

ZBRINJAVANJE KARDIOVASKULARNIH ČIMBENIKA RIZIKA U BOLESNIKA S TEŠKIM PSIHIČKIM BOLESTIMA

MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH SEVERE MENTAL DISEASES

Suzana Maltar Zorić

Sažetak

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su vodeći uzrok smrtnosti u općoj populaciji. Teške psihičke bolesti (TPB), shizofrenija i depresija, povezane su s povećanim morbiditetom i mortalitetom općenito, posebno zbog KVB. Istraživanja pokazuju da pacijenti s TPB žive 15-30 godina kraće od opće populacije i da imaju veću prevalenciju promjenjivih KV čimbenika rizika (pretilost, dislipidemija, dijabetes, hipertenzija, pušenje). Postoji paradoks u liječenju shizofrenije: boljim otkrivanjem i liječenjem osnovnih simptoma smrtnost se povećava. Uzroci su nuspojave korištenih lijekova i nejednako pružanje zdravstvene zaštite ovim „obilježnim“ bolesnicima. I u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ) postoje razlike u dostupnosti i provođenju skrbi: zbog percepcije da pacijenti s TPB remete posao, liječnici osjećaju se nelagodno, nisu dovoljno educirani ali i nemaju vremena za pružanje cjelovite PZZ. Bolesnici s TPB imaju brojne komorbiditete, a osobito čimbenike rizika KVB pa treba zauzeti proaktivan stav u njihovom otkrivanju i liječenju. Iako nam psihopatologija otežava taj posao ne smijemo biti sudionici u diskriminirajućem odnosu prema tim bolesnicima.

Ključne riječi: kardiovaskularne bolesti, shizofrenija i depresija, kardiovaskularni čimbenici rizika, prevencija, liječenje

Summary

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality in general population. Severe mental illness (SMI), such as schizophrenia and depression, is associated with increased morbidity and mortality, especially from CVD. Life expectancy of SMI patients is 15-30 years shorter in comparison with the general population and have 45% higher prevalence of key modifiable CVD risk factors, such as obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus, hypertension and smoking. There is a paradox in the treatment of schizophrenia: with advancement in detection and management of its main symptoms, its mortality rate increases. The causes may lie in the side effects of medication, but also in disparities in health care provision. In primary care there are additional differences in achieving adequate health care since doctors feel uncomfortable treating SMI patients, have insufficient knowledge, skills and time to provide comprehensive care. Moreover, SMI patients often have a number of comorbidities and elevated CVD risk factors which family doctor needs to be aware of. It is necessary to be proactive in the detection and treatment of these risk factors. Although psychopathology complicates the job, family doctor must not participate in discrimination of SMI patients.

Key words: cardiovascular disease, schizophrenia and depression, cardiovascular risk factors, prevention, treatment.

Uvod

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su vodeći uzrok smrtnosti u općoj populaciji. U KVB ubrajamo koronarnu bolest (KB), cerebrovaskularnu bolest (CVB) i perifernu arterijsku bolest (PAB). Teške psihičke bolesti (TPB) kao što su shizofrenija, bipolarni poremećaj i depresija povezane su s povećanim morbiditetom i mortalitetom općenito, a osobito s KVB. Istraživanja su pokazala da pacijenti koji boluju od TPB imaju za 15-30 godina kraći životni vijek u odnosu na opću populaciju¹. Prosječno očekivano trajanje života u općoj populaciji je 76 godina (72 za muškarce i 80 za žene) dok kod pacijenata sa shizofrenijom iznosi samo 61 godinu (57 za muškarce i 65 za žene). Dakle pacijenti sa shizofrenijom imaju za 20% smanjeno očekivano trajanje života u odnosu na opću populaciju. Iako je vjerojatnost samoubojstva 10-20 puta veća u ovih bolesnika, ipak će ih dvije trećine umrijeti od KVB u usporedbi s oko polovicom u općoj populaciji².

