

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**METODY STANOVENÍ KARDIOMETABOLICKÉHO RIZIKA U PACIENTŮ SE  
SCHIZOFRENIÍ**  
(se zaměřením na endoteliální dysfunkci)

**Dita Protopopová**

Autoreferát dizertační práce

Doktorský studijní program: Psychiatrie

Hradec Králové

2015

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinované formy doktorského studijního programu Psychiatrie na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

**Student:** MUDr. Dita Protopopová  
Katedra Psychiatrie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta  
v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

**Školitel:** Doc. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.  
Psychiatrická klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta  
v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

**Školitel specialista:** Doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D.  
I. Interní klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci  
Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

**Oponenti:** As. MUDr. Pavel Doubek, Ph.D.  
1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a Psychiatrická klinika  
Všeobecné fakultní nemocnice Praha

Doc. MUDr. Tomáš Kašpárek, Ph.D.  
Psychiatrická klinika, Masarykova Univerzita v Brně a Fakultní  
nemocnice Brno

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby disertačních prací doktorského studijního programu Psychiatrie dne ..... od ..... hod. ve velké posluchárně Psychiatrické kliniky v areálu FN Hradec Králové.

Tato práce vznikla za podpory Grantové agentury Univerzity Karlovy GA UK, číslo grantu: 438213 a výzkumných záměrů MZO 00179906 a PRVOUK P 37/08, P 37/03.

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D..  
předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu Psychiatrie  
Garant studijního programu

**OBSAH**

Souhrn.....	4
Summary.....	5
Úvod do problematiky.....	6
Vlastní práce (cíle, metodika, výsledky).....	9
Diskuze.....	16
Závěry.....	21
Literatura.....	22
Přehled publikační činnosti autora .....	26

## SOUHRN

Pacienti se schizofrenií mají oproti obecné populaci 2x vyšší mortalitu z kardiovaskulárních (KV) příčin, a také vyšší prevalenci ovlivnitelných KV rizikových faktorů. Mezi příčiny zvýšené KV zátěže u schizofrenie patří nezdravý životní styl a zvýšená prevalence kouření v této populaci. Samotné onemocnění schizofrenií je spojeno se změnami katecholaminů, hormonů a prozánětlivých mediátorů s potenciálním vlivem na kardiovaskulární systém a jeho funkci. Antipsychotika mohou nepříznivě ovlivnit některé metabolické parametry a dále zvyšovat KV riziko léčených pacientů.

Péče o kardiovaskulární zdraví pacientů se schizofrenií je v současné době nedostatečná, a to v oblasti diagnostiky i léčby. Klinická vodítka doporučují u těchto pacientů pravidelné monitorování KV rizikových faktorů. Dle studií u obecné populace však tradiční KV rizikové faktory selžou v predikci rozvoje koronární nemoci nebo jiných závažných kardiovaskulárních příhod v 25ti až 50ti procentech. Jako citlivější metoda k posouzení rizika KV onemocnění se jeví vyšetření endoteliální funkce. Endoteliální dysfunkce je preklinickým stadiem aterosklerózy a v obecné populaci korelovala s tradičními KV rizikovými faktory a předčila je v predikci KV příhody v budoucnu.

V první části práce jsme zhodnotili výsledky u 129 ambulantních pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu a potvrdili vysokou prevalenci ovlivnitelných KV rizikových faktorů v této populaci. Dle výsledků studie byli nejvíce zastoupenými rizikovými faktory nadváha (70 % pacientů), dyslipidémie (70 %) a kouření (43 %). Dle systému SCORE bylo u 10 % pacientů přítomno vysoké riziko fatální kardiovaskulární příhody do deseti let. Při použití Evropských vodítek pro prevenci kardiovaskulárních nemocí jsme našli vysoké riziko u 24 % nemocných. Druhá část výzkumu byla zaměřená na zhodnocení vyšetření endoteliální funkce jako screeningové metody k nalezení vysoce rizikových jedinců ohledně rozvoje KV onemocnění. Přístrojem EndoPAT 2000 jsme vyšetřili funkci endotelu periferních cév u 50ti relativně mladých (do 50ti let) pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu bez příznaků KV onemocnění v současnosti či osobní anamnéze. Výsledky jsme porovnali se souborem zdravých dobrovolníků spárovaných ohledně věku a pohlaví. Studijní soubory se v prevalenci endoteliální dysfunkce nelišili a nenalezli jsme ani korelaci mezi endoteliální dysfunkcí a KV rizikovými faktory. Významné je, že pacienti se schizofrenií měli oproti kontrolám signifikantně vyšší výskyt téměř všech tradičních KV rizikových faktorů. V diskuzi k výzkumu se zabývám možnou interpretací daného výsledku, a také srovnáním s relevantními výsledky domácích i zahraničních studií.

## **Cardiometabolic risk assessment in patients with schizophrenia**

### **SUMMARY**

The mortality due to cardiovascular (CV) disease is doubled in patients with schizophrenia compared to general population and they have a higher prevalence of modifiable CV risk factors. The causes of increased CV burden in schizophrenia include unhealthy life style and high prevalence of smoking. Schizophrenia itself is associated with changes in catecholamines, hormones and pro-inflammatory mediators with potential impact on cardiovascular system and its function. Antipsychotics can have a negative impact on various metabolic parameters and further increase CV risk in treated individuals.

Both the diagnostics and treatment of CV health problems is insufficient in patients with schizophrenia. Regular monitoring of CV risk factors is recommended in clinical guidelines. However, based on studies in general population the traditional CV risk factors fail in prediction of coronary heart disease or other serious CV events in 25 to 50%. Endothelial function measurement seems to be a more sensitive tool to assess the risk of CV disease. Endothelial dysfunction (ED) represents a preclinical stage of atherosclerosis. In general population ED correlated with traditional CV risk factors and was superior to them in predicting future CV events.

In the first part of the study, we assessed the results of 129 outpatients with schizophrenia and related disorders and confirmed the high prevalence of modifiable CV risk factors in this population. The most prevalent risk factors were overweight (70%), dyslipidaemia (70%) and smoking (43%). Based on SCORE chart, 10% of patients were in a high risk of fatal CV event in ten years. When European guidelines for the prevention of CV diseases were applied, the proportion of patients in a high risk increased to 24%. The second part of the study focused on the evaluation of endothelial dysfunction measurement as a screening for individuals in high risk of CV disease. We measured the peripheral endothelial function by EndoPAT 2000 in 50 relatively young (up to 50 years of age) patients with schizophrenia and related disorders that had no history of CV disease. The results were compared to 50 sex- and age-matched healthy volunteers. The study groups didn't differ regarding ED prevalence and there was no correlation between ED and CV risk factors. Importantly, patients with schizophrenia had a higher prevalence of almost all traditional CV risk factors compared to controls. The discussion section includes the possible interpretations of such results as well as the comparison of our results with the relevant local and foreign studies.

## ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Schizofrenie je chronickou duševní nemocí, spojenou se strukturálním a funkčním mozgovým postižením. Celosvětově postihuje 1 až 1,5% populace a její začátek je převážně v adolescenci či u mladých dospělých (Thackery, 2003). Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) se schizofrenie nachází mezi sedmi nejvíce invalidizujícími nemocemi u lidí ve věku 20 – 45 let a převyšuje např. HIV nebo kardiovaskulární onemocnění (Leucht a kol., 2007). Pacienti se schizofrenií umírají přibližně o 20 let dříve než obecná populace (Newcomer, 2007). Až 60 % této nadměrné mortality pacientů se schizofrenií lze přičíst somatickým onemocněním (Brown, 1997; Leucht et al., 2007). Mortalita z kardiovaskulárních příčin je u pacientů se schizofrenií v porovnání s obecnou populací přibližně dvounásobná a tvoří největší podíl z úmrtí na somatická onemocnění v této populaci (Bushe a kol., 2010; Leucht a kol., 2007). Pacienti se schizofrenií mají také oproti obecné populaci vyšší prevalenci KV rizikových faktorů, jako je obezita, diabetes, dyslipidémie a hypertenze (viz. Tabulka 1). Významné je, že rozdíl v kardiovaskulární mortalitě mezi obecnou populací a pacienty se schizofrenií se v posledních 30ti letech dále prohlubuje, jako by se pacientů se schizofrenií vůbec nedotýkalo globální zlepšování zdravotní péče (Saha a kol., 2006, Nielsen a kol., 2013).

**Tabulka 1.** Prevalence kardiovaskulárních rizikových faktorů u schizofrenie a relativní riziko oproti obecné populaci (upraveno dle: De Hert a kol., 2009).

