenebbek lettek, kevésbé érdekelte őket a környezetük, és elálmosodtak. Utóbbi hatások, továbbá a szer hipotermiát kiváltó képessége miatt (Franciaországban a hidegvízzel történő hűtés az agitáció egy bevett „ellenszere” volt), Laborit és Huguenard két párizsi kórház (a Val-de-Grâce és a Sainte-Anne Hospital) pszichiátereinek (Joseph Hamon és Jean Paraire, illetve Jean Delay és Pierre Deniker) adta tesztelésre a szert, akik igen hatékonyan találták pszichotikus és/vagy agitált betegek kezelésében. A kedvező klinikai tapasztalatok a klórpomazin gyors piaci bevezetéséhez vezettek: 1952-ben Largactil® néven forgalomba került Franciaországban, majd nem sokkal ezután (1954-ben, Thorazine® néven) Amerikában is (az észak-amerikai tesztelés kapcsán Heinz Lehmann nevét kell megjegyezni, akinek szkizofréniában, mániában, poszt-lobektómiás állapotban, illetve időskori pszichotikus zavarban szenvedő betegek között végzett vizsgálatai nagyban hozzájárultak ahhoz, hogy a klórpomazin FDA engedélyt kapjon).

Elmondható tehát, hogy az antipszichotikumok első tagjának felfedezése inkább a szerencsén, mint a pszichózis neurobiológiájának ismeretén, illetve az ez alapján történő célzott gyógyszerfejlesztésen múltott. Ezt támasztja alá az is, hogy az antipszichotikumok jelenleg is legfontosabb hatásának tartott dopamin antagonizmust csak a klórpomazin szintézise után több mint 10 évvel tételezték fel a farmakológusok (pl. Arvid Carlsson, Margit Lindqvist, Jacques Van Rossum, Ian Creese); 1974-ben az amerikai Solomon Snyder ez, illetve az L-DOPA és az amfetaminok pszichóztis kiváltó hatása alapján írta le a szkizofréniára dopamin elméletét. Az új gyógyszeres családoknak a pszichiátriai eszköztárban való pontos elhelyezésével, vagyis az indikációkkal kapcsolatos kezdeti bizonytalanságokat mutatja még, hogy azt először (az 50-es években) nem a pszichózisban kifejtett hatása alapján nevezték el (vagyis nem *antipszichotikumoknak* hívták őket), hanem *ataractica*-nak (a görög *ataraktos* szó nyugodtságot, nyugalmat jelent), illetve a rezerpinnel együtt *trankvillánsoknak* (mégpedig *major trankvillánsnak*, elkülönítendő az 1955-ben bevezetett meprobamatól, ami ugyan nyugtató, szorongásoldó – azaz trankvilláns – tulajdonságokkal szintén rendelkezett, de nem volt pszichóztis mérséklő hatása (utóbbi típusú gyógyszereket *minor trankvillánsnak* hívták), illetve extrapiramidális mellékhatásaik, de még inkább a motoros meglassultság és az affektív közömbösség kombinációja – amit Delay nevezett el *neuroleptikus szindrómának* – alapján *neuroleptikumnak* hívták őket).

Az 1960-as évektől egyre több pszichiáter érezte úgy, hogy ezek a gyógyszerek a hatékonyságukat a pszichózis kezelésében nemcsak nyugtató hatásuknak köszönhetik, továbbá, többek között annak hatására, hogy az 1958-ban szintetizált clozapin 60-as években zajló klinikai tesztjei során kiderült, hogy annak pszichózt mérséklő hatása van, de nincsenek vagy minimálisak az extrapiramidális mellékhatásai, végül az *antipszichotikum* elnevezés vált a legszélesebb körben használttá (amely terminus technicust valószínűleg Lehmann használta először 1956-ban; saját visszaemlékezése szerint akkor még inkább metaforának szánva azt, mint valódi szakkifejezésnek) (Ban, 2007; Carpenter és Davis, 2012; Crilly, 2007; Dimitrelis és Shankar, 2016; Domingo és Moreno, 2010; Ghaemi, 2015; Howes és Louis, 1990; Issekutz, 1967; Kapur és Mamo, 2003; King és Voruganti, 2002; Lehmann és Ban, 1997; Lopez-Munoz et al., 2005; Must és Horváth, 2015; Nur és Adams, 2016; Ramachandriah et al., 2009; Rihmer et al., 2017b; Shen, 1999).

A klórpromazin sokáig (kb. a 70-es évek elejéig) a leggyakrabban felírt antipszichotikum maradt, annak ellenére, hogy a gyógyszerkutatók viszonylag gyorsan „átaláltak” eltérő kémiai szerkezetű, de antipszichotikus hatással rendelkező molekulákra (pl. a butirofenonok közé tartozó haloperidolt már 1958-ban szintetizálta Paul Janssen, aki morfin típusú fájdalomcsillapítókat tanulmányozott, illetve szintetizált, melyek közül a haloperidol egerekben (ugyanúgy, mint a klórpromazin) szedációt és katalapsziát okozott (vagyis a haloperidol felfedezése – hasonlóan a klórpromazinhoz – a szerencsének volt köszönhető). A szer piaci bevezetése az USA-ban egyébként még az 50-es évek végén megtörtént (Ramachandriah et al., 2009; Shen, 1999).

Mivel az első generációs (típusos, klasszikus, konvencionális) AP-kről (FGA) hamar kiderült, hogy esetenként súlyos neurológiai mellékhatásaik vannak (sőt, a klinikusok és a gyógyszerkutatók nagy részének az volt a meggyőződése, hogy az AP-k extrapiramidális mellékhatásai és a klinikai hatékonyságuk között abszolút összefüggés áll fent), a gyógyszerfejlesztők szerettek volna olyan hatóanyagokat előállítani, amelyek antipszichotikus aktivitással rendelkeznek, de mentesek a neurológiai mellékhatásoktól. Svájcban az imipramin szerkezeti variánsainak ez irányú tesztelése indult meg, aminek az 1950 évek végén előállított clozapin lett a végeredménye, amelyet a második generációs (atípusos) AP-k (SGA) első tagjának tekintünk. A clozapin klinikai vizsgálatai a 60-as években zajlottak (leginkább H. Hippus német kutatót, illetve a gyártó részéről G. Stille nevét kell ennek

kapcsán megemlíteni), melyek során kiderült, hogy a szer hatékony a pszichózis kezelésében és alacsony mértékben vált ki neurológiai mellékhatásokat, így a 70-es évek elején több európai országban is bevezetésre kerülhetett. A történet érdekessége, hogy 1975-ben finn klinikusok felismerték a clozapin granulocitopéniát okozó hatását, ami miatt a szert kivonták a piacokról, ahová csak a 90-es években térhetett vissza (érdekes csavar, hogy a később lefolytatott vizsgálatokból kiderült, hogy a délnyugat finn populációnak kb. 20-szor magasabb az esélye a clozapin indukálta granulocitopéniára, mint a világ más tájain élőknek). A clozapint számos SGA (risperidon; olanzapin; quetiapin; ziprasidon; stb) követte, melyek jellemzően a 90-es években kerültek forgalomba (Crilly, 2007; Ramachandriah et al., 2009; Shen, 1999; Stahl, 2013).