Još su 1994. godine finski autori³ utvrdili povezanost depresije i većeg morbiditeta i mortaliteta od KVB. Kasnijim istraživanjima je utvrđeno da je depresija neovisan čimbenik rizika KVB. Odnos između depresije i KVB se može okarakterizirati kao kontinuirani dvosmjerni proces koji započinje u mladosti jer kao što je depresija čimbenik rizika za KVB tako može biti i njena posljedica^{3,4}. Bolesnici s TPB imaju veću prevalenciju ključnih promjenjivih rizičnih čimbenika za KVB, a to su pretilost, dislipidemija, dijabetes (T2DM), hipertenzija i pušenje⁵. U američkoj studiji CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*)⁶, u kojoj je bilo uključeno 689 pacijenata sa shizofrenijom, 68% je bilo pušača u odnosu na 35% u kontrolnoj skupini, 13% je imalo T2DM u odnosu na 3% u kontrolnoj skupini te 27% pacijenata je imalo hipertenziju u odnosu na 17% u kontrolnoj skupini. Skrb za te bolesnike je otežana zbog loše suradljivosti ovih pacijenata, ali i nedovoljne angažiranosti medicinskog osoblja u otkrivanju, praćenju i liječenju navedenih

čimbenika rizika. U CATIE studiji čak 88% pacijenata s dislipidemijom nije primalo nikakvu terapiju, 62% pacijenata s hipertenzijom i 38% s T2DM nije liječeno⁶.

Standardizirana stopa smrtnosti pacijenata sa shizofrenijom pokazuje linearan porast u posljednja 3 desetljeća dok se dobno standardizirana stopa smrtnosti u općoj populaciji u cijelom svijetu smanjuje zbog bolje zdravstvene zaštite. Ta se razlika s vremenom povećava. Treba osvijestiti postojeći paradoks u liječenju shizofrenije. Kako postajemo bolji u otkrivanju i liječenju osnovnih simptoma shizofrenije tako se stopa specifične smrtnosti povećava⁷. Uzroci tome leže u nuspojavama djelotvornih lijekova, ali i u slabijem pružanju zdravstvene zaštite^{7,8}.

Dostupnost i kvaliteta zdravstvene zaštite

Preporuka Svjetske zdravstvene organizacije je da osobe s TPB imaju pravo na zdravstvenu zaštitu jednaku onoj koja se pruža općoj populaciji. Međutim, studije su pokazale da su osobe sa psihičkim bolestima lošije zbrinute kako u primarnoj tako i u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti^{8,9}. Tako npr. psihotični bolesnici imaju veću smrtnost unutar 28 dana i unutar godine dana nakon KVB incidenta, ali i niži udio provedenih koronarografija, perkutanih transluminalnih angioplastika i ugradnje koronarnih prenosnica u odnosu na opću populaciju. Također im se propisuje značajno manje beta blokatora i statina¹⁰. Rjeđe se provodi cerebralna angiografija, manje se u terapiju uvodi indicirani varfarin, a imaju i lošiji ishod nakon kirurških zahvata¹¹.

I u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ) postoje razlike u dostupnosti, ali i u pružanju zdravstvene zaštite od strane liječnika, što zbog percepcije da pacijenti sa TPB remete njihov rad, liječnici se osjećaju nelagodno liječeći ih, nemaju dovoljno znanja i vještina ali i zbog nedostatka vremena za pružanje cjelovite zdravstvene zaštite^{11,12}.

Neka istraživanja su pokazala da u PZZ postoji ambivalencija liječnika prema pacijentima koji boluju od TPB. Iako je većina liječnika obiteljske medicine jako uključena u liječenje ovih pacijenta i prihvaćaju odgovornost i za njihovo fizičko zdravlje, neki liječnici ne obraćaju pozornost na otkrivanje i liječenje kardiovaskularnih i respiratornih rizičnih čimbenika u ovoj populaciji. To ukazuje na mogućnost suboptimalnog pružanja zdravstvene zaštite i nedostatak podudarnosti između percepcije odgovornosti i ponašanja u praksi¹³.

