

taktu s realitou. Lidé trpící psychózou nejsou schopni rozlišovat mezi realitou a chorobnými prožitky v oblasti myšlení a vnímání. Schizofrenie vzniká jako souhrn genetických a enviromentálních vlivů a projevuje se čtyřmi základními okruhy příznaků: pozitivní, negativní, afektivní a kognitivní. Prognóza pacientů závisí na průběhu nemoci, na komorbiditách jak fyzických (metabolické, kardiovaskulární, neurologické, onkologické onemocnění), tak psychiatrických (např. zneužívání návykových látek). Obecně horší je prognóza při chronickém průběhu nemoci s převažující negativní symptomatikou (deficitní syndrom) a nálezy atrofie korových a podkorových oblastí mozku (2).

### Antipsychotika druhé generace

Antipsychotika jsou obecně klasifikována jako typická, neboli první generace (AP1G), a atypická, neboli druhé generace (AP2G). AP2G antagonizují dopaminové  $D_2$  a serotoninové 5-HT<sub>2</sub> receptory a vykazují méně extrapyramidových nežádoucích účinků (EPS), nižší výskyt hyperprolaktinémie a podobnou či vyšší klinickou účinnost než AP1G. Kromě schizofrenie se mohou použít i v léčbě psychóz nejrůznějšího původu, bipolárních poruch, jako augmentace antidepressivní terapie či rezistentních úzkostných poruch. V nepsihiatrických indikacích se občas užívají i na nevolnost, zvracení či škytavku (3).

### Farmakodynamické parametry AP2G

Základní mechanismus účinku spočívá v efektu na neurotransmiterové systémy a jejich receptory, především na dopaminové  $D_2$  a serotoninové 5-HT<sub>2</sub>. Primární antipsychotický efekt se odvozuje od 60–80% blokády  $D_2$  receptorů v mesolimbické dopaminové dráze, ale i asociální oblasti nigrostriatální dopaminové dráhy (4, 5, 6). Blokáda vyšší než 80% obsazenosti  $D_2$  receptorů v nigrostriatální dráze často vede k EPS (7). Obsazenost  $D_2$  receptorů může být ověřena pozitronovou emisní tomografií (PET); v klinické praxi se spíše používá stanovení plazmatické hladiny antipsychotik (8). Schématické znázornění farmakodynamických vlastností je shrnuto v tabulce 1.

**Tab. 1.** Základní farmakodynamické vlastnosti AP2G. SPC jednotlivých přípravků, Mohr et al. (2025) (3)

Farmakodynamický efekt	Léčivo	Blokáda receptoru				
		$D_2$	5-HT <sub>2</sub>	$\alpha_1$	H <sub>1</sub>	M
antagonista dopaminu	amisulprid	+				
serotoninová a dopaminová antagonisté	lurasidon	+	+			
	paliperidon	+	+	+	±	
	risperidon	+	+	+	±	
	sertindol	+	+	+		
	ziprasidon	+	+			
multireceptorová antagonisté (MARTA)	klozapin	+	+	+	+	+
	olanzapin	+	+	+	+	+
	quetiapin	+	+	+	+	
parciální dopaminová agonisté	aripiprazol	+	+			
	brexpiprazol	+	+	+		
	kariprazin	+	+			

$D_2$  – dopaminové  $D_2$  receptory, 5-HT<sub>2</sub> – serotoninové receptory,  $\alpha_1$  – alfa 1 receptory, H<sub>1</sub> – histaminové receptory, M – muskarinové receptory

### Základní farmakokinetické vlastnosti AP2G

AP2G vykazují mnoho společných farmakokinetických parametrů. Důležitá je dobrá absorpce z gastrointestinálního traktu s dosažením maximální plazmatické koncentrace za 1–6 hodin; variabilní biologická dostupnost od 5 do 100%, rychlá distribuce z krve do centrálního nervového systému, často vyšší hladina v mozkomíšním moku než v plazmě, eliminace primárně hepatálně/renálně, eliminační poločas mezi 12–36 hodinami (aktivní metabolity často delší), metabolizace cestou cytochromu P450 (CYP) a UDP-glukonyltransferázou (UGT) jako hlavním metabolickým enzymovým systémem (9). Farmakokinetické vlastnosti AP2G shrnuje tabulka 2.

### Nežádoucí účinky

Při výběru vhodného antipsychotika je vhodné, kromě odpovědi na dříve užívanou léčbu a posouzení komorbidit somatických i psychických, zvážit profil nežádoucích účinků zvoleného léčiva tak, aby profil byl co nejšetrnější. Jak již bylo zmíněno výše, výskyt EPS je častější u AP1G díky vyšší selektivitě při obsazení dopaminových receptorů, silně antagonizují  $D_2$  receptor. EPS se řadí mezi neurologické nežádoucí účinky s časnými (polékový parkinsonismus, akutní dystonie, akathizie) nebo pozdními (tardivní dyskineze a dystonie, tardivní akathizie) projevy. Quetiapin, olanzapin nebo klozapin patří mezi antipsychotika s velmi nízkým potenciálem vyvolání EPS, zatímco risperidon či amisulprid vykazuje vyšší riziko (10). Antipsychotika mohou blokádu dopaminergní tuberoinfundibulární dráhy v mozku způso-

bit až desetinásobně zvýšení hladiny prolaktinu (11). Příмым důsledkem hyperprolaktinémie může být gynekomastie a galaktorhea, nepříným pak poruchy menstruačního cyklu, snížení libida a fertility, impotence a dlouhodobě osteoporóza. Zde jsou nejrizikovější amisulprid, paliperidon a risperidon. Častými nežádoucími účinky, zvláště AP2G ze skupiny MARTA, jsou nárůst hmotnosti, hyperglykemie, dyslipidemie a hypertenze. Jedná se o rizikové faktory pro rozvoj diabetu a kardiovaskulárních onemocnění. Pacienti se schizofrenií dokonce vykazují primárně vyšší riziko rozvoje diabetu než běžná populace (12). Kardiotoxický účinek mají ve vyšších dávkách všechna antipsychotika, mezi nejčastější patří ortostatická hypotenze s rizikem synkopy, pádu a poranění. Zvýšené riziko prodloužení QTc intervalu na EKG vykazují antipsychotika první i druhé generace, interval se prodlužuje v závislosti na dávce a riziko prodloužení QT intervalu klesá v tomto pořadí sertinol > amisulprid > ziprasidon > risperidon > olanzapin > kvetiapin > haloperidol > paliperidon > aripiprazol > kariprazin > brexpiprazol > lurasidon (13, 14).

### Terapeutické monitorování léčiv (TDM)

TDM se definuje jako stanovení koncentrace léčiva v plazmě, séru nebo krvi. S následnou interpretací slouží k titraci dávky u jednotlivých pacientů tak, aby bylo dosaženo maximální účinnosti s co nejnižším rizikem toxicity. Pro AP2G platí, že míra obsazenosti  $D_2$  receptorů v mozku odpovídá plazmatické (sérové) hladině antipsychotik (8). Vzhledem k vysoké variabilitě farmakokinetických para-