KV rizikový faktor	Prevalence u schizofrenie a RR
Obezita	45 – 55 %, RR: 1,5 - 2
Kouření	50 – 80 %, RR: 2 - 3
Diabetes	10 – 15 %, RR: 2
Hypertenze	19 – 58 %, RR: 2 - 3
Dyslipidémie	25 – 69 %, RR: ≤ 5

KV – kardiovaskulární, RR – relativní riziko

Jedním ze zásadních faktorů ovlivňujícím kardiometabolické riziko je životní styl nemocných schizofrenií. Nezdravá dieta, nedostatek pohybu a abúzus alkoholu mohou vést k obezitě. Tím se zvyšuje riziko dalších onemocnění, včetně hypertenze, dyslipidemie, diabetu 2. typu, onemocnění koronárních cév, osteoartritidy, respiračních onemocnění a nemocí žlučníku. Kouření, jehož prevalence je u nemocných schizofrenií 2-3x vyšší oproti

obecné populaci, je samostatným kardiovaskulárním rizikovým faktorem (Brown, 1997, Saari a kol., 2005). Dlouhodobá léčba antipsychotiky je základem pro zajištění stabilizovaného stavu u nemocných schizofrenií. Retrospektivní analýza dat 66 881 pacientů se schizofrenií prokázala, že lidé trpící schizofrenií, kteří neužívali antipsychotika, měli o 20 % vyšší obecnou mortalitu oproti pacientům dlouhodobě (7 – 11 let) medikací užívajícím (Tiihonen a kol., 2009). I v uvedené studii však bylo nejčastější příčinou úmrtí pacientů kardiovaskulární onemocnění. Data z mortalitních studií ohledně vlivu antipsychotické léčby na KV mortalitu pacientů se schizofrenií jsou nejednoznačná. Některé studie naznačují vztah mezi vystavením se účinku antipsychotik a zvýšenou mortalitou z KV příčin (Weinmann a kol., 2009). Mechanismů, kterými mohou antipsychotika přispívat ke zvýšení KV rizika je několik. Jde jednak o zvýšení apetitu s nárůstem hmotnosti, dále ovlivnění lipidového a glukózového metabolismu, ale také přímé působení na kardiovaskulární systém (Stahl a kol., 2009). Antipsychotika ovlivňují iontové kanály v srdci s následkem prodloužení QTc intervalu a zvýšením rizika rozvoje závažných arytmií (Behr a Roden, 2013). Jsou také spojována s rozvojem tromboembolické nemoci a vzácně s myokarditidou nebo kardiomyopatií (Masopust a kol., 2012; Timour a kol., 2012). U některých pacientů jsou přítomny metabolické abnormality ve smyslu narušené glukózové tolerance, hypercholesterolemie či zvýšené proporce abdominálního tuku již v době propuknutí první epizody schizofrenie a před nasazením antipsychotické medikace (De Hert a kol., 2009). Tyto nálezy spolu s konzistentně popisovanými změnami imunologických parametrů u pacientů s psychózou podporují hypotézu metabolických odchylek jako součásti samotného schizofrenního onemocnění (Scigliano a Ronchetti, 2013; Smyth a Lawrie, 2013).

V doporučení jednotlivých psychiatrických společností nalezneme vodítka ohledně monitorace KV rizikových faktorů u pacientů se schizofrenií. Jde zejména o odebrání anamnézy KV nemocí a kuřáckých návyků, a dále o monitoraci váhy, obvodu pasu, krevního tlaku, EKG (elektrokardiogram) a určitých laboratorních parametrů (glykémie a hladiny krevních lipidů) (Masopust a Malý, 2010). Compliance s těmito vodítky je však ze strany lékařů i pacientů nedostatečná (Bernardo a kol., 2009; De Hert a kol., 2011). Navíc v obecné populaci, kde je monitorace KV rizikových faktorů prováděná mnohem důsledněji než u psychiatrických pacientů, nejsou tyto proměnné dostačující k predikci kardiovaskulární morbidity a mortality v budoucnu. Klasické KV rizikové faktory selžou v predikci rozvoje onemocnění koronárních tepen a jiných závažných KV příhod v 25 až 50 % (Reriani a kol., 2010). Jsou proto zkoumány nové biomarkery KV rizika, jako C-reaktivní protein, pentraxin-3 nebo adiponektin (The Fifth Joint Task Force, 2012).

Pozornost se soustředí na včasnou diagnostiku KV onemocnění, a to již ve stadiu preklinické aterosklerózy, tj. plně reverzibilních změn cévního endotelu s potencionálním vývojem směrem k aterosklerotickému plaku. Výzkum kardiovaskulárního systému napovídá, že právě endotel a jeho funkce by mohl být tím „ultimátním rizikovým faktorem“, tj. spojením zátěže, kterou veškeré rizikové faktory vytvářejí, a sumy všech vaskuloprotektivních faktorů jednotlivce (Anderson, 1999; Bonetti a kol., 2003). Endoteliální dysfunkce byla pozorována u pacientů s nemocí koronárních tepen, diabetem mellitem typu 2, hypertenzí, obezitou, selháním ledvin a hypercholesterolémií a může sloužit jako časný prediktor kardiovaskulárního onemocnění (Bonetti a kol., 2003; Moerland a kol., 2012; Blum a Nahir, 2013). Endoteliální funkce je nejčastěji posuzovaná na základě oxidem dusnatým-indukované vazodilatace. Zlatým standardem je měření průměru a průtoku krve koronárními tepnami po intrakoronární infuzi acetylcholinu, jde však o invazivní, drahé a potenciálně nebezpečné vyšetření, kterého využitelnost v praxi je nízká. Nejběžnějším vyšetřením endoteliální funkce je Flow-mediated dilation capability (FMD), tj. ultrazvukové vyšetření změn v průměru brachiální arterie v reakci na krátkodobou arteficiálně vyvolanou ischémii. Nevýhodou vyšetření je závislost na schopnostech vyšetřujícího (a tím i nízká objektivita) a absence korekce ohledně systémových změn v cévním řečišti (Reriani a kol., 2011; Poredos a Jezovnik, 2013). Reactive hyperaemia-peripheral arterial tonometry (RH-PAT, přístroj EndoPAT 2000, Itamar Medical Ltd; Caesarea, Israel) je slibná neinvazivní technika validizovaná pro měření endoteliální funkce v obecné populaci – ve studiích výsledky měření pomocí RH-PAT korelovaly s výsledky získanými invazivním měřením kvantitativní angiografií a vykazovali podobný profil jako FMD (Kuvin a kol., 2003; Bonetti a kol., 2004). RH-PAT pletysmograficky měří změny průtoku v cévním řečišti prstu na ruce, a to před a po reaktivní hyperémii způsobenou krátkou okluzí brachiální arterie. Automaticky vypočtený poměr je vyjádřen jako RH index, přičemž veškeré hodnoty pod 1,67 značí endoteliální dysfunkci (Axtell a kol., 2010; Reriani a kol., 2011). V obecné populaci byla ve studii s 270ti pacienty a 7mi letým sledováním nízká reaktivní hyperemie měřená přístrojem EndoPAT nezávislým prediktorem kardiovaskulárních příhod v budoucnu, a to dokonce citlivějším, než Framinghamský skór, který je založen na kombinaci tradičních KV rizikových faktorů (Rubinshtein a kol., 2010).

U pacientů se schizofrenií se výzkum KV morbidity zaměřuje převážně na metabolický syndrom a KV rizikové faktory. Existuje minimum dat ohledně endoteliální funkce či jiných biomarkerů KV rizika v této populaci.



## VLASTNÍ PRÁCE (CÍLE, METODIKA, VÝSLEDKY)

### Část I: Kardiometabolické riziko u pacientů se schizofrenií

#### Cíle:

Zjištění prevalence jednotlivých kardiovaskulárních rizikových faktorů a stanovení kardiometabolického rizika ve vzorku českých pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu a porovnání zjištěných dat se světovou literaturou.