Čimbenici rizika KVB

1. Pretilost

Psihofarmaci (antipsihotici, antidepresivi i stabilizatori raspoloženja) su efikasni i neizostavni u liječenju TPB. Međutim mnogi od njih imaju neželjene učinke i povećavaju rizik KVB porastom tjelesne težine (TT) i lipida, a onda posredno djelujući na pojavnost hipertenzije i T2DM. Povećanje TT uzrokovano uporabom antipsihotika je zabilježeno, ovisno o istraživanjima, u 15-72% pacijenata. Antidepresivi (najčešće triciklički te nitrazepin i paroksetin) i stabilizatori raspoloženja (litij i valproat) su također povezani s povećanjem TT. Mehanizmi koji dovode do lijekom uzrokovane pretilosti su složeni i nisu do kraja razjašnjeni, ali glavni mehanizam je povećanje apetita i smanjena fizička aktivnost zbog sedativnog učinka¹⁴.

2. Dislipidemija i metabolički sindrom

Antipsihotici druge generacije (ADG), koji djelotvorno suzbijaju simptome TPB također dovode do paradoksa – povećane smrtnosti u ovih bolesnika zbog svojih nuspojava. Uzrokujući značajno povećanje TT dovode do poremećaja metabolizma glukoze i lipida, inzulinske rezistencije i posljedično razvoja metaboličkog sindroma (MetS). Incidencija MetS kod bolesnika sa shizofrenijom liječenih ADG-om, nakon 3 godine se gotovo utrostručila u odnosu na incidenciju MetS u onih koji su liječeni antipsihoticima prve generacije (APG)

(27,8% : 9,8%)¹⁵. MetS se definira kao skupina KV rizičnih čimbenika koji su povezani s inzulinskom rezistencijom, a to su visceralna pretilost, dislipidemija, povišeni arterijski tlak i intolerancija glukoze. Prisutnost tri ili više navedenih čimbenika čini sastavnice MetS-a.

NCEP klinički kriteriji za MetS¹⁶: abdominalna pretilost, opseg struka (M > 102 cm, Ž > 88 cm), trigliceridi (> 1,7 mmol/l), HDL kolesterol (M < 1,03 mmol/L Ž < 1,29 mmol/l), arterijski tlak > 130/85 mm Hg, glukoza natašte > 5,6 mmol/l.

Nemaju svi ADG jednaki potencijal razvoja MetS. Klozapin i olanzapin dovode do najvećeg povećanja TT. Pacijenti koji ih koriste imaju povećane razine inzulina natašte i postprandijalno, iako ti lijekovi nemaju utjecaja na funkciju beta stanica. Lijekovi koji najviše dovode do povećanja TT uzrokuju i najveće povećanje ukupnog i LDL kolesterola te triglicerida, a dovode i do smanjenja HDL kolesterola. Risperidon i kvetiapin imaju djelomičan utjecaj na TT, dok aripiprazol i ziprasidon nisu povezani s povećanjem TT. Tjelesnu težinu treba pratiti mjesečno prva 3 mjeseca, a nakon toga kvartalno. Ukoliko dođe do porasta TT većeg od 5% u odnosu na početnu težinu treba razmišljati o promjeni antipsihotika. Kod promjene antipsihotika treba biti oprezan i postepeno ukidati trenutni lijek, a novi uvesti na način i u dozi ovisnoj o vrsti lijeka. Osobiti oprez treba kod ukidanja klozapina jer su moguće ozbiljne psihijatrijske posljedice^{5,15,17-19}.

Životne navike pacijenata s TPB (sjedilački način života, fizička neaktivnost, loša prehrana, pušenje) također povećavaju rizik za razvoj MetS. Istraživanja su pokazala da ovi pacijenti češće imaju visceralnu pretilost, intoleranciju glukoze i povišene razine kortizola i prije uvođenja antipsihotika u terapiju¹⁵.

3. Dijabetes

Nekoliko studija ukazuje na 2-3 puta veću prevalenciju T2DM kod pacijenata sa shizofrenijom

u usporedbi s općom populacijom, a iznosi oko 10-15%. Povezanost depresije i dijabetesa je složena i, kao i kod drugih KV rizičnih čimbenika, dvosmjerna. Osobe s T2DM skloniji su razvoju depresije, dok je depresija ustanovljena kao postojeći rizični faktor za razvoj T2DM¹⁴.