Hatásmechanizmusuk alapján az FGA-kat leginkább D₂ antagonizmusuk jellemezi, míg az SGA-knak a D₂ antagonista hatásuk mellett 5-HT_{2a} antagonista (vagy inverz agonista) hatásuk is van (Stahl, 2013). Az SGA-kat első generációs társaiktól klinikailag az különbözteti meg, hogy kevésbé okoznak extrapiramidális mellékhatásokat (EPS) és prolaktinszint (PRL) emelkedést (Stahl, 2013). Ugyanakkor az AP-k ezen szempontból történő felosztásának érvényességét csökkenti, hogy egyes FGA-nak tekintett hatóanyagok (thioridazin, loxapin) minimális EPS provokáló hatása van (és ezzel párhuzamosan erős 5-HT₂ antagonisták) (King és Voruganti, 2002). Mások a különbségeket még kiegészítik azzal, hogy a második generációs AP-k hatékonyabbak a szkizofrénia negatív és kognitív tüneteinek kezelésében is (Lally és MacCabe, 2015). Sajnos a későbbi vizsgálatoknak nem sikerült megerősíteni az SGA-knak, *mint csoportnak*, az FGA-kkal, *mint csoporttal*, szembeni ilyen jellegű superioritását, így például kiderült, hogy 1) a kezelés mellett kialakuló EPS mértéke nem alkalmas az első és második generációs *csoportok* elkülönítésére; 2) a PRL-szint emelő hatás kapcsán a két *csoport* még kevésbé válik el; 3) a kognitív és negatív tüneteket szintén nem csökkentik jobban az SGA-k, mint az FGA-k; 4) az antipszichotikus és az életminőségre gyakorolt hatás, továbbá a kezelés abbahagyásának aránya szintén nem tér el jelentősen a két *csoportban*. Ugyanakkor az egyes hatóanyagok között releváns különbségek vannak, mind a hatékonyság különböző dimenzióiban, mind az egyes mellékhatások tekintetében (Lally és MacCabe, 2015; Leucht et al., 2013). Az mindenesetre megkérdőjelezhetetlen ténynek tűnik – legalábbis a felnőtt populációban – hogy az összes AP, a szkizofrénianak mind az akut, mind

a fenntartó kezelésében hatékonyabb, mint a placebo (Harvey et al., 2016; Lally és MacCabe, 2015; Leucht et al., 2013; Leucht et al., 2012).

Az AP-k kezdetben elsősorban a pszichotikus állapotok kezelésére szolgáltak (beleértve a pszichotikus mániát is), azonban indikációs körük fokozatosan tágult, leginkább az SGA-knak jut egyre nagyobb szerep a bipoláris betegség kezelésében: sok második generációs szer kapott gyógyszerhatósági engedélyt, illetve irányelvi támogatást a bipoláris betegség különböző stádiumainak (depresszió, mánia, kevert fázis), illetve fenntartó (fázisprofilaktikus) kezelésére. Ezen felül, szintén viszonylag új keletű módon, major depresszióban az antidepresszívum terápia augmentálására is jóváhagyta az FDA egyes SGA-k alkalmazását. Végül az SGA-k off-label alkalmazása is gyakori (pl. terápiarezisztens szorongásos zavarokban). Az alkalmazási (javallati) kör bővülése miatt nem meglepő, hogy az AP-k (elsősorban az SGA-k) piaca egyre bővül, vagyis egyre több beteg szedi őket (Ilyas és Moncrieff, 2012; Moncrieff, 2014; Pan et al., 2017; Pillarella et al., 2012; Rihmer et al., 2017c; Stahl, 2013; Stephenson et al., 2013; Wang et al., 2016; Yatham et al., 2013).

SÚLYOS MENTÁLIS BETEGSÉGBEN (SMB) ÉSZLELHETŐ VÁLTOZÁSOK A VÁRHATÓ ÉLETTARTAMBAN ÉS A MORTALITÁSBAN, ILLETVE EZEK LEHETSÉGES MAGYARÁZATAI

Ismert, hogy a súlyos mentális betegségekben (SMB, ún. szkizofrénia, bipoláris betegség; major depresszió) szenvedők mortalitása magasabb, ennek megfelelően a várható élettartamuk pedig alacsonyabb, mint az átlag populáció tagjaié. Egy friss meta-analízis eredménye szerint depressziósokban a mortalitás kockázata relatív rizikóban kifejezve 1.71, ugyanez a szám bipoláris betegségben 2.00, míg pszichotikus betegségekben 2.54 (Walker et al., 2015). Mások eredményei is hasonlóak, SMB-ben (szkizofrénia, bipoláris zavar, major depresszió) 2-3-szor magasabb mortalitást írtak le (Correll et al., 2015; Rihmer et al., 2017a). A várható élettartam az ezekben a kórképekben szenvedőkben kb. 10-25 évvel rövidebb, mint az átlag populáció tagjaié (Correll et al., 2015; Rihmer et al., 2017a). Érdekes, hogy az SMB-vel élők többlet-halálzásáért elsősorban nem a körükben jól ismert gyakoribb szuicid halálzás tehető felelőssé, hanem leginkább a kardiovaszkuláris betegségek (KVB-k), a daganatok és a diabétesz gyakoribb előfordulásának következményeként létrejövő „természetes” halálzás (Bushe et al., 2010; Chang et al., 2011; Dome et al., 2012; Rihmer

et al., 2017a; Tidemalm et al., 2008; Vancampfort et al., 2015; Walker et al., 2015).

Fontos, hogy a normál és a szkizofrén populációk várható élettartama közötti különbség (*mortality gap*) egy friss meta-elemzés eredményei szerint nem csökkent (sőt néhány régebbi vizsgálat szerint még nőtt is) az elmúlt évtizedekben (Hjorthoj et al., 2017; Nielsen et al., 2013; Saha et al., 2007; Walker et al., 2015). Egy nemrégiben publikált tajvani vizsgálat szerint a fiatal (15-44 év) bipoláris kohorszok standardizált halálozási arányszáma (SMR) szintén nőtt 2003 és 2008 között (Pan et al., 2017). Csak néhány vizsgálati eredmény mond ellent a *mortality gap* kiszélesedésének, ilyen pl. egy finn tanulmány, ami azt találta, hogy 1996 és 2006 között az átlag népesség várható élettartama 2.4 évvel, míg a szkizofréniával élők élettartama 4.9 évvel hosszabbodott meg (Tiihonen et al., 2009).