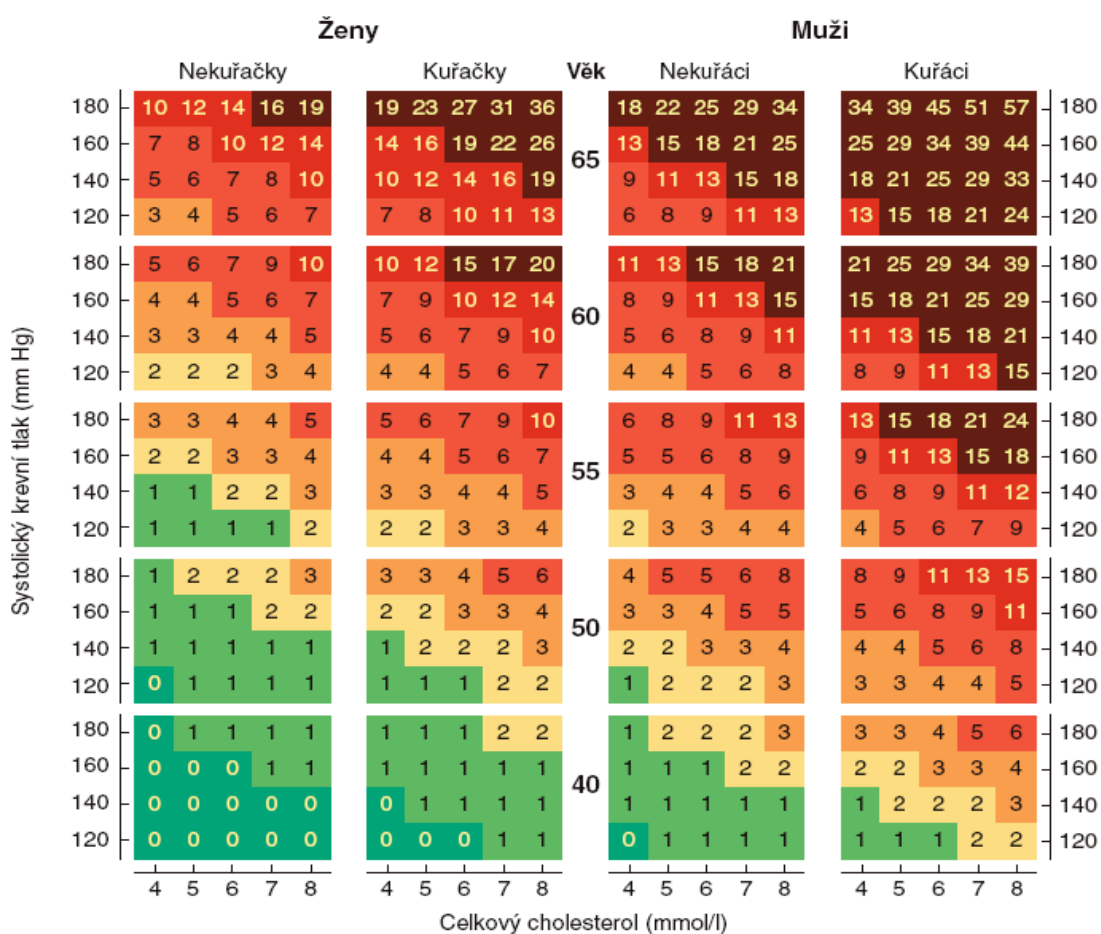
#### Soubor nemocných a metodika

Zpracovali jsme data od 129 pacientů v pravidelné dispenzární péči Ambulance pro léčbu psychóz na Psychiatrické klinice v Hradci Králové. Z pacientů s psychózou jich 67 % mělo diagnózu schizofrenie. Většinu souboru (60 %) tvořili muži s průměrným věkem 36 let ( $\pm 11,9$ ). Ženy byly v průměru nesignifikantně starší ( $47 \pm 14,4$ ). Ze zkoumaného souboru bylo 75 % pacientů v plném invalidním důchodu ( $n = 97$ ), 8 % pobíralo starobní důchod ( $n = 10$ ) a 17 % pacientů bylo výdělečně činných nebo nezaměstnaných. Průměrná délka psychiatrické léčby byla 14 let ( $\pm 11$ , medián 10 let). Většina (96 %,  $n = 125$ ) pacientů byla léčena antipsychotiky, z toho 74 % ( $n = 95$ ) v monoterapii a 23 % ( $n = 30$ ) kombinací dvou nebo tří preparátů. Antipsychotika 2. generace dostávalo 89 % ( $n = 115$ ). Z toho 45 % preparáty ze skupiny MARTA, 31 % SDA a 20 % aripiprazol. Dvacet pět pacientů užívalo navíc antidepresiva nebo stabilizátory nálady.

Pro účely průřezové analýzy byla zpracována data z roku 2009. U pacientů v dispenzární péči je zaznamenávána rodinná anamnéza KV onemocnění, intenzita kouření, krevní tlak, BMI (body mass index), obvod pasu, hladina cholesterolu, LDL (lipoprotein nízké denzity), HDL (lipoprotein vysoké denzity), TSH (thyreotropin hormon), hladina glukózy a triglyceridů v séru a EKG. Prevalenci jednotlivých kardiometabolických rizikových faktorů jsme určili na základě definice National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP /ATP III, viz. Tabulka 4). Dyslipidémie byla definována jako elevace hladiny cholesterolu nebo triglyceridů nebo snížení HDL mimo normální rozmezí hodnot stanovených laboratoří Fakultní nemocnice Hradec Králové. Přítomnost vysokého rizika fatální kardiovaskulární příhody v příštích deseti letech jsme stanovili dle systému SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) vyvinutého NCEP v rámci třetího vyjádření z diskusního setkání expertů zaměřeného na prevenci onemocnění koronárních tepen (ATP III) (Conroy et al., 2003). Pro Českou populaci byl normogram upraven na základě mortalitních

údajů poskytovaných ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky) a hodnot rizikových faktorů ve studiích Czech MONICA a Czech post-MONICA (Cífková et al. 2010). Riziko je vypočteno na základě věku, hladiny cholesterolu, pohlaví a je vyšší u kuřáků. Čísla v tabulce udávají procento rizika vzniku fatální kardiovaskulární příhody v příštích 10ti letech, stratifikace rizika je odlišena barevně a za vysoké riziko jsou považovány všechny hodnoty  $\geq 5\%$ , tj. oblast červené barvy (Obrázek 1).

**Obrázek 1.** Systém SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation, upraveno dle: Cífková a kol., 2005).



Stratifikace rizika vzniku fatální kardiovaskulární příhody v následujících deseti letech – tmavě zelená: 0% riziko, světle zelená: 1% riziko, žlutá: 2% riziko, oranžová: 3-4% riziko, červená: vysoké riziko rovné nebo nad 5% - tmavší odstín červené signalizuje vyšší riziko.

Pro zpracování demografických dat, farmakoterapie a výskytu kardiometabolických rizikových faktorů v souboru bylo použito vyjádření procentuálním zastoupením, a dále průměrem se směrodatnou odchylkou a mediánem. Tělesné a laboratorní faktory byly vyjádřeny průměrem se směrodatnou odchylkou. Rozdíly v rozdělení četností výskytu

jednotlivých rizikových faktorů mezi pohlavími, resp. mezi diagnózami, byly zpracovány pomocí Pearsonova  $\chi^2$  testu. Rozdíly mezi středními hodnotami tělesných a laboratorních parametrů byly zpracovány pomocí jednofaktorové analýzy rozptylu (One-way ANOVA) a Mann-Whitneyova U testu. Rozdíly mezi distribučními funkcemi rozdělení tělesných a laboratorních parametrů byly zpracovány Kolmogor-Smirnovovým testem. Za signifikantní byl považován rozdíl na hladině významnosti  $p > 0.05$  a za vysoce signifikantní rozdíl na hladině významnosti  $p > 0.001$ .

Schválení Etickou komisí ani písemný souhlas pacientů nebyly ve studii vyžadovány vzhledem k tomu, že se u pacientů jedná o sledování somatického stavu v rozsahu běžné dobré lékařské praxe a sledování pro účely studie neovlivnilo ordinovaná vyšetření ani farmakoterapii a psychosociální léčbu pacientů.

### Výsledky

Ze základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění byla ve zkoumaném souboru nejvíce zastoupená dyslipidémie (70 % nemocných). Souhrn výsledků uvádí Tabulka 2. Rozdíly mezi pohlavími se projevíly pouze u kouření, vyšší prevalence kouření byla zjištěna u mužů.

**Tabulka 2.** Výskyt základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění.

<b>Pohlaví</b>	<b>Kouření (%)*</b>	<b>HN (%)</b>	<b>DM (%)</b>	<b>KVO (%)</b>	<b>Dyslipidémie (%)</b>
muži	47 (60%)	12 (15%)	9 (12%)	2 (2%)	57 (73%)
ženy	9 (18%)	8 (16%)	7 (14%)	0 (0%)	33 (65%)
<b>celkem</b>	<b>56 (43%)</b>	<b>20 (16%)</b>	<b>16 (12%)</b>	<b>2 (2%)</b>	<b>90 (70%)</b>

HN: hypertenze, DM: diabetes mellitus, KVO: kardiovaskulární onemocnění (anamnesticky)

\*(Pearson  $\chi^2 = 22,79048$  df=1  $p < 0,001$ )

Průměrné hodnoty parametrů fyzikálního vyšetření a laboratorních proměnných uvádí Tabulka 3. Padesát procent pacientů v souboru mělo BMI nad rizikovou hranicí 27 (tj. nad hodnotou znamenající vyšší riziko rozvoje kardiovaskulárních chorob). Muži měli významně vyšší hmotnost, obvod pasu a diastolický tlak než ženy. Z laboratorních parametrů měli muži signifikantně nižší průměrnou hladinu HDL v krvi.

Z rizikových hodnot KV parametrů podle NCEP/ATP III mělo 69,8 % pacientů hodnotu  $BMI \geq 25$  (nadváha nebo obezita) a 46,5 % nemocných vysokou hladinu

cholesterolu. U 64,7 % žen jsme zjistili obvod pasu nad normu. Procentuální zastoupení rizikových KV faktorů shrnuje Tabulka 4.

**Tabulka 3.** Průměrné hodnoty parametrů fyzikálního vyšetření, krevních lipidů a glykémie.

Parametr	Průměr (SD)			
	muži	ženy	celkem	
BMI	27,7 (4,8)	28,2 (4,8)	27,9 (4,7)	NS
Váha	88,4 (15,6)	77,9 (12,6)	84,2 (15,3)	+ ANOVA
Obvod pasu	98,8 (11,7)	94,6 (12,8)	97,2 (12,3)	* K-S
Systolický TK	127,9 (12,3)	124,5 (14,5)	126,6 (13,3)	* M-W U
Diastolický TK	72,5 (13,5)	72,6 (11,0)	72,6 (12,5)	NS
QTc	390,1 (27,7)	394,6 (27,3)	391,9 (27,5)	NS
HDL	1,16 (0,27)	1,43 (0,46)	1,27 (0,38)	*M-W U
LDL	3,19 (0,90)	3,20 (0,96)	3,19 (0,92)	NS
Cholesterol	5,06 (1,05)	5,18 (1,13)	5,10 (1,08)	NS
Glykémie	5,63 (1,26)	5,69 (1,58)	5,65 (1,39)	NS
TAG	2,01 (2,06)	1,53 (0,88)	1,82 (1,71)	NS

BMI: body mass index, TK: krevní tlak, QTc: interval na křivce EKG, SD – směrodatná odchylka  
\* p < 0,05; + p < 0,001; M-W U: Mann-Whitney U Test; K-S: Kolmogorov-Smirnov Two-Sample Test