4. Hipertenzija

U literaturi nema konzistentne povezanosti između TPB i hipertenzije. Antipsihotici mogu pogoršati hipertenziju, posredno povećanjem TT, ali je to odgođeno jer oni zapravo imaju hipotenzivan učinak preko adrenergične blokade.

Otkrivanje i praćenje rizičnih čimbenika za KVB

Prema preporukama u Europskim smjernicama za prevenciju KVB kod osoba s postojećom KVB, T2DM ili s vrlo visokim pojedinačnim čimbenicima rizika, trebaju se aktivno zbrinjavati svi čimbenici rizika. Za ostale osobe smjernice preporučaju određivanje KV rizika putem SCORE tablica sukladno njihovoj dobi, pušačkom statusu, sistoličkom tlaku i visini ukupnog i HDL kolesterola. Procjena rizika je usmjerena na muškarce iznad 50 i žene starije od 55 godina. Pacijenti s teškim psihičkim bolestima su pod povećanim KV rizikom u mlađoj dobi od opće populacije pa se, u odsutnosti odgovarajućih tablica procjene rizika za ove pacijente, koriste tablice relativnog rizika bazirane na pušačkom statusu, sistoličkom tlaku i ukupnom kolesterolu. Godišnji probir na KVB i metabolički sindrom kod pacijenata s TPB je isplativ zahvaljujući smanjenju troškova liječenja komplikacija T2DM²⁰.

Europske smjernice za otkrivanje i praćenje rizičnih čimbenika za KVB i T2DM kod pacijenata sa TPB¹⁴ preporučuju slijedeće postupke kod prvog pregleda i prije uvođenja antipsihotika: uzimanje anamneze o prethodnim KVB ili dijabetesu, obiteljsku anamnezu tih bolesti, pušački status, mjerenje

visine, težine i opsega struka s izračunavanjem ITM-a, određivanje glukoze i lipidograma natašte, klinički pregled (mjerenje arterijskog tlaka i pulsa, auskultacija pluća i srca, palpacija perifernih arterija-pulzacije), EKG.

Za pacijente koji imaju normalne izmjerene vrijednosti preporučuje se ponoviti biokemijske nalaze nakon 6 i 12 tjedana od započinjanja terapije i nakon toga 1x godišnje. Učestalost kontrola ovisi o postojanju rizičnih čimbenika i pronađenim patološkim nalazima. Tjelesnu težinu bi trebalo mjeriti svaki tjedan kako bi se što prije otkrio njen porast.

Liječenje KV čimbenika rizika

Svim pušačima bi trebalo preporučiti prestanak pušenja svih vrsta duhana. Ukoliko pokažu volju za prestankom pušenja treba im pomoći savjetovanjem, biheavioralnom terapijom i nadomjescima nikotina.

Održavanje normalne tjelesne težine, zdrava prehrana i redovna tjelesna aktivnost su ključne komponente snižavanja KV rizika. Ukoliko pacijenti imaju povećanu TT kod inicijalnog pregleda ili pokažu znakove brzog debljanja nakon uvođenja antipsihotika potrebno je odmah reagirati i savjetovati gubitak tjelesne težine ukoliko je ITM veći od 25 kg/m², a osobito ukoliko je veći od 30 kg/m², te ukoliko je opseg struka veći od 88 cm u žena ili 102 cm u muškaraca. Pacijentima treba savjetovati 30 minuta umjerene tjelesne aktivnosti (barem brzo hodanje) svaki dan u tjednu.

Psihičke bolesnike s dijabetesom treba liječiti prema postojećim smjernicama za liječenje dijabetesa. Glukozu natašte i HbA1c bi trebalo redovno kontrolirati (svakih 3-6 mjeseci), a godišnje bi trebalo kontrolirati ostale rizične faktore: albuminuriju, serumski kreatinin, pregled očnog fundusa, pregled stopala kako bi se otkrili rani znakovi komplikacija.

Pacijenti s povišenom glikemijom natašte (6,1-7 mmol/l) imaju veliki rizik za razvoj T2DM i

povećan KV rizik, pa kod takvih bolesnika treba osobito voditi računa o redovnim godišnjim kontrolama. Promjena životnih navika je učinkovita u prevenciji T2DM. Programi prevencije uključuju promjenu prehranbenih navika, gubitak TT i povećanu tjelesnu aktivnost i treba ih provoditi i kod pacijenata s TPB.