Az SMB-ben szenvedők excesszív természetes (vagyis nem öngyilkosságból, illetve baleseti és más külső okokból bekövetkező) halálzásáért számos tényező tehető felelőssé, így a körükben jól ismert gyakoribb dohányzás és egyéb addiktív szerhasználat, az egészségtelen táplálkozás, a fizikai inaktivitás, a non-compliance (ami nemcsak a pszichiátriai, de a szomatikus gyógyszereléssel kapcsolatban is fennáll) vagy az egészségügyi ellátórendszer alulhasználata, vagy éppen az, hogy az SMB-ben szenvedők rosszabb minőségű ellátást kapnak szomatikus problémáikra (Dome et al., 2012; Hjorthoj et al., 2017; Keinanen et al., 2017; Tidemalm et al., 2008; Walker et al., 2015). Érdekes, hogy egyes vizsgálatok szerint bizonyos metabolikus eltérések (pl. alacsony HDL-szint, emelkedett vércukorszint, emelkedett vérnyomás), amik magyarázhatnak a súlyos mentális betegek magasabb kardiovaszkuláris mortalitását, már a betegség első megjelenésekor (vagyis AP-t nem szedő betegek között), sőt már az SMB kialakulása szempontjából nagy rizikójú személyeknél is jelen vannak. Ezzel összhangban néhány beszámoló már az AP-k felfedezése (piaci bevezetése) előtti időszakban is rögzítette a glükózanyagcsere változásait súlyos pszichiátriai betegekben (Cordes et al., 2017; Garcia-Rizo et al., 2016; Misiak et al., 2017; Rajkumar et al., 2017). (Mások ugyanakkor úgy ítélik meg, hogy valószínűleg nincsen komoly eltérés az AP-naiv súlyos pszichiátriai betegek kardiometabolikus paramétereiben az egészséges kontrollokéhoz képest, de legalábbis elmentmondásosak az eredmények (Correll et al., 2015; Mitchell et al., 2013; Zhai et al., 2017). Mivel bizonyos eltéréseknek (pl. abnormális glükóztolerancia) az AP-naiv szkizofrén betegekben való gyakoribb megjelenése függetlennek látszik az egészségtelen

életmódtól és a BMI-től is (bár kétségtelen, hogy már a premorbid/prodromális időszakban gyakran észlelhetők olyan magatartásbeli változások, úm. a fizikai aktivitás csökkenése, gyakoribb dohányzás és alkoholfogyasztás, amik kardiovaszkuláris kockázatként értékelendők), továbbá bizonyos kardiometabolikus megbetegedések (pl. a diabétesz) gyakorisága szkizofrén betegek elsőfokú hozzátartozóiban a vártnál magasabb arányban fordul elő, így felmerül, hogy egyes metabolikus eltéréseknek és az SMB-knek átfordító genetikai rizikófaktora lehetnek (és valóban találtak már olyan géntárgyakat, melyeknek hatása van mind a szkizofrénia kialakulásának esélyére, mind valamely kardiometabolikus rizikófaktor – BMI, LDL/HDL, derék-csípő arány, szisztolés vérnyomás, 2-es típusú diabétesz mellitus – mértékére is) (Carney et al., 2016; Hjorthoj et al., 2017; Misiak et al., 2017; Rajkumar et al., 2017; Rethelyi és Sawalhe, 2011).

Egyesek felvetik, hogy az SMB-ben szenvedők excesszív természetű (nem külső okokból eredő) halálához hozzájárulhat maga az AP kezelés is. Különösen az SGA szerek kapcsán tűnik logikusnak ez a felvetés, hiszen egyrészt ezek bevezetése óta, a legfőbb célcsoportokban – mint fent már említettük – nem csökkent a *mortality gap*, másrészt az SGA-knak számos olyan mellékhatása van (így pl. súlynövekedést, diszlipidémiát, zavart glükózzáanyagcserét okoznak), amik magyarázhatják az SMB-ben szenvedők emelkedett mortalitását. Jól ismert, hogy az SGA szerek kardiometabolikus rizikófaktorra való hatása nem egységes, így pl. a diszlipidémia/glükózzáanyagcseré zavarai és a testsúlynövekedés szempontjából a clozapin és az olanzapin magas, pl. a risperidon közepes, míg az aripiprazol és a ziprazidon alacsony kockázatú szerek minőségű (egyéb-iránt az FGA szerek között is fellelhetőek hasonló különbségek: míg pl. a klórpromazin testsúlynövelő és lipid/vércukor abnormalitásokat előidéző hatása jelentékeny, addig a haloperidol ilyen irányú hatásai minimálisak) (Bushe et al., 2010; Correll et al., 2015; De Hert et al., 2010; De Hert et al., 2011; Hjorthoj et al., 2017; Pan et al., 2017; Tidemalm et al., 2008). Az AP-knek a kardiovaszkuláris rizikótényezőkre kifejtett kedvezőtlen hatásai miatt számos irányelv (és/vagy maguk a gyógyszerleírások) írják elő ezen rizikótényező időszakos (hatóanyagoként esetenként eltérő) monitorozási rendjét (NICE, 2014; Rihmer et al., 2017c). Nem mellékes szempont, hogy az AP-k nemcsak az eddig tárgyalt metabolikus paraméterekre kifejtett hatásai, de a QTc idő megnyúlása miatt létrejövő ritmuszavarok esélyének a növelésével is fokozhatják a kardiovaszkuláris mortalitást (De Hert