**Tabulka 4.** Prevalence kardiometabolických rizikových faktorů (dle NCEP/ATP III).

KV rizikový faktor	Počet pacientů	Procento ze souboru
Glykémie nalačno > 7 mmol/l	10/129	7,75 %
Triglyceridy > 1,69 mmol/l	48/129	37,2 %
Cholesterol > 5,17 mmol/l	60/129	46,5 %
HDL < 1,03 mmol/l	39/129	30,2 %
LDL ≥ 3,36 mmol/l	48/129	37,2 %
TK ≥ 140/90	30/129	23,3 %
Obvod pasu – muži > 102cm	29/78	37,2 %
Obvod pasu – ženy > 88cm	33/51	64,7 %
BMI ≥ 25	90/129	69,8 %

KV – kardiovaskulární, HDL – lipoprotein vysoké denzity, LDL – lipoprotein nízké denzity, TK – krevní tlak, BMI – body mass index

U 10 % (n = 13) pacientů ve studovaném souboru bylo přítomno vysoké riziko (≥ 5%)

výskytu fatální kardiovaskulární příhody do deseti let dle SCORE. Při použití doporučení Evropské společnosti pro prevenci KVO, kdy jedinci s již přítomným KVO, DM 2.typu nebo DM 1.typu s mikroalbuminurií a jedinci s výrazně zvýšenými hodnotami izolovaných rizikových faktorů (celkový cholesterol  $\geq 8\text{mmol/l}$ , LDL  $\geq 6\text{mmol/l}$ , TK  $\geq 180/110$ ) by měli být automaticky považováni za vysoce rizikové (riziko  $\geq 5\%$ ) z hlediska výskytu fatální kardiovaskulární příhody do deseti let (Graham a kol., 2007), bylo vysoké riziko přítomno u 24 % (n = 31) pacientů. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi muži a ženami, ani mezi jednotlivými diagnostickými kategoriemi.

Vedlejším nálezem byl výskyt thyreopatie (převážně snížená funkce štítné žlázy) u 15 % (n = 19) nemocných.

## **Část II: Endoteliální dysfunkce jako marker kardiovaskulárního rizika u pacientů se schizofrenií**

### Cíle

Naším cílem bylo ověřit možnost využití vyšetření endoteliální funkce jako screeningové metody u relativně mladých (do 50ti let) a ještě fyzicky zdravých pacientů se schizofrenií k nalezení jedinců s rizikem rozvoje kardiovaskulární nemoci v budoucnu. V projektu jsme testovali platnost předpokladu, že pacienti se schizofrenií budou mít v porovnání se souborem spárovaných kontrol vyšší výskyt endoteliální dysfunkce měřené přístrojem EndoPAT. Obdobně jako v obecné populaci jsme očekávali souvislost mezi endoteliální dysfunkcí a přítomností KV rizikových faktorů.

### Soubor nemocných a metodika

Do studie bylo po naplnění vstupních kritérií zařazeno 50 pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu. Všichni pacienti byli vybráni z databáze Ambulance pro pacienty s psychózou na Psychiatrické klinice ve Fakultní nemocnici (FN) v Hradci Králové. Kontrolní skupinu tvořilo 50 zdravých dobrovolníků párovaných ohledně věku a pohlaví. Párování probíhalo systémem 1 : 1, tj. každému pacientovi byl přiřazen vhodný zdravý dobrovolník stejného pohlaví a věku. Ohledně věku byl tolerován rozdíl v řádu měsíců, ale pacient a kontrola museli mít stejný počet let nejméně jeden den v roce. Zdraví dobrovolníci byli vybráni ze zdravotnického personálu, jejich příbuzných či známých.

Vstupní kritéria byla následující: 1) Věk mezi 18 a 50ti lety, 2) diagnóza akutní psychotické poruchy s příznaky schizofrenie či akutní psychotické poruchy podobné

schizofrenii, schizofrenie a schizoafektivní poruchy (F23.1, F 23.2, F20.x, F25.x) dle kritérií 10. Revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10), 3) remise základního onemocnění (kritéria dle Andreasenové: skóre u položek škály PANSS - P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5, G9 – méně/rovné 3 po dobu posledních 6 měsíců), 4) stabilní antipsychotická terapie bez změny dávky či preparátu po dobu posledních 3 měsíců. Mezi vylučovací kritéria patřila komorbidní diagnóza závislosti či abusu psychoaktivních látek (kromě nikotinu) a kardiovaskulární onemocnění přítomno aktuálně či v osobní anamnéze (tj. ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, ischemická choroba dolních končetin). Ze studie byli vyloučeni také pacienti s diabetem mellitem, hypertenzí či hyperlipidemií.

Všichni pacienti podepsali před vstupem do studie Informovaný souhlas. Studie byla schválena lokální Etickou komisí a byla v souladu s Helsinskou deklarácí.

Obě studijní skupiny byly vyšetřeny mezi 8hod dopoledne a 12hod. Pacienti i kontroly byly poučeny o nutnosti 8mi hodinového lačnění a minimálně 2 hodinové absence od kouření před vyšetřením. Všichni participantů byli zváženi, změřeni (výška a obvod pasu) a byla jim odebrána krev k analýze laboratorních parametrů. Laboratorní panel zahrnoval glykémii, celkový cholesterol, LDL, a HDL. Pacienti i kontroly také vyplnili dotazník fyzické aktivity (Mezinárodní dotazník pohybové aktivity) a u pacientů byly navíc administrovány dvě škály cílené na duševní stav: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) a CGI (Clinical Global Impression). Vyšetřování byli pacienti v remisi základního onemocnění, proto škála CGI a některé položky škály PANSS sloužili jako vstupní kritérium pro zařazení do studie.

Endoteliální funkce byla vyšetřena pomocí přístroje EndoPAT 2000 (Itamar Medical Ltd; Caesarea, Israel), který je validován pro vyšetření endoteliální funkce v obecné populaci. Principem je neinvazivní pletysmografické vyšetření změn cévního tonu na periférii, vyvolaných reaktivní hyperémií po mechanickém stimulu. Před vyšetřením bylo pacientům i kontrolám doporučeno nejméně 2 hodiny nekouřit, nesportovat, nejíst. Vyšetření probíhalo v tiché místnosti bez výrazných sensorických stimulů po celkovém zklidnění vyšetřovaného. Vyšetřovaný byl položen na lehátko a na prostředníčky obou rukou mu byly nasazeny prstové sondy připojené kabely k přístroji. Sondy byly nafouknuty a vyšetřovaný byl požádán, aby klidně ležel 15 minut. Po 5ti minutovém zaznamenávání klidového cévního tonu byla vyšetřovanému nafouknutá manžeta tonometru umístěného na paži nedominantní ruky. Tlak v manžetě byl nastaven na hodnotu systolického tlaku vyšetřovaného + 60 mmHg (minimálně 200 mmHg) a po 5ti minutách okluze prudce snížen vyfouknutím manžety. Po následném 5ti minutovém měření bylo vyšetření ukončeno. Výsledný RH index (RHI) je vypočten

automaticky počítačem jako rozdíl mezi klidovým tonem a tonem po vypuštění manžety tonometru. Systémové změny cévního tonu jsou kontrolovány korekcí hodnot s ohledem na záznam na dominantní ruce. Na základě srovnání s invazivním vyšetřením endoteliální funkce v koronárním řečišti byla firmou Itamar nastavena pro klinické použití hraniční hodnota 1,67. Hodnoty RHI pod 1,67 značí endoteliální dysfunkci. Podrobný popis vyšetření přístrojem EndoPAT viz. Axtell a kol., 2010.

Ze statistických metod jsme nejdříve Sharipo-Wilk testem zhodnotili normalitu dat, a protože většina kontinuálních proměnných neměla normální rozdělení, vybrali jsme k analýze neparametrické metody. Kontinuální proměnné byly vyjádřeny dle potřeby jako medián s 25 a 75 percentilem nebo průměr  $\pm$  směrodatná odchylka (SD) a rozdíly mezi pacienty a kontrolami byly zhodnoceny pomocí Mann Whitney U testu. Četnosti byly vyjádřeny v procentech a porovnány pomocí Pearson Chi-square testu. Spearmanův korelační koeficient byl použitý ke zhodnocení vztahu kontinuálních proměnných a RHI. Jako signifikantní byla posouzena hodnota  $p < 0.05$ .

## Výsledky

Ze 129 pacientů, kteří prošli screeningem mezi květnem a prosincem 2011 jich 50 splnilo vstupní kritéria pro zařazení do studie. Ze zařazených pacientů mělo 70 % diagnózu schizofrenie, 24 % diagnózu schizoafektivní poruchy a 6 % diagnózu akutní psychotické poruchy s příznaky schizofrenie či akutní psychotické poruchy podobné schizofrenii dle MKN-10. Průměrná doba trvání nemoci byla  $10 \pm 7$  let. Všichni pacienti byli léčeni antipsychotiky, přičemž 60 % souboru bylo na monoterapii atypickým antipsychotikem, 6 % mělo monoterapii klasickým preparátem a 36 % soubor bylo léčeno kombinací 2 antipsychotik. Jako kontrolní skupina sloužilo 50 zdravých dobrovolníků, spárovaných podle pohlaví a věku. Všichni účastníci studie byli bílé rasy. Medián věku obou skupin byl 33 let a 72 % souboru tvořili muži.

Mediány hodnot jednotlivých KV rizikových faktorů ve skupině pacientů a kontrol jsou uvedeny v Tabulce 5. Pacienti měli oproti kontrolám signifikantně vyšší hladinu glukózy, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a nižší hladinu HDL cholesterolu v séru. U pacientů jsme zjistili také signifikantně vyšší BMI a obvod pasu v porovnání s kontrolní skupinou. Nebyl nalezen rozdíl u systolického a diastolického tlaku. V souboru pacientů bylo signifikantně více kuřáků (52 % vs. 12 % v kontrolním souboru).