Liječenje dislipidemije se treba provoditi u okviru procjene ukupnog KV rizika. Ciljne vrijednosti ukupnog kolesterola su manje od 5 mmol/l, a LDL kolesterola manje od 3 mmol/l. Kod pacijenata s postojećim KVB i T2DM ciljevi su < 4,5 mmol/l za ukupni i < 2,5 mmol/l za LDL kolesterol. Pacijentima bi trebalo preporučiti prehranu nemasnim mesom, ribom i nemasnim mliječnim proizvodima te zamjenu upotrebe zasićenih masti s nezasićenim i višestruko nezasićenim mastima biljnog porijekla. Oni koji imaju blago povišene vrijednosti lipida trebaju provoditi samo dijetu, dok bi ostalima trebalo propisati hipolipemik, najčešće statin. Liječenje statinima se pokazalo efikasno u liječenju dislipidemija kod pacijenata s TPB uz potrebnu kontrolu jetrenih enzima i kreatin kinaze¹⁴.

Povišeni arterijski tlak je vrlo često zanemaren kod pacijenata s TPB. Preporučene ciljne vrijednosti su manje od 140/90 mm Hg. Svakako treba preporučiti promjenu životnih navika kao što je prestanak pušenja, smanjenje unosa soli, smanjenje TT i povećanu tjelesnu aktivnost. Farmakoterapija se uvodi prema važećim smjernicama za liječenje hipertenzije.

Zaključak

Liječnici obiteljske medicine trebaju imati sveobuhvatni pristup liječenju svih bolesnika pa tako i bolesnika s TPB. Ovi bolesnici, osim svoje osnovne bolesti, imaju brojne komorbiditete, a osobito značajno povećane KV čimbenike rizika kojih trebamo biti svjesni. Potrebno je zauzeti proaktivan stav u otkrivanju i liječenju KV

čimbenika rizika. Svakako izračunati KV rizik putem SCORE tablica i postupiti prema važećim smjernicama za prevenciju i liječenje KVB, a kod već postojeće KVB aktivno liječiti sve čimbenike rizika. Iako nam psihopatologija otežava taj posao, ne smijemo biti sudionici u diskriminirajućem odnosu prema pacijentima s TPB.

Literatura

1. Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P i sur. Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness, *Encephale*. 2009;35:330-9.
2. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;150:1115-21.
3. Aromaa A, Raitasalo R, Reunanen A, Impivaara O, Heliövaara M, Knekt P i sur. Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;377 (supl):77-82.
4. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:613-26.
5. Newcomer JW. Metabolic syndrome and mental illness. *Am J Manag Care*. 2007;13(7 supl):S170-7.
6. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy J, Nasrallah H, Davis S i sur. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: Prospective data from phase 1. *Schizophr Res*. 2008;101:273-86.
7. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. Is the differential mortality gap worsening over time? *Archs Gen Psychiatr*. 2007;64:1123-31
8. Druss BG, Bradford WD, Rosenheck RA, Radford MJ, Krumholz HM. Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:565-72.
9. Kohn R, Saxena S, Levav I, Saraceno B. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ*. 2004;82:858-66.
10. Kisely S, Campbell LA, Wang Y. Treatment of ischemic heart disease and stroke in individuals

- with psychosis under universal healthcare. *Br J Psychiatry*. 2009;195:545–50.
11. Lawrence D, Kisely S. Inequalities in healthcare provision for people with severe mental illness. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4 suppl): 61–8.
 12. Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *Br J Psychiatry*. 2011; 199: 441-2.
 13. Roberts L, Roalfe A, Wilson S. Physical health care of patients with schizophrenia in primary care: a comparative study. *Fam Practice*. 2007;24:34–40.
 14. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness. Position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009;24:412-24.
 15. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 2009;8:15–22.
 16. National Cholesterol Education Program. Executive Summary of The Third Report of NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
 17. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB i sur. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2006;186:572–8.
 18. Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(supl 4):4-7.
 19. American Diabetes Association and American Psychiatric Association. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:558-96.
 20. Perk J, DeBacker G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, i sur. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.