et al., 2011). Ugyanakkor, a többelhalálozásért az AP kezelést felelőssé tévő elméletek hihetőségét nagyban csökkentik azok az epidemiológiai eredmények, melyek szerint az AP kezelésben részesülő szkizofréniaiban szenvedő betegek ösztörtalátása – AP-t nem szedő társaikhoz képest – csökkent. Megint mások azt találták, hogy az összefüggés mind az össz-, mind a kardiovaszkuláris mortalitás tekintetében U-alakú: az AP-t nem szedő és a legnagyobb dózisban AP-t szedő betegekben nagyobb ezek rizikója, mint az alacsony-közepes dózisú AP terápiában részesülő páciensek rizikója (Chen et al., 2015; Correll et al., 2015; Keinanen et al., 2017; Kiviniemi et al., 2013; Torniaainen et al., 2015; Vermeulen et al., 2017). Szemben a nagyszámú vizsgálattal, amik AP kezelés mellett csökkent mortalitást írtak le, jóval kevesebb olyan vizsgálatról tudunk, amely fordított eredményt hozott, azaz ami az AP-t szedő szkizofrén betegekben talált magasabbnak a mortalitást (Joukamaa et al., 2006). Egyelőre nincsenek egyértelmű eredmények arra vonatkozóan, hogy van-e különbség az FGA, illetve az SGA szereket szedők kardiovaszkuláris-, illetve ösztörtalátása között, de a jelenleg rendelkezésre álló adatok nagyobb része utal arra, hogy ebben a tekintetben az SGA szerek jobbak (Bushe et al., 2010; Chen et al., 2015; Kiviniemi et al., 2013). Mint korábban említettük, egyes vizsgálatok szerint az AP-naiv (első epizódos) betegekben is emelkedett a metabolikus rizikófaktorkor gyakorisága, így akár arra a konklúzióra is juthatnánk, hogy az AP kezelés már nem járul(hat) érdemben hozzá a kockázathoz, ugyanakkor meta-analízis szinten igazolt, hogy a többedik epizódos átélő betegek között a kardiometabolikus eltérések prevalenciája magasabb, mint az első epizódos betegeké, és ezért elsősorban nem a pszichiátriai betegség, hanem az egészségtelen életvitel és a pszichofarmakológiai kezelés felelős (Vancampfort et al., 2015).

Megjegyzendő, hogy a furcsa ellentmondásnak, miszerint az AP-knek súlyos, a kardiovaszkuláris rendszert érintő mellékhatásai vannak, de az AP-t szedő betegek ösztörtalátása csökkent, az is (egy) magyarázata lehet, hogy az AP-t nem szedő betegek egyben a szociálisan leginkább deprivált, illetve a legkevesebb betegségbelátással rendelkező személyek is, akik nemcsak a mentálhigiénés, de a szomatikus ellátórendszer számára is elérhetetlenek, így szomatikus betegségeik kezeletlenül maradnak, ennek végeredményeként pedig nő a mortalitásuk (Vermeulen et al., 2017). Egy az AP kezelés ösztörtalátására gyakorolt hatásaival foglalkozó írásban mindenképpen említést érdemel az idős, demens betegek AP kezelésének tulajdonított ösztörtalátás is (ezt részleteiben azonban nem

tárgyaljuk, tekintve, hogy itt elsődlegesen az AP-k súlyos mentális betegségekben kifejtett mortalitásbeli hatásaira fókuszálunk) (Correll et al., 2015; Gareri et al., 2014; Greenblatt és Greenblatt, 2016; Maust et al., 2015; Steinberg és Lyketsos, 2012).

AZ ENDOTÉL PROGENITOR SEJTEK (EPC-K) ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT KAPCSOLATA

Endotél progenitor sejteknek (EPC) nevezzük azokat sejteket, amik a keringésben találhatóak, elsősorban a csontvelőből származnak, proliferálnak, képesek endotéllé differenciálódni és részt vesznek az érújdonképződésben (Fadini et al., 2008; Medina et al., 2017). Ugyan mára meghonosodott ez a teoretikus meghatározás, valószínűnek tűnik, hogy a definíciónak sokféle (fenotípusosan eltérő) sejtípus is megfelel (vagyis az EPC populáció heterogén), így többen szorgalmazzák egy specifikusabb meghatározás, ezzel együtt pedig az EPC sejtek standardizált mérőmódszereinek bevezetését (Fadini et al., 2008; Medina et al., 2017; Mobius-Winkler et al., 2009; Van Craenenbroeck et al., 2008). Az első olyan vizsgálat, amelyben ilyen sejteket sikerült izolálni, eredményei 1997-ben jelentek meg Takayuki Asahara és mtsai. tollából; a szerzők emberi és rágcsálókából származó perifériás vérmintákból izoláltak olyan sejteket, amik *in vitro* endotél karakterisztikájú sejtekké differenciálódtak, illetve *in vivo* hozzájárultak az iszkémiás szövetekben zajló neovaszkularizációhoz (Asahara et al., 1997). A cikk megjelenése óta számtalan vizsgálat foglalkozott az EPC-k karakterizálásával és a különböző, elsősorban szív-érrendszeri betegségek patogenezisében betöltött szerepével. Utóbbi, klinikai vizsgálatoknak a leglényegesebb eredményei a következők: a keringésben a csontvelőből származó EPC-k száma csökken és funkciója károsodik a klasszikus kardiovaszkuláris (KV) rizikófaktorok szinte minden formájának (pl. diabétesz mellitusz; hiperkoleszterinémia; krónikus veseelégtelenség; elhízás; dohányzás; idős kor) jelenléte, illetve a már kialakult KV betegség (a koronária, az agyi, illetve a perifériás erek arterioszklerózisa) esetén. Fordítva, a KV szempontból protektív életmódbeli faktorok (pl. mérsékelt vörösbor fogyasztás; fizikai aktivitás, mediterrán diéta), illetve a KV állapotok kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (pl. sztatinok; ACE inhibitorok, angiotenzin-II receptor antagonisták) alkalmazásakor az EPC-k száma nő (Everaert et al., 2010; Lee et al., 2015; Maiorino et al., 2017; Rigato et al., 2016). Összhangban a fentiekkel, a keringés-

ben lévő EPC-k száma és/vagy funkciója pedig a KV rendszer állapotának egyéb markereivel (pl. áramlás mediálta dilatáció; karotisz intima-media vastagság) korrelál (Keymel et al., 2008; Muller-Ehmsen et al., 2008; Sibal et al., 2009). Fontos még megemlíteni, hogy számos prospektív vizsgálat eredménye (illetve ezek metaanalízise) szól amellett, hogy az alacsony EPC szám *független prediktora* a KV eseményeknek, illetve halálozásnak (Rigato et al., 2016). Összességében elmondható, hogy a keringő EPC szám és/vagy funkció *markere* a KV rendszer egészségi állapotának, míg epidemiológiai szempontból *prediktora* a KV események bekövetkezésének (a két állítás mögött az a tény áll, hogy az EPC sejtek részt vesznek az endotélium homeosztázisában és az érújdonképződés folyamatában) (Fadini et al., 2008).

Az EPC-k keringésben lévő számának, illetve funkcionális aktivitásának meghatározására leginkább az áramlási citometria („*flow cytometry*”) és a különféle protokollokkal dolgozó sejt kultúrák használatosak (Albiero et al., 2010; Fadini et al., 2008; Mobius-Winkler et al., 2009). Az áramlási citometriai vizsgálatokban számos antigén, illetve ezek kombinációja szolgál az EPC sejtek (talán pontosabb, ha azt mondjuk, hogy a feltételezett EPC sejtek) azonosítására, de a legtöbb reprodukált adat a CD34 és KDR (VEGFR-2) kettős pozitív sejtek száma és a kardiovaszkuláris események bekövetkezése közötti erős kapcsolatról áll rendelkezésre (Albiero et al., 2010; Fadini et al., 2008; Mobius-Winkler et al., 2009).