Nikdo ze souboru nemocných nebo kontrol neměl vysoké ( $\geq 5$  %) riziko fatální KV příhody v příštích 10ti letech dle diagramu SCORE.

Hodnoty RH indexu jako výsledku vyšetření funkce endotelu se mezi pacienty a kontrolami signifikantně nelišili ( $2,19 \pm 0,68$  vs.  $1,98 \pm 0,57$ ), stejně jako se nelišila prevalence endoteliální dysfunkce ( $RHI < 1,67$ ) (30 % ve skupině nemocných vs. 28 % u kontrol,  $p = 0,83$ ).

Kromě diastolického tlaku nebyla nalezena žádná korelace mezi RHI a KV rizikovými faktory (glykémie, celkový cholesterol, HDL, LDL, STK, obvod pasu a BMI), a to jak v souboru pacientů, tak v celé studijní populaci. Medián hodnoty RHI se mezi kuřáky a nekuřáky signifikantně nelišil ( $p = 0,846$  v souboru pacientů a  $p = 0,483$  v celém souboru). U nemocných RH index nekoreloval s výsledkem PANSS ( $p = 0,588$ ), trváním nemoci ( $p = 0,698$ ) nebo fyzickou aktivitou ( $p = 0,678$ ).

**Tabulka 5.** Porovnání hodnot kardiovaskulárních rizikových faktorů u pacientů a ve skupině zdravých kontrol.

Kardiovaskulární rizikový faktor	Pacienti n = 50	Kontrolní skupina n = 50	<i>Mann-Whitney U test</i>
			p-value
Glykémie	5.0 [4.8 – 5.3]	4.6 [4.4 – 5.0]	< 0.001*
Celkový cholesterol	5.04 [4.46 – 5.99]	4.61 [4.06 – 5.20]	0.009*
HDL	1.24 [1.03 – 1.39]	1.40 [1.24 – 1.70]	0.001*
LDL	3.46 [2.94 – 4.26]	2.65 [2.10 – 3.07]	< 0.001*
STK	125 [110 – 130]	120 [110 – 130]	0.649
DTK	70 [65 – 80]	70 [60 – 80]	0.094
Obvod pasu	99 [94 – 107]	84 [75 – 90]	< 0.001*
BMI	28.7 [24.9 – 32.1]	23.4 [22.4 – 25.2]	< 0.001*

Kontinuální proměnné jsou vyjádřeny jako medián [25<sup>th</sup> – 75<sup>th</sup> percentil]. \* signifikantní výsledek. HDL - high density lipoprotein, LDL - low density lipoprotein; STK - systolický krevní tlak; DTK - diastolický krevní tlak; BMI - body mass index.

## DISKUZE

V první části mé práce jsme zjistili vysokou prevalenci kardiometabolických rizikových faktorů ve vzorku českých ambulantních pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu. Při porovnání se souborem 433 hospitalizovaných žen české národnosti zařazených do prospektivního sledování změn prolaktinémie při terapii SGA (Švestka a kol., 2007) jsme u našich pacientek zaznamenali vyšší prevalenci thyreopatie (33 % žen v našem souboru vs. 12,9 %), diabetu mellitu (12 % vs. 3,9 %), hypertenze (16 % vs. 8,8 %), nadváhy a obezity



(67 % vs. 40 %) a kouření (18 % vs. 12 %). Roli mohl hrát vyšší průměrný věk našich pacientek ( $47 \pm 14$  let vs  $40,6 \pm 14$  let) a delší průměrná délka psychiatrické léčby (14,5 roků vs. 7,6 roku). Ve španělské průřezové studii u 733 pacientů s diagnózou schizofrenie (Bernardo a kol., 2009) bylo nejčastějším rizikovým faktorem kouření (71 % pacientů) následované hypercholesterolémií (66 %) (vs. 43 % a 46,5 % v naší studii). Naopak jsme zaznamenali vyšší výskyt obezity (69,8 % oproti 24 % ve španělské studii). Převažovala z hlediska kardiovaskulární morbiditativy rizikovější obezita abdominálního typu. Částečným vysvětlením mohou být kulturní odlišnosti ve skladbě stravy mezi oběma zeměmi. Prevalence diabetu, hypertenze i triglyceridémie byla v obou srovnávaných souborech obdobná. Nižší riziko výskytu fatální kardiovaskulární příhody do deseti let v souboru španělských pacientů (6,5 % oproti 10 % v našem souboru) může souviset s obecně nízkou prevalencí kardiovaskulárních nemocí v dané geografické lokalitě Španělska. Ve vstupních charakteristikách souboru studie CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) bylo stejně jako v našem souboru 12 % nemocných s diabetem mellitem. Americká populace pacientů se schizofrenií (n = 1125) měla vyšší prevalenci kouření (58 % vs. 43 % pacientů v našem souboru), hypertenze (34 % vs. 16 %) a průměrného BMI, což odpovídalo vyšší prevalenci kardiometabolických chorob a rizikových faktorů v americké populaci (Daumit a kol., 2008). Při použití systému SCORE jsme v našem souboru 129 pacientů dlouhodobě léčených pro psychotické onemocnění zjistili vysoké riziko fatální KV příhody v příštích 10ti letech u 10 % pacientů. Pokud jsme však vzali v úvahu doporučení konsenzu Evropských kardiologických společností (viz. VLASTNÍ PRÁCE, Část I, Výsledky), splňovala tato kritéria téměř čtvrtina (24 %) pacientů našeho souboru. Navíc jak Evropská, tak Česká asociace lékařských společností pro prevenci KV onemocnění dále vyčleňuje případy, kdy jsou hodnoty absolutního KV rizika vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE: u obézních, inaktivních a sociálně deprivovaných osob, u preklinických známek aterosklerózy, u osob s rodinnou anamnézou KV onemocnění, atd. (Graham a kol., 2007). V našem souboru bylo například 15 % osob se stanoveným nízkým rizikem dle SCORE obézních a až 75 % nemocných ze souboru bylo v plném invalidním důchodu s předpokládanou omezenou mírou sociálních interakcí. Je tedy pravděpodobné, že reálné kardiovaskulární riziko bylo u našich pacientů vyšší než stanovené a týkalo se více osob. Vzhledem k malému počtu pacientů ve skupinách podle jednotlivých antipsychotik jsme neprováděli analýzu výskytu KV rizikových faktorů v závislosti na preparátu.

Monitorace KV rizikových faktorů a tvorba doporučení ohledně prevence jejich vzniku a léčby není u pacientů se schizofrenií dostatečná ke snížení KV morbiditativy a mortality

v této populaci. Důvodem je nízká compliance s odbornými vodítky, a to ze strany lékařů i pacientů (De Hert a kol., 2011) a obecně nedostatečná prediktivní hodnota tradičních KV rizikových faktorů ohledně rozvoje koronární nemoci nebo jiných závažných kardiovaskulárních příhod (Reriani a kol., 2010; Blum a Nahir, 2013). Ve druhé části mého výzkumu jsme se proto zaměřili na hodnocení endoteliální funkce. K vyšetření jsme použili přístroj EndoPAT 2000, neinvazivní, uživatelsky jednoduchou, automatizovanou metodu, která byla pro toto použití validována v obecné populaci (Reriani a kol., 2011). U obecné populace byla zjištěna korelace endoteliální dysfunkce zjištěné přístrojem EndoPAT 2000 s tradičními KV rizikovými faktory a její citlivost k predikci výskytu fatální KV příhody v budoucnu (Hamburg a kol., 2008; Rubinshtein a kol., 2010). U pacientů se schizofrenií je vzhledem k jejich vysoké KV morbiditě překvapivě málo studií zabývajících se cévním systémem a specificky funkcí endotelu. Ve studii s 21 neléčenými pacienty s akutní schizofrenní psychózou autoři zjistili vyšší prevalenci endoteliální dysfunkce oproti párovaným kontrolám (Israel a kol., 2011). Validitu výsledků této studie však snižuje jednak fakt, že autoři použili k vyšetření funkce endotelu metodu původně určenou k měření energetického metabolismu buněk a dostupnosti kyslíku v různých vrstvách tkáně, a ne endoteliální funkce, a také heterogenita souboru. Soubor nemocných tvořili jak pacienti s první epizodu schizofrenie, tak již léčení pacienti, kteří se do akutní fáze dostali po vysazení antipsychotické medikace. Pacienti s první epizodou však mají oproti pacientům s chronickou schizofrenií odlišný profil KV rizikových faktorů a lze tudíž předpokládat i rozdíly v míře narušení funkce endotelu. Autoři také neměřili hladinu kortizolu a katecholaminů k vyloučení vlivu hormonálně ovlivněných systémových změn cirkulace v akutní psychóze. Ve dvou zbývajících studiích u pacientů se schizofrenií šlo o soubory již starších pacientů, ze kterých část již trpěla KV onemocněním a užívala medikaci ovlivňující endoteliální funkci (Ellingrod a kol., 2011; Burghardt a kol., 2014). Naším cílem naopak bylo zhodnotit vyšetření endoteliální dysfunkce jako možnou screeningovou metodu u pacientů bez přítomného KV onemocnění. Umožnilo by to zjednodušení péče o KV zdraví pacientů se schizofrenií ve smyslu zaměření intenzivního monitorování a preventivních opatření pouze na rizikové jedince. Ve studii jsme jednorázově vyšetřili 50 pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu a 50 zdravých dobrovolníků spárovaných ohledně věku a pohlaví. Počet 50 subjektů v každé skupině byl sice poměrně nízký, neumožňuje například hledání možné závislosti mezi endoteliální dysfunkcí a antipsychotickou léčbou, ale je již dostatečný pro statistické vyhodnocení hlavních výstupů (rozdíl ve výskytu endoteliální dysfunkce mezi nemocnými a kontrolní skupinou, korelace endoteliální dysfunkce a KV rizikových faktorů) a byl zvolen

jako maximální počet po pre-screeningu vhodných pacientů z ambulance Psychiatrické kliniky FN Hradec Králové. Párování souborů ohledně BMI jsme neprovedli, protože i když by zvýšilo podobnost souborů, ztratili bychom srovnání ohledně jednoho významného rizikového faktoru, kterým je právě BMI. Co se týče volby průřezového hodnocení, toto samozřejmě s ohledem na zkoumanou hypotézu není ideální. Mnohem validnější data bychom získali při prospektivním sledování s kontrolami například po 5ti a 10ti letech. Jednorázový model byl zvolen jako pilotní projekt, s plánem dalšího prospektivního sledování subjektů v případě potvrzení vstupních hypotéz. Vzhledem k cíli zhodnotit měření endoteliální dysfunkce jako metody k odlišení jedinců s rizikem KV onemocnění v budoucnu, nezařadili jsme pacienty ani kontroly, u kterých bylo kardiovaskulární onemocnění přítomno aktuálně či v osobní anamnéze, pacienty s diabetem mellitem, hypertenzí či hyperlipidemií. I přes riziko vlivu antipsychotické léčby na endoteliální funkci jsme volili medikované pacienty v remisi. Důvodem bylo, že jsme chtěli vyloučit vliv zánětlivých markerů (tzv. „state markers“: IL-1, IL-6, TGF- $\beta$ ) a stresových hormonů, které jsou v akutní fázi nemoci zvýšené, a mohly by významně zkreslit výsledky plánovaných vyšetření (Steiner a kol., 2014). Antipsychotika jsou navíc nutnou součástí léčby u pacientů se schizofrenií a jejich vynechání by snížilo aplikovatelnost výsledků naší studie v klinické praxi.

V našem souboru naplnilo 30 % pacientů se schizofrenií a nemocemi schizofrenního okruhu kritérium pro endoteliální dysfunkci ( $RHI < 1,67$ ). Toto číslo je poměrně vysoké a v podstatě srovnatelné s hodnotami 50 % a 48 % ve studiích se staršími ( $46 \pm 11,5$  let oproti  $34 \pm 7$  let v naší studii) pacienty, u kterých byli již v určitém procentu přítomny klinické příznaky KV onemocnění (Ellingrod a kol., 2011; Burghardt a kol., 2014). Zmiňované studie bohužel nezahrnuly kontrolní skupinu zdravých dobrovolníků. Při porovnání s naším kontrolním souborem jsme nezjistili mezi pacienty a kontrolami rozdíl v prevalenci endoteliální dysfunkce měřené přístrojem EndoPAT 2000 (30 % vs. 28 % v kontrolním souboru,  $p = 0,83$ ). Průměrná hodnota RH indexu se mezi studijními skupinami také signifikantně nelišila ( $2,19 \pm 0,68$  vs.  $1,98 \pm 0,57$  v kontrolním souboru,  $p = 0,16$ ). Endoteliální dysfunkce byla popsána jako součet zátěže způsobené přítomností KV rizikových faktorů a veškerých vaskuloprotektivních faktorů přítomných u daného jednotlivce (Reriani a kol., 2010). Naše dvě studijní skupiny se však signifikantně lišili téměř ve všech KV rizikových faktorech při srovnatelném stavu funkce endotelu. Mezi možná vysvětlení tohoto výsledku patří nevhodný výběr nástroje k vyšetření endoteliální funkce, načasování vyšetření a složení souboru nemocných či odlišný mechanismus vzniku KV onemocnění u pacientů se schizofrenií oproti obecné populaci. EndoPAT 2000 byl opakovaně použit ve

studiích s obecnou populací k měření endoteliální funkce s velmi dobrými výsledky (Bonetti a kol., 2004; Hamburg a kol., 2008, Rubinsthein a kol., 2010). Studie s inhibitorem endoteliálního oxidu dusnatého (NO) prokázala, že nárůst amplitudy objemu cévního pulzu na prstu ruky je přibližně z poloviny zprostředkován NO. To je důkazem, že NO hraje významnou úlohu nejenom při vyšetření FMD, ale také RH-PAT (Nohria a kol., 2006). Někteří autoři však zpochybňují využití metody RH-PAT v predikci KV příhod, protože hodnotí funkci endotelu na úrovni mikrocirkulace, a tato se může od endoteliální funkce velkých cév, měřené metodou FMD, lišit (Poredos a Jezovnik, 2013). Studie Moerlanda a kol. (2012) tuto nejistotu podpořila zjištěním, že EndoPAT 2000 nedetekoval u zdravých dobrovolníků účinek intervencí významně ovlivňujících funkci endotelu, tj. kouření a zátěže glukózou. Počet zařazených subjektů ( $n = 12$ ) byl však příliš nízký k tvorbě jakýchkoli závěrů. Endoteliální dysfunkce je přítomná roky před rozvojem aterosklerotických změn (Anderson, 1999). Soubor našich pacientů byl však v průměru o nejméně 10 let mladší než pacienti v ostatních studiích hodnotících endoteliální dysfunkci pomocí metody RH-PAT (Kuvín a kol., 2003; Bonetti a kol., 2004; Hamburg a kol., 2008, Rubinshtein a kol., 2010, Ellingrod a kol., 2011). Nelze vyloučit, že měřitelný vliv KV rizikových faktorů a ostatních relevantních vlivů na endotel se v našem souboru projeví ve formě endoteliální dysfunkce teprve za 5 – 10 let. Israel a kol. (2011) sice zjistili oblenění hyperemické odpovědi u 21 pacientů se schizofrenií srovnatelného věku s naším souborem ( $31,8 \pm 10,2$  let). Není však vyloučené, že ve studii pouze detekovali reakci endotelu na akutní psychotický stav, kterého součástí jsou významné změny imunitního, endokrinního a vegetativního systému. Dalším faktorem, který mohl potenciálně ovlivnit výsledky naší studie, bylo složení souboru pacientů. Šlo o spolupracující pacienty z ambulance Psychiatrické kliniky, kteří jsou ohledně KV zdraví pravidelně monitorováni a edukováni. Zde je zajímavé, že rozdíl mezi souborem nemocných a kontrol nebyl zjištěn pouze hodnocením endoteliální funkce. Zvýšená prevalence téměř všech klasických KV rizikových faktorů naopak vyšší KV riziko ve skupině nemocných s psychózou oproti zdravým kontrolám potvrdila. Ve studii s 1957 účastníky Framinghamské studie koreloval přirozený logaritmus RH indexu měřeného přístrojem EndoPAT 2000 s více KV rizikovými faktory (BMI, celkový cholesterol/ HDL, diabetes, kouření) (Hamburg a kol., 2008). U pacientů se schizofrenií byla ve studiích zjištěna pouze korelace RH indexu a BMI (Ellingrod a kol., 2011). V naší studii výsledek vyšetření endoteliální funkce u pacientů nekoreloval se žádným KV rizikovým faktorem, ani s trváním psychotického onemocnění, výsledkem škály PANSS či mírou fyzické aktivity. Recentní meta-analýzy a přehledy studií dokládají významnou roli imunologických abnormalit v etiologii a patofyziologii

schizofrenie. U pacientů se schizofrenií jsou opakovaně nalézány změny hladin cytokinů, chemokinů a ostatních prozánětlivých působků v séru (Miller a kol., 2011; Beumer a kol., 2012; Steiner a kol., 2014). Antipsychotická léčba a ostatní zevní vlivy mohou tyto změny do určité míry ovlivnit, ale významná část je spojena s vlastním onemocněním schizofrenií. U neléčených pacientů s první epizodou schizofrenního onemocnění byly zjištěna i aktivace markerů trombogeneze (Masopust a kol., 2011). Existuje tedy možnost, že mechanismy vedoucí ke vzniku kardiovaskulárních a metabolických onemocnění se u pacientů se schizofrenií a obecné populace odlišují.

## **ZÁVĚR**

V první části mojí práce jsme ověřili v literatuře popsanou vysokou prevalenci ovlivnitelných KV rizikových faktorů u pacientů se schizofrenií. V populaci ambulantních pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu mělo při použití diagramu SCORE 10 % souboru vysoké riziko vzniku fatální KV příhody v příštích 10ti letech.

V druhé části mojí práce jsme nepotvrdili zkoumané hypotézy. Pacienti s diagnózou onemocnění schizofrenního okruhu neměli vyšší prevalenci endoteliální dysfunkce v porovnání s párovaným kontrolním souborem zdravých dobrovolníků. Funkce endotelu reflektovaná RH indexem nekorelovala u nemocných se schizofrenií s KV rizikovými faktory, délkou trvání onemocnění, tíží příznaků, či mírou fyzické aktivity. EndoPAT 2000 tedy nemusí být u pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu vhodným nástrojem k odhalení jedinců s vysokým rizikem rozvoje KV příhody v následujících několika letech.

V dalších studiích se budeme soustředit na imunitní markery KV rizika, které mají pravděpodobně právě u schizofrenie specifickou úlohu nejenom v rozvoji KV nemocí, ale i v etiopatogenezi základního onemocnění.