AZ ANTIPSZICHOTIKUM KEZELÉS MELLETTI EPC SZÁM VÁLTOZÁS VIZSGÁLATA

Alapul véve egyrészt a fent részletezett eredményeket az AP kezelés mellett gyakran megjelenő KV rizikófaktorokról, másrészt azt is, hogy az EPC sejtek egyidejűleg markerei a KV rendszer „egészségének” és független prediktora a KV események bekövetkezésének, felmerül a kérdés, hogy vajon az AP terápia hatással van-e az EPC számra (logikusan gondolkodva azt várnánk, hogy csökkenti azt), vagyis az AP kezelés az EPC szám befolyásolásával is hathat-e a betegek kardiovaszkuláris morbiditására/mortalitására. Egy további kérdés, hogy amennyiben ez a hatás kimutatható, akkor az AP kezelés indirekt módon befolyásolja-e az EPC számot (vagyis csupán azáltal csökken – legalábbis hipotézisünk szerint – az EPC szám, hogy az AP kezelés fokozza a klasszikus KV rizikófaktorok, mint az elhízás, a vércukorszint emelkedés, a diszlipidémia stb. kockázatát), vagy az AP kezelés direkt módon is hatással van-e az EPC

számra. Tudomásunk szerint ilyen jellegű vizsgálat korábban még nem történt, vagyis kutatócsoportunk foglalkozik elsőként ezzel a kérdéssel. Vizsgálatunk jelenleg is folyik, az alábbiakban annak protokollját, illetve az első bevont személyekkel kapcsolatos előzetes eredményeket közöljük.

A kutatási kérdés megválaszolásához az Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézetben egy prospektív klinikai vizsgálatot terveztünk, melybe AP-naiv személyeket vontunk be. Az AP-naivitást praktikus okokból úgy definiáltuk, hogy a beteg a kórházi felvétele előtt nem szedhetett AP-t, de az EPC szám meghatározása céljából történt első vérvétel időpontja (0. nap) előtt – a beszállítás és/vagy az akut osztályos kezelés kapcsán – maximum 48 órán át kaphatott AP-t (ez bármilyen, a sürgősségi ellátásban használatos AP lehetett). A vizsgálatba csak azokat vontuk be, akik az EPC szám meghatározására történt (0. napi) vérvétel időpontjában olanzapin vagy risperidon vagy aripiprazol monoterápiát kaptak, és akik kapcsán eddigre az is kiderült, hogy kezelőorvosuk a fenti szerek egyikét tervezi hosszabb távon alkalmazni. Fontos, hogy a vizsgálatból kizártuk azokat, akiknek az AP terápiaja az utánkövetés során megváltozott (természetesen beleértve ebbe az AP terápia abbahagyását is). A vizsgálatba azért a felsorolt 3 hatóanyagot választottuk, mivel ezek testsúlynövelő és kardiális szempontból káros metabolikus mellékhatásai (diszlipidémia, illetve a glükóz anyagcsere zavarai) markánsan eltérnek; az olanzapin nagy gyakorisággal, a risperidon közepes gyakorisággal, míg az aripiprazol ritkán okozza a fent felsorolt metabolikus mellékhatásokat. A három eltérő metabolikus mellékhatásprofilal rendelkező szert szedő betegek bevonásával – reményeink szerint – külön lehetne választani az AP-k EPC-kre kifejtett indirekt (vagyis a testsúlynövekedés, a diszlipidémia és glükóz metabolizmus zavarai által mediált) és esetleges direkt hatását. Az EPC sejtek számát hagyományos vénás vérvétel során nyert mintákból határoztuk meg; az első (0. napi) vérvételt a 28. és a 84. napokon történő mintavételek követték. A betegek szomatikus paramétereit és releváns laborértékeit az egyes viziteken mértük/rögzítettük. A protokoll szerint kizártuk azokat a betegeket, akiknél 1) az EPC számra ható gyógyszerek (pl. aszpirin, sztatinek, vérnyomáscsökkentők, nitrát származékok stb.) dózismódosítása (beleértve az ilyen gyógyszerekkel történő terápia elkezdését és leállítását is) történt az első vérvétel előtti hónapban vagy a vizsgálat során; 2) az első EPC vérvétel idején készült laborjában emelkedett vércukorszint és/vagy emelkedett koleszterin és/vagy trigliceridszin-

tek mutatkoztak, illetve magas volt a vérnyomásuk; 3) az anamnézisben kezeletlen/instabil hipertónia, diabétesz mellitusz, emelkedett koleszterin/triglicerid szintek, koronáriabetegség szerepelt; 4) gondnokság alatt álltak; 5) várandósok voltak. A vizsgálat egyéb bevonási és kizárási kritériumait helyhiány miatt itt nem részletezzük.

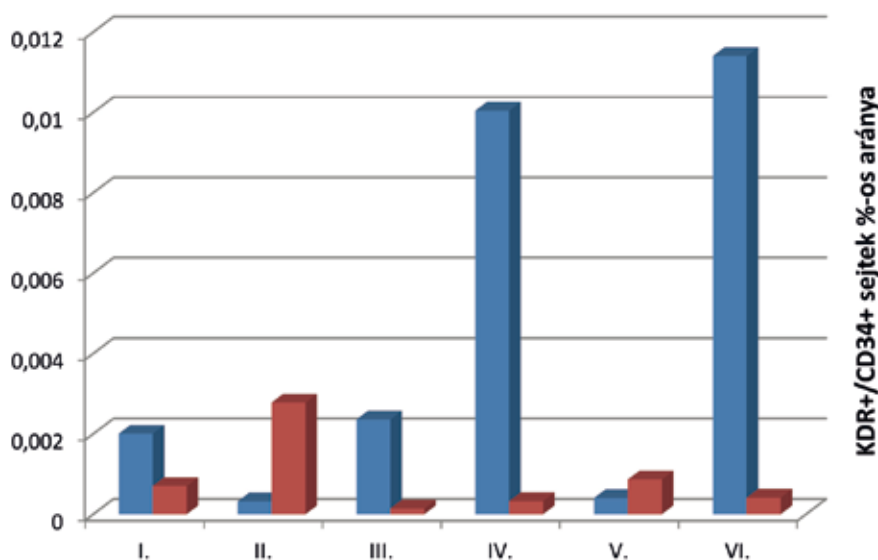
Az EPC-k számát a Semmelweis Egyetem, I. számú Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében határoztuk meg, áramlási citometriai módszerrel (Navio, Beckman Coulter). A mérés során azokat a sejteket tekintettük EPC-knek, melyek CD34/KDR dupla pozitívak voltak.