## LITERATURA

Anderson, T.J., 1999. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *Journal of American College of Cardiology* 34, 631 - 638.

Axtell, A.L., Gomari, F.A., Cooke, J.P., 2010. Assessing endothelial vasodilator function with the Endo-PAT 2000. *Journal of Visualized Experiments* 44, 1 - 5.

Behr, E.R., Roden, D., 2013. Drug-induced arrhythmia: pharmacogenomics prescribing? *European Heart Journal* 34, 89 – 95.

Bernardo M, Canas F, Banegas JR, Casademont J, Riesgo Y, Varela C. On behalf of RICAVA Study Group. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: A cross sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *European Psychiatry* 2009; 24: 431 – 441.

Beumer, W., Drexhage, R.C., De Wit, H., Versnel, M.A., Drexhage, H.A., Cohen, D., 2012. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1901 – 1911.

Blum, A., Nahir, M., 2013. Future non-invasive imaging to detect vascular plaque instability and subclinical non-obstructive atherosclerosis. *Journal of Geriatric Cardiology* 10, 178 - 185.

Bonetti, P.O., Lerman, L.O., Lerman, A., 2003. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23, 168 – 175.

Bonetti, P.O., Pumper, G.M., Higano, S.T., Holmes, D.R. Jr., Kuvin, J.T., Lerman, A., 2004. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology* 44, 2137 – 2141.

Borch, K.H., Nyegaard, C., Hansen, J-B., Mathiesen, E.B., Njølstad, I., Wilsgaard, T., Brækkan S.K., 2011. Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 31, 1439 – 1444.

Brown, S., 1997. Excess mortality in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 171, 502-508.

Burghardt, K.J., Grove, T.B., Ellingrod, V.E., 2014. Endothelial nitric oxide synthetase genetic variants, metabolic syndrome and endothelial function in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 28, 349 – 356.

Bushe, C.J., Taylor, M., Haukka, J., 2010. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *Journal of Psychopharmacology* 24 (Supl. 4), 17 – 25.

Cífková, R., Býma, S., Češka, R., Horký, K., Karen, I., Kunešová, M., Králiková, E., Rosolová, H., Roztočil, K., Soška, V., 2005. Prevence Kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Cor et Vasa* 47 (Suppl), 3-14.

Cífková, R., Škodová, Z., Bruthansa, J., Adámková, V., Jozífová, M., Galovcová, M.,

Wohlfahrta, P., Krajčoviechová, A., Poledne, R., Stávek, P., Lánská, V., 2010. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA. *Atherosclerosis* 211, 676 – 681.

Conroy, R.M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A.P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., De Bacquer, D., Ducimetière, P., Jousilahti, P., Keil, U., Njølstad, I., Oganov, R.G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Wilhelmsen, L., Graham, I.M.; SCORE project group., 2003. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 24, 987-1003.

Daumit, G.L., Goff, D.C., Mezer, J.M., Davis, V.G., Nasrallah, H.A., McEvoy, J.P., Rosenheck, R., Davis, S.M., Hsiao, J.K., Stroup, T.S., Lieberman, J.A., 2008. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE Schizophrenia study. *Schizophrenia Research* 105, 175-187.

De Hert, M., Dekker, J.M., Wood, D., Kahl, K.G., Holt, R.I.G., Moller, H-J., 2009. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European Psychiatry* 24, 412-424.

De Hert, M., Correll, C.U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., Detraux, J., Gautam, S., Moller, H.J., Ndeti, D.M., Newcomer, J.W., Uwakwe, R., Leucht, S., 2011. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 10, 52-77.

Ellingrod, V.L., Taylor, S.F., Brook, R.D., Evans, S.J., Zollner, S.K., Grove, T.B., Gardner, K.M., Bly, M.J., Pop-Busui, R., Dalack, G., 2011. Dietary, lifestyle and pharmacogenetic factors associated with arteriole endothelial-dependent vasodilatation in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics (AAPs). *Schizophrenia Research* 130, 20 – 26.

Graham, I., Atar, D., Borch-Johnsen, K., Boysen, G., Burell, G., Cifkova, R., Dallongeville, J., De Backer, G., Ebrahim, S., Gjelsvik, B., Hermann-Lingen, L., et al., 2007. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 14(Suppl 2), E10-E40.

Hamburg, N.M., Keyes, M.J., Larson, M.G., Vasan, R.S., Schnabel, R., Pryde, M.M., Mitchell, G.F., Sheffy, J., Vita, J.A., Benjamin, E.J., 2008. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 117, 2467 - 2474.

Israel, A-K., Seeck, A., Boettger, M.K., Rachow, T., Berger, S., Voss, A., Bar, K-J., 2011. Peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from acute schizophrenia: A potential marker for cardiovascular morbidity? *Schizophrenia Research* 128, 44 – 50.

Kuvin, J.T., Patel, A.R., Sliney, K.A., Pandian, N.G., Sheffy J., Schnall R.P., Karas, R.H., Udelson, J.E., 2003. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger

arterial pulse wave amplitude. *American Heart Journal* 146, 168 – 174.

Leucht, S., Burkard, T., Henderson, J., Maj, M., Sartorius, N., 2007. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 116, 317-333.

Masopust, J., Malý, R., 2010. Prevence kardiovaskulárního rizika a diabetu u nemocných schizofrenií: využití internetu v praxi. *Psychiatrie pro praxi* 11, 130-134.

Masopust, J., Maly, R., Andrys, C., Valis, M., Bazant, J., Hosak, L., 2011. Markers of thrombogenesis are activated in unmedicated patients with acute psychosis: a matched case control study. *BMC Psychiatry* 11, 2 – 5.

Masopust, J., Maly, R., Valis, M., 2012. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 66, 541 – 552.

Miller, B.J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., Kirkpatrick, B., 2011. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry* 70, 663 – 671.

Moerland, M., Kales, A.J., Schrier, L., van Dongen, M.G.J., Bradnock, D., Burggraaf, J., 2012. Evaluation of the EndoPAT as a tool to assess endothelial function. *International Journal of Vascular Medicine*. Article ID 904141, 8 pages, doi: 10.1155/2012/904141.

Newcomer, J.W., 2007. Metabolic syndrome and mental illness. *American Journal of Managed Care* 13, S170-177.

Nielsen, R.E., Uggerby, A.S., Jensen, S.O.W., 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. *Schizophrenia Research* 146, 22 - 27.

Nohria, A., Gerhard – Herman, M., Creager, M.A., Hurley, S., Mitra, D., Ganz, P., 2006. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *Journal of Applied Physiology* 101, 545 – 548.

Poredos, P., Jezovnik, M.K., 2013. Testing endothelial function and its clinical relevance. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 20, 1 – 8.

Reriani, M.K., Lerman, L.O., Lerman, A., 2010. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors. *Biomarker Medicine Journal* 4, 351 - 360.

Rubinshtein, R., Kuvin, J.T., Soffler, M., Lennon, R.J., Lavi, S., Nelson, R.E., Pumper, G.M., Lerman, L.O., Lerman, A., 2010. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *European Heart Journal* 31, 1142 – 1148.

Saari, K.M., Lindeman, S.M., Viilo, K.M., Isohanni, M.K., Jarvelin, M.R., Laurén, L.H., Savolainen, M.J., Koponen, H.J., 2005. A 4-fold risk of metabolic syndrome in Patients with schizophrenia: a Northern Finland 1966 birth control study. *Journal of Clinical Psychiatry* 66, 559-563.



Saha, S., Chant, J., McGrath, J., 2006. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry* 64, 1123-1131.

Scigliano, G., Ronchetti, G., 2013. Antipsychotic-induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: a novel mechanistic hypothesis. *CNS Drugs* 27, 249 – 257.

Smyth, A.M., Lawrie, S.M., 2013. The neuroimmunology of schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 11, 107-117.

Stahl S.M., Mignon L., Meyer J.M. 2009. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119, 171-179.

Steiner, J., Bernstein, H.G., Schiltz, K., Muller, U.J., Westphal, S., Drexhage, H.A., Bogerts, B., 2014. Immune system and glucose metabolism interactions in schizophrenia: a chicken – egg dilemma. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 48, 287 – 294.

Švestka, J., Synek, O., Tomanová, J., Rodáková, I., Cejpková, A., 2007. Differences in the effect of second-generation antipsychotics on prolactinaemia: Six weeks open-label trial in female in-patients. *Neuroendocrinology Letters* 28, 881-888.

Thackery E. (ed.), 2003. *The Gale Encyclopedia of Mental Disorders* (vol. 2). Gale, Michigan.

The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, 2012. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 33, 1635 – 1701.

Tiihonen, J., Lonnquist, 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.

Timour, Q., Frassati, D., Descotes, J., Chevalier, P., Christé, G., Chahine, M., 2012. Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs. *Frontiers in Pharmacology* 3, 76.

Weinmann, S., Read, J., Aderhold, V., 2009. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: Systematic review. *Schizophrenia Research* 113, 1-11.

## PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

### Původní vědecké publikace v časopisech s impact factorem

**Protopopova, D.**, Masopust, J., Maly, R., Valis, M., Dostalova, G., Ranna, K., Bazant, J., 2014. Peripheral endothelial dysfunction as a marker of cardiovascular risk in physically healthy patients with schizophrenia and related psychoses: A matched case control study. *Neuroendocrinology Letters* 35(6), 101-107 (**IF: 0,935**).