A vizsgálat elvégzését etikai szempontból Budapest Főváros Kormányhivatala Népegészségügyi Szakigazgatási Szerve, illetve az ETT-TUKEB hagyta jóvá (BPR/021/10955-6/2014). Minden beteg tájékoztatott beleegyezését adta a vizsgálatban való részvételhez.

A vizsgálatba eddig összesen 9 beteget (férfi/nő = 5/4) sikerült bevonnunk, akik életkora 25-46 év között volt (átlag = 32.2 év). 4-en risperidont, míg 4-en olanzapint kaptak, és csak egy beteg szedett aripiprazolt. Sajnos a betegek vizsgálati kapcsolatos együttműködése nem volt túl jó, a 28. napon történő vérvétellel a 9 bevont betegből csak 6-an, míg a 86. napos vizitre már csak 4-en jöttek vissza. Tekintettel a kifejezett mértékű „lemorzsolódásra”, csak annak a 6 betegnek az adatait közöljük, akik a 28. napon történt vérvételre még visszajöttek. Ennek alapján megállapítható, hogy a vizsgált személyek nagy részénél (67%-nál, azaz a hatból négy betegnél) az antipszichotikum kezelés mellett a CD34+/KDR+ sejtek százalékos aránya a mononukleáris sejteken belül – a hipotézisünknek megfelelően – csökkent (1. ábra). Az egyik személy, akiben az AP kezelés során nőtt az EPC-k százalékos aránya aripiprazolt, a másik pedig olanzapint kapott. Az EPC szám növekedése az aripiprazollal történő kezelés során egybeesett, míg az olanzapin kezelés során éppen ellentétes a hipotézisünkkel (hiszen a 3, a vizsgálatban használt szerből az aripiprazol rendelkezik a legkevesebb, míg az olanzapin a legtöbb kardiometabolikus mellékhatással).

Összefoglalva, az előzetes eredmények alátámasztani látszanak hipotézisünket az AP kezelés melletti EPC szám csökkenéséről. A későbbiekben további személyeknek a vizsgálatba történő bevonásával igyekszünk akkora mintaszámot elérni, amiben a különböző zavaróváltozók szerepeltetésével lefuttatott statisztikai modellek már definitív választ tudnak adni a kutatási kérdésünkre.

1. ábra A KDR/CD34 kettős pozitív sejtek %-os aránya a mononukleáris sejtek között (a kék oszlop az első vérvétel időpontjában (0. napon), míg a piros oszlop a második (28. napon levett) vérvétel időpontjában mért értékeket reprezentálja)



KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS: A cikkben leírt pilot vizsgálatot a Nemzeti Agykutatói Program (KTIA-NAP-13-2-2014-0020) támogatásával végeztük. Köszönjük továbbá Prof. Dr. Kéri Szabolcsnak a vizsgálat lebonyolításához nyújtott segítségét.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Döme Péter
Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
E-mail: dome_peter@yahoo.co.uk

IRODALOM

- Albiero, M., Menegazzo, L., Avogaro, A., Fadini, G.P., 2010. Pharmacologic targeting of endothelial progenitor cells. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 10, 16-32.
- Asahara, T., Murohara, T., Sullivan, A., Silver, M., van der Zee, R., Li, T., Witzenbichler, B., Schatteman, G., Isner, J.M., 1997. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275, 964-967.
- Ban, T.A., 2007. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat* 3, 495-500.
- Bushe, C.J., Taylor, M., Haukka, J., 2010. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *J Psychopharmacol* 24, 17-25.
- Carney, R., Cotter, J., Bradshaw, T., Firth, J., Yung, A.R., 2016. Cardiometabolic risk factors in young people at ultra-high risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 170, 290-300.
- Carpenter, W.T., Jr., Davis, J.M., 2012. Another view of the history of antipsychotic drug discovery and development. *Mol Psychiatry* 17, 1168-1173.
- Chang, C.K., Hayes, R.D., Perera, G., Broadbent, M.T., Fernandes, A.C., Lee, W.E., Hotopf, M., Stewart, R., 2011. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One* 6, e19590.
- Chen, V.C., Liao, Y.T., Lai, T.J., Lane, H.Y., Shao, W.C., Dewey, M., Lee, C.T., Lu, M.L., 2015. Survival analysis of the use of first and second generation antipsychotics among patients suffering schizophrenia: A nationwide population-based cohort study. *Schizophr Res* 169, 406-411.
- Cordes, J., Bechdorf, A., Engelke, C., Kahl, K.G., Baliyepalli, C., Losch, C., Klosterkotter, J., Wagner, M., Maier, W., Heinz, A., de Millas, W., Gaebel, W., Winterer, G., Janssen, B., Schmidt-Kraepelin, C., Schneider, F., Lambert, M., Juckel, G., Wobrock, T., Riedel, M., Moebus, S., 2017. Prevalence of metabolic syndrome in female and male patients at risk of psychosis. *Schizophr Res* 181, 38-42.
- Correll, C.U., Detraux, J., De Lepeleire, J., De Hert, M., 2015. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 14, 119-136.
- Crilly, J., 2007. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 18, 39-60.
- De Hert, M., Correll, C.U., Cohen, D., 2010. Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophr Res* 117, 68-74.
- De Hert, M., Detraux, J., van Winkel, R., Yu, W., Correll, C.U., 2011. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 8, 114-126.
- Dimitrelis, K., Shankar, R., 2016. Pharmacological treatment of schizophrenia – a review of progress. *Prog Neurol Psychiatry* 20, 28-35.
- Dome, P., Gonda, X., Rihmer, Z., 2012. Effects of smoking on health outcomes in bipolar disorder with a special focus on suicidal behavior. *Neuropsychiatry* 2, 429-441.
- Domingo, J.J., Moreno, L.M., 2010. The treatment of functional

- psychosis in Spain at the beginning of the XX century (1917-1931). *Actas Esp Psiquiatr* 38, 163-169.
17. Everaert, B.R., Van Craenenbroeck, E.M., Hoymans, V.Y., Haine, S.E., Van Nassauw, L., Conraads, V.M., Timmermans, J.P., Vrints, C.J., 2010. Current perspective of pathophysiological and interventional effects on endothelial progenitor cell biology: focus on PI3K/AKT/eNOS pathway. *Int J Cardiol* 144, 350-366.
 18. Fadini, G.P., Baesso, I., Albiero, M., Sartore, S., Agostini, C., Avogaro, A., 2008. Technical notes on endothelial progenitor cells: ways to escape from the knowledge plateau. *Atherosclerosis* 197, 496-503.
 19. Garcia-Rizo, C., Kirkpatrick, B., Fernandez-Egea, E., Oliveira, C., Bernardo, M., 2016. Abnormal glycemic homeostasis at the onset of serious mental illnesses: A common pathway. *Psycho-neuroendocrinology* 67, 70-75.
 20. Gareri, P., De Fazio, P., Manfredi, V.G., De Sarro, G., 2014. Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. *J Clin Psychopharmacol* 34, 109-123.
 21. Ghaemi, S.N., 2015. A New Nomenclature for Psychotropic Drugs. *J Clin Psychopharmacol* 35, 428-433.
 22. Greenblatt, H.K., Greenblatt, D.J., 2016. Use of Antipsychotics for the Treatment of Behavioral Symptoms of Dementia. *J Clin Pharmacol* 56, 1048-1057.
 23. Harvey, R.C., James, A.C., Shields, G.E., 2016. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. *CNS Drugs* 30, 27-39.
 24. Hjorthoj, C., Sturup, A.E., McGrath, J.J., Nordentoft, M., 2017. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 4, 295-301.
 25. Howes, L.G., Louis, W.J., 1990. Rauwolfia Alkaloids (Reserpine). In: Ganten, D., Mulrow, P.J. (Eds.), *Pharmacology of Antihypertensive Therapeutics*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong.
 26. Ilyas, S., Moncrieff, J., 2012. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry* 200, 393-398.
 27. Issekutz, B., 1967. *Orvosi Lexikon*. Akadémiai Kiadó, Budapest.
 28. Joukamaa, M., Heliovaara, M., Knekt, P., Aromaa, A., Raitasalo, R., Lehtinen, V., 2006. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 188, 122-127.
 29. Kapur, S., Mamo, D., 2003. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27, 1081-1090.
 30. Keinanen, J., Mantere, O., Markkula, N., Partti, K., Perala, J., Saarni, S.I., Harkanen, T., Suvisaari, J., 2017. Mortality in people with psychotic disorders in Finland: A population-based 13-year follow-up study. *Schizophr Res*.
 31. Keymel, S., Kalka, C., Rassaf, T., Yeghiazarians, Y., Kelm, M., Heiss, C., 2008. Impaired endothelial progenitor cell function predicts age-dependent carotid intimal thickening. *Basic Res Cardiol* 103, 582-586.
 32. King, C., Voruganti, L.N., 2002. What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. *J Psychiatry Neurosci* 27, 168-175.
 33. Kiviniemi, M., Suvisaari, J., Koivumaa-Honkanen, H., Hakkinen, U., Isohanni, M., Hakko, H., 2013. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophr Res* 150, 274-280.
 34. Lally, J., MacCabe, J.H., 2015. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull* 114, 169-179.
 35. Lee, H.J., Kim, W., Kim, W.S., Woo, J.S., Kim, Y.G., Moon, J.Y., Lee, S.H., Ihm, C.G., Lee, T.W., Jeong, K.H., 2015. Circulating Endothelial Progenitor Cell Levels Predict Cardiovascular Events in End-Stage Renal Disease Patients on Maintenance Hemodialysis. *Nephron* 130, 151-158.
 36. Lehmann, H.E., Ban, T.A., 1997. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 42, 152-162.
 37. Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R.R., Geddes, J.R., Kissling, W., Stapf, M.P., Lassig, B., Salanti, G., Davis, J.M., 2013. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382, 951-962.
 38. Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., Davis, J.M., 2012. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379, 2063-2071.
 39. Lopez-Munoz, F., Alamo, C., Cuenca, E., Shen, W.W., Clervoy, P., Rubio, G., 2005. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry* 17, 113-135.
 40. Maiorino, M.I., Bellastella, G., Petrizzo, M., Gicchino, M., Caputo, M., Giugliano, D., Esposito, K., 2017. Effect of a Mediterranean diet on endothelial progenitor cells and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: Follow-up of a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol* 24, 399-408.
 41. Maust, D.T., Kim, H.M., Seyfried, L.S., Chiang, C., Kavanagh, J., Schneider, L.S., Kales, H.C., 2015. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 72, 438-445.
 42. Medina, R.J., Barber, C.L., Sabatier, F., Dignat-George, F., Melero-Martin, J.M., Khosrotehrani, K., Ohneda, O., Randi, A. M., Chan, J.K.Y., Yamaguchi, T., Van Hinsbergh, V.W.M., Yoder, M.C., Stitt, A.W., 2017. Endothelial Progenitors: A Consensus Statement on Nomenclature. *Stem Cells Transl Med* 6, 1316-1320.
 43. Misiak, B., Stanczykiewicz, B., Laczmanski, L., Frydecka, D., 2017. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naive patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*.
 44. Mitchell, A.J., Vancampfort, D., Sweers, K., van Winkel, R., Yu, W., De Hert, M., 2013. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 39, 306-318.
 45. Mobius-Winkler, S., Hollriegel, R., Schuler, G., Adams, V., 2009. Endothelial progenitor cells: implications for cardiovascular disease. *Cytometry A* 75, 25-37.
 46. Moncrieff, J., 2014. The medicalisation of "ups and downs": the marketing of the new bipolar disorder. *Transcult Psychiatry* 51, 581-598.
 47. Muller-Ehmsen, J., Braun, D., Schneider, T., Pfister, R., Worm, N., Wielckens, K., Scheid, C., Frommolt, P., Flesch, M., 2008. Decreased number of circulating progenitor cells in obesity: beneficial effects of weight reduction. *Eur Heart J* 29, 1560-1568.
 48. Must, A., Horváth, S., 2015. *Antipszichotikumok*, In: Füredi, J., Németh, A. (Eds.), *A pszichiátria magyar kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest.
 49. NICE, 2014. *Bipolar disorder: assessment and management*. Clinical guideline.
 50. Nielsen, R.E., Uggerby, A.S., Jensen, S.O., McGrath, J.J., 2013. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades--a Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophr Res* 146, 22-27.
 51. Nur, S., Adams, C.E., 2016. Chlorpromazine versus reserpine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD012122.
 52. Pan, Y.J., Yeh, L.L., Chan, H.Y., Chang, C.K., 2017. Transformation of excess mortality in people with schizophrenia and bipolar disorder in Taiwan. *Psychol Med*, 1-11.