**Protopopova, D.**, Masopust, J., Maly, R., Valis, M., Bazant, J., 2012. The prevalence of cardiometabolic risk factors and the ten-year risk of fatal cardiovascular events in patients with schizophrenia and related psychotic disorders. *Psychiatria Danubina* 24(3): 307-313 (**IF: 0,653**).

Vališ, M., Masopust, J., Bažant, J., Říhová, Z., **Protopopová, D.**, Urban, A., Zumrová, A., Hort, J., 2011. Cognitive changes in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuroendocrinology Letters* 32(3), 354–359. (**IF= 0,935**).

Vališ, M., Taláb. R., Andrýs, C., Štourač, P., Masopust, J., **Kalnická, D.**, Waberžíněk, G., 2008. Tau-protein, fosforylovaný tau-protein a beta-amyloid42 v liquoru u demencí a roztroušené sklerózy. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 71(3), 329-335 (**IF: 0,159**).

Kane, G.C., Stanson, A.W., **Kalnicka, D.**, Rosenthal, D.W., Lee, C.U., Textor, S.C., Garovic, V.D., 2008. Comparison between gadolinium and iodine contrast for percutaneous intervention in atherosclerotic renal artery stenosis: clinical outcomes. *Nephrology Dialysis Transplantation* 23(4), 1233 – 1240 (**IF: 3,488**).

Hanssens, L., De Hert, M., **Kalnicka, D.**, van Winkel, R., Wampers, M., Van Eyck, D., Scheen, A., Peuskens, J., 2007. Pharmacological treatment of severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 22, 43-49 (**IF: 3,098**).

De Hert, M., **Kalnicka, D.**, van Winkel, R., Wampers, M., Hanssens, L., Van Eyck, D., Scheen, A., Peuskens, J., 2006. Treatment with rosuvastatin for severe dyslipidemia in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 67(12), 1889-1896. (**IF: 5,139**)

De Hert, M., Peuskens, B., van Winkel, R., **Kalnicka, D.**, Hanssens, L., Van Eyck, D., Wyckaert, S., Peuskens, J., 2006. Body Weight and self-esteem in patients with schizophrenia evaluated with B-WISE. *Schizophrenia Research* 88, 222-226 (**IF: 4,426**).

### Ostatní publikace v časopisech s impact factorem

**Protopopová, D.**, Masopust, J., Vališ, M., Hort, J., 2015. Použití antipsychotik u nemocných s demencí. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie* 78, 158 – 162 (**IF: 0,159**).

Urban, A., Masopust, J., Malý, R., **Kalnická, D.**, 2007. Prolactin as a factor for increased platelet aggregation. *Neuroendocrinology Letters* 28(4), 518 – 523 (**IF: 0,935**).

### Původní vědecké publikace v časopisech bez impact factoru

Ceplova, Z., Palenicek, T., Brunovsky, M., **Protopopova, D.**, 2014. EEG and neurocognitive changes in chronic methamphetamine abuse. *Austin Journal of Psychiatry and Behavioural*

Science 1(5), 1 – 3.

Minářová, K., Masopust, J., **Protopopová-Kalnická, D.**, Malý, R., Bažant, J., 2013. Vliv adjuvantně podávaného aripiprazolu na metabolické riziko u nemocných schizofrenií léčených aripiprazolem. Česká a slovenská Psychiatrie 109(1), 577 – 583.

**Kalnická, D.**, Masopust, J., Konupčíková, K., Malý, R., Bažant, J., 2010. Kardiometabolické riziko u nemocných schizofrenií. Psychiatrie 14 (4), 170-174.

Masopust, J., Konupčíková, K., Malý, R., **Kalnická, D.**, Bažant, J., Hosák, L., 2010. Prospektivní sledování prevence tromboembolismu u imobilizovaných psychiatrických pacientů. Česká a Slovenská Psychiatrie 106(6), 577-583.

Valis, M., Masopust, J., Urban, A., **Kalnicka, D.**, 2009. Impulse control disorder associated with dopaminergic therapy in Parkinson`s disease – a case report. Neuropsychiatria i Neuropsychologia 4: 3-4.

#### Monografie, kapitoly v monografiích

**Protopopová, D.**, Masopust, J., Urban, A., Vališ, M., Říhová, Z., 2011. Vyšetření pacienta s neuropsychiatrickým onemocněním. In: Masopust, J., Urban, A., Vališ, M. (Eds.). Neuropsychiatrické případy. Galén, Praha, 15–41.

Masopust, J., Vališ, M., Urban, A., **Protopopová, D.**, 2011. Parkinsonova nemoc. In: Masopust, J., Urban, A., Vališ, M. (Eds.). Neuropsychiatrické případy. Galén, Praha, pp. 43–77.

Vališ, M., Masopust, J., Urban, A., **Protopopová, D.**, 2011. Roztroušená skleróza mozkomíšní. In: Masopust, J., Urban, A., Vališ, M. (Eds.), Neuropsychiatrické případy. Galén, Praha, pp. 171–190.

Masopust, J., Malý, R., Konupčíková, K., **Kalnická, D.**, 2008. Screening kardiometabolického rizika u nemocných schizofrenií. In: Raboch, J., et al. (Eds.), Quo vadis, psychiatria? Galén, Praha, pp. 110-113.

#### Ostatní publikace v časopisech bez impact factoru

Vališ, M., **Kalnická, D.**, 2011. Novinky ve farmakoterapii demencí. Neurologie pro praxi 12(1), 33–36.

Černý, M., **Kalnická, D.**, Vevera, J., 2011. OMI-Salzburg Medical Seminars International. Česká a Slovenská Psychiatrie 107(1), 39.

Masopust, J., Malý, R., **Kalnická, D.**, 2007. Praktické tipy pro sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. Psychiatrie pro Praxi 4, 134 – 137.

Masopust, J., Urban, A., **Kalnická, D.**, Malý, R. Hyperprolaktinémie při léčbě antipsychotiky v praxi. ePsychiatrie, 2008, 1.

**Kalnická, D.,** Libiger, J., 2006. Léčba antipsychotiky a metabolický syndrom. Psychiatrie pro Praxi 5, 207-210.

Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních

**Protopopová, D.,** Masopust, J., Malý, R., Bažant, J., Kopková, Z. Metabolické a endokrinní markery u pacientů s první epizodou psychózy. 57. česko-slovenská psychofarmakologická konference. Lázně Jeseník. 7.–11. ledna 2014. Přednáška.

**Protopopová, D.** Možnosti stanovení kardiometabolického rizika. 56. česko-slovenská psychofarmakologická konference. Lázně Jeseník. 8.–12. ledna 2014. Přednáška.

**Protopopová, D.** EndoPAT jako prostředek ke stanovení kardiometabolického rizika u pacientů se schizofrenií. Odborná schůze Psychiatrické společnosti ČLS JEP. Praha. 4. prosince 2013. Přednáška.

**Protopopová, D.,** Masopust, J., Malý, R., Vališ, M. Měření endoteliální dysfunkce jako markeru kardiometabolického rizika u pacientů se schizofrenií. 55. česko-slovenská psychofarmakologická konference. Lázně Jeseník. 4.–8. ledna 2013. Přednáška.

**Protopopova, D.,** Masopust, J., Maly, R., Valis, M. EndoPAT as a tool for cardiometabolic risk assessment in patients with schizophrenia. World Psychiatric Association International Congress. Vídeň, Rakousko. 27.–30. října 2013. Plakátové sdělení.

**Kalnicka, D.,** Masopust, J., Konupcikova, K., Maly, R., Bazant, J. Cardiometabolic risk in patients with schizophrenia. 19th EPA Congress – European Psychiatric Association, 12.–15. března 2011, Rakousko, Vídeň. Plakátové sdělení.

**Kalnicka, D.,** Masopust, J., Maly, R., Konupcikova, K., Bazant, J. Assessment of cardiometabolic risk in patients with schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry. Praha. 29. května–2. června 2011. Plakátové sdělení.

**Kalnická, D.,** Masopust, J., Konupčíková, K., Malý R., Bažant, J. Nové možnosti stanovení kardiometabolického rizika u pacientů se schizofrenií. 53. česko-slovenská psychofarmakologická konference. Lázně Jeseník. 5.–9. ledna 2011. Přednáška.

**Kalnická, D.,** Masopust, J., Konupčíková, K., Malý, R. Schizofrenie a kardiometabolické riziko. 52. česko-slovenská psychofarmakologická konference. Lázně Jeseník. 6.-10. ledna 2010. Přednáška.

**Kalnická, D.,** Kotek, D., 2009. Dlouhodobá léčba schizofrenie. Konference „Léčba v psychiatrii“. Novelizace Doporučených postupů psychiatrické péče. Karlovy Vary, 5.-8. Listopadu 2009. Přednáška.

**Kalnická, D.** Jak predikovat a prakticky řešit metabolické riziko a riziko přírůstku na váze u psychotických pacientů? Odborný seminář: Aktuální poznatky v léčbě schizofrenie a bipolární poruchy IV. Jak prakticky řešit vybrané problémy. 13. září 2009, Jihlava. Přednáška.

**Kalnická, D.** Péče o nemocné s psychózou v Belgii – rozdíly a podobnosti. Celostátní konference: Komplexní terapie psychóz v praxi. Opava, 27. – 28. dubna 2006. Přednáška.

**Kalnická, D.** Kouření pacientů na udržovací léčbě antipsychotiky: kumulace kardiovaskulárních rizikových faktorů při léčbě depotními preparáty. 46. česko-slovenská psychofarmakologická konference. Lázně Jeseník. 7. - 11. ledna 2004. Přednáška.