53. Pillarella, J., Higashi, A., Alexander, G.C., Conti, R., 2012. Trends in use of second-generation antipsychotics for treatment of bipolar disorder in the United States, 1998-2009. *Psychiatr Serv* 63, 83-86.
54. Rajkumar, A.P., Horsdal, H.T., Wimberley, T., Cohen, D., Mors, O., Borglum, A.D., Gasse, C., 2017. Endogenous and Antipsychotic-Related Risks for Diabetes Mellitus in Young People With Schizophrenia: A Danish Population-Based Cohort Study. *Am J Psychiatry*, appiajp201616040442.
55. Ramachandriah, C.T., Subramaniam, N., Tancer, M., 2009. The story of antipsychotics: Past and present. *Indian J Psychiatry* 51, 324-326.
56. Rethelyi, J., Sawalhe, A.D., 2011. [Comorbidity of metabolic syndrome, diabetes and schizophrenia: theoretical and practical considerations]. *Orv Hetil* 152, 505-511.
57. Rigato, M., Avogaro, A., Fadini, G.P., 2016. Levels of Circulating Progenitor Cells, Cardiovascular Outcomes and Death: A Meta-Analysis of Prospective Observational Studies. *Circ Res* 118, 1930-1939.
58. Rihmer, Z., Gonda, X., Dome, P., 2017a. The assessment and management of suicide risk in bipolar disorder, In: Carvalho, A.F., Vieta, E. (Eds.), *The Treatment of Bipolar Disorder: Integrative Clinical Strategies and Future Directions*. Oxford University Press, Oxford.
59. Rihmer, Z., Gonda, X., Dome, P., 2017b. Is Mania the Hypertension of the Mood? Discussion of A Hypothesis. *Curr Neuropsychopharmacol* 15, 424-433.
60. Rihmer, Z., Szekeres, G., Pestality, P., Balázs, J., Mircics, Z., Szili, I., Döme, P., 2017c. A bipoláris affektív betegségek diagnosztikájáról és terápiájáról. *Psychiatr Hung* 32, 178-224.
61. Saha, S., Chant, D., McGrath, J., 2007. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 64, 1123-1131.
62. Shen, W.W., 1999. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry* 40, 407-414.
63. Sibal, L., Aldibbiat, A., Agarwal, S.C., Mitchell, G., Oates, C., Razvi, S., Weaver, J.U., Shaw, J.A., Home, P.D., 2009. Circulating endothelial progenitor cells, endothelial function, carotid intima-media thickness and circulating markers of endothelial dysfunction in people with type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Diabetologia* 52, 1464-1473.
64. Stahl, S.M., 2013. Chapter 5. Antipsychotic agents, Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application., 4th ed. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
65. Steinberg, M., Lyketsos, C.G., 2012. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *Am J Psychiatry* 169, 900-906.
66. Stephenson, C.P., Karanges, E., McGregor, I.S., 2013. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. *Aust N Z J Psychiatry* 47, 74-87.
67. Tidemalm, D., Waern, M., Stefansson, C.G., Elofsson, S., Runeson, B., 2008. Excess mortality in persons with severe mental disorder in Sweden: a cohort study of 12 103 individuals with and without contact with psychiatric services. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 4, 23.
68. Tiihonen, J., Lonnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A., Haukka, J., 2009. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 374, 620-627.
69. Torniainen, M., Mittendorfer-Rutz, E., Tanskanen, A., Bjorkenstam, C., Suvisaari, J., Alexanderson, K., Tiihonen, J., 2015. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 41, 656-663.
70. Van Craenenbroeck, E.M., Conraads, V.M., Van Bockstaele, D.R., Haine, S.E., Vermeulen, K., Van Tendeloo, V.F., Vrints, C.J., Hoymans, V.Y., 2008. Quantification of circulating endothelial progenitor cells: a methodological comparison of six flow cytometric approaches. *J Immunol Methods* 332, 31-40.
71. Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A.J., De Hert, M., Wampers, M., Ward, P.B., Rosenbaum, S., Correll, C.U., 2015. 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* 14, 339-347.
72. Vermeulen, J., van Rooijen, G., Doedens, P., Numminen, E., van Tricht, M., de Haan, L., 2017. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 1-12.
73. Walker, E.R., McGee, R.E., Druss, B.G., 2015. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 72, 334-341.
74. Wang, S.M., Han, C., Lee, S.J., Jun, T.Y., Patkar, A.A., Masand, P.S., Pae, C.U., 2016. Second Generation Antipsychotics in the Treatment of Major Depressive Disorder: An Update. *Chonnam Med J* 52, 159-172.
75. Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Parikh, S.V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M., O'Donovan, C., Macqueen, G., McIntyre, R.S., Sharma, V., Ravindran, A., Young, L.T., Milev, R., Bond, D.J., Frey, B.N., Goldstein, B.I., Lafer, B., Birmaher, B., Ha, K., Nolen, W.A., Berk, M., 2013. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 15, 1-44.
76. Zhai, D., Cui, T., Xu, Y., Feng, Y., Wang, X., Yang, Y., Li, S., Zhou, D., Dong, G., Zhao, Y., Yang, Y., Zhang, R., 2017. Cardiometabolic risk in first-episode schizophrenia (FES) patients with the earliest stages of both illness and antipsychotic treatment. *Schizophr Res* 179, 41-49.

About the association between antipsychotic medication and cardiovascular morbidity: epidemiology and possible background mechanisms

The history of antipsychotics began with the discovery of chlorpromazine in the 1950s. Since then this group of medications has become one of the most important element of the armamentarium of psychopharmacology. While initially these pharmacons were used in the treatment of psychotic states (including psychotic mania) in the last approximately 10-15 years new indications – such as treatment of depressive, manic and mixed states and also mood-stabilization in bipolar disorder and also the treatment of major depressive disorder – for several second-generation antipsychotic (SGA) agents have been introduced. Taking this fact into consideration it is not surprising that the market of SGAs has been broadened in several countries. At the same time, safety issues have been raised related to some SGAs, mainly because of their adverse cardiometabolic effects (e.g. weight gain; dyslipidemia; disturbances of glucose metabolism). Related to this, it is worthy of note that the lifespan of patients with serious mental illness (SMIs, such as schizophrenia; bipolar disorder; major depression) is shorter than their healthy counterparts and that somatic comorbidities (mainly cardiovascular disorders) of these patients are primarily responsible for this fact. In this paper, firstly we briefly discuss the history and features of APs then we present data on the shorter than expected lifespan of patients with SMIs and also the possible background mechanisms of it (including the supposed role of AP treatment). Then we provide a short discussion on endothelial progenitor cells (EPC), their role in cardiovascular system and related clinical relevance. Eventually, we also discuss our pilot study with the aim to reveal whether there is any effect of AP therapy on the number of CD34/KDR double-positive EPCs.

Keywords: antipsychotics, cardiovascular, metabolic, serious mental illness, endothelial progenitor cells