

Kardiovaskularni čimbenici rizika u bolesnika s teškim duševnim bolestima: pregled i uloga kardiopsihijatrije u strategijama prevencije

Cardiovascular Risk Factors Among Patients with Severe Mental Disorders: An Overview and the Role of Cardio-Psychiatry in Prevention Strategies

Sergej Nadalin^{1,2*}, Domagoj Vučić³, Maja Vilibić^{2,4}, Vjekoslav Peitl^{2,4}, Luka Maršić⁵, Ivica Dunder³, Katica Cvitkušić Lukenda³, Dalibor Karlović^{2,4}

Sažetak. Bolesnici s teškim duševnim bolestima koje uključuju shizofreniju, veliki depresivni poremećaj i bipolarni afektivni poremećaj žive 15 – 25 godina kraće u odnosu na pripadnike opće populacije. Visoka stopa neprirodnih smrti (prvenstveno suicida) uvelike pridonosi skraćenom trajanju životnog vijeka u bolesnika s teškim duševnim bolestima. Kardiovaskularna oboljenja pokazala su se glavnim uzrokom prirodnih smrti u bolesnika s teškim duševnim bolestima, što je slično kao i u pripadnika opće populacije. Mnogi čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti u bolesnika s teškim duševnim bolestima, kao što su nezdrava prehrana, pušenje i nedovoljna tjelesna aktivnost, prisutni su i u pripadnika opće populacije. Dodatne čimbenike rizika kod bolesnika s teškim duševnim bolestima predstavljaju upotreba psihofarmaka te genetički čimbenici podložnosti, a riziku za kardiovaskularna oboljenja mogla bi pridonijeti i zanimljiva interakcija kardiovaskularnih čimbenika rizika. U znanstvenoj literaturi malo je sistemskih studija o kardiovaskularnim čimbenicima rizika u bolesnika s teškim duševnim bolestima, posebice o njihovoj interakciji. U kliničkoj su praksi komorbidne kardiovaskularne bolesti u bolesnika s teškim duševnim bolestima nerijetko nedovoljno prepoznate i liječene. U ovom radu iznesene su spoznaje o najvažnijim kardiovaskularnim čimbenicima rizika u bolesnika s teškim duševnim bolestima, pri čemu se ističe važnost multidisciplinarnog pristupa timova psihijata i kardiologa u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Nadalje, iznesene su spoznaje o ulozi genetičkih čimbenika podložnosti za kardiovaskularne bolesti u bolesnika s teškim duševnim bolestima, s osvrtom na rezultate cjelogenomskih studija povezanosti. Konačno, raspravljaju se klinički značajne interakcije kardiovaskularnih lijekova i psihofarmaka te moguće neuropsihijatrijske nuspojave lijekova za kardiovaskularne bolesti.

Ključne riječi: duševne bolesti; kardiovaskularne bolesti; prevencija i kontrola; rizični čimbenici

Abstract. Individuals with severe mental disorders comprising schizophrenia, major depressive disorder and bipolar affective disorder have a life expectancy 15 – 25 years shorter compared to individuals from the general population. The high rate of unnatural deaths (predominantly, suicides) significantly contributes to reduced life expectancy among individuals with severe mental disorders. Like among individuals from the general population, cardiovascular diseases have been recognized as a main contributing factor to reduced life expectancy among individuals with severe mental disorders. Many cardiovascular risk factors among individuals with severe mental disorders, such as unhealthy dietary pattern, cigarette smoking and reduced physical activity are also present among individuals from the general population. Additional risk factor among individuals with severe mental disorders include the use of psychotropic medications, shared genetic vulnerability and intriguing interaction between cardiovascular risk factors. In the research literature, there is still a lack

¹ Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Odjel za psihijatriju, Slavonski Brod, Hrvatska

² Hrvatsko katoličko sveučilište, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

³ Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Odjel za kardiologiju, Slavonski Brod, Hrvatska

⁴ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za psihijatriju, Zagreb, Hrvatska

⁵ Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Centar za hitnu medicinu OHBP, Slavonski Brod, Hrvatska

*Dopisni autor:

Izv. prof. dr. sc. Sergej Nadalin, dr. med.
Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“,
Odjel za psihijatriju
Ul. Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski
Brod, Hrvatska
E-mail: sergej.nadalin@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

of studies on systematic assessment of cardiovascular risk factors among individuals with severe mental disorders, specifically on their interaction. In clinical practice, comorbidity of cardiovascular diseases and severe mental disorders is likely to be underrecognized and undertreated. In this article we discuss the risk factors for cardiovascular diseases among individuals with severe mental disorders, highlighting the role of multidisciplinary approach comprising psychiatry and cardiology teams in prevention strategies. Furthermore, we provide novel insights related to the genetic relationship between severe mental disorders and cardiovascular diseases, based on genome-wide association studies. Finally, we discuss clinically significant interactions between common cardiovascular and psychotropic medications and neuropsychiatric effects of common cardiovascular medications.

Keywords: cardiovascular diseases; mental disorders; prevention and control; risk factors

Bolesnici s teškim duševnim bolestima žive 15 – 25 godina kraće u odnosu na pripadnike opće populacije. Tome, nakon visoke stope neprirodnih smrti (prvenstveno suicida), slično kao i u pripadnika opće populacije, uvelike pridonosi visoka stopa kardiovaskularnih bolesti.

UVOD

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2019. godine prosječno očekivano trajanje životnog vijeka na globalnoj razini iznosilo je 73,4 godine¹. Istraživanja upućuju da bolesnici s teškim duševnim bolestima kao što su shizofrenija, veliki depresivni poremećaj i bipolarni afektivni poremećaj žive 15 – 25 godina kraće u odnosu na pripadnike opće populacije². Visoka stopa neprirodnih smrti (prvenstveno suicida), čija je učestalost 15 – 30 puta veća u usporedbi s onom u općoj populaciji, uvelike pridonosi skraćenom trajanju životnog vijeka u bolesnika s teškim duševnim bolestima^{3–5}. S druge su se strane, oboljenja kardiovaskularne prirode pokazala glavnim uzrokom prirodnih smrti u bolesnika s teškim duševnim bolestima, što je slično kao i u pripadnika opće populacije^{2,6}. Nedavna metaanaliza provedena na velikom uzorku bolesnika s teškim duševnim bolestima (N = 3 211 768) i kontrolnoj skupini (N = 113 383 368) pokazala je da bolesnici s teškim duševnim bolestima imaju približno dva puta veću smrtnost od kardiovaskularnih bo-

lesti u usporedbi s kontrolnim ispitanicima⁷. Značajno veća učestalost koronarne (ishemijske) bolesti srca, cerebrovaskularnih bolesti i kongestivnog srčanog zatajenja ponajviše je pridonijela navedenoj visokoj stopi smrtnosti u bolesnika s teškim duševnim bolestima⁷.

Istraživanja kardiovaskularnih čimbenika rizika u bolesnika s teškim duševnim bolestima ponajviše su, iako još uvijek nedovoljno, usmjerena na ulogu psihofarmaka i genetičkih čimbenika podložnosti, a u puno manjoj mjeri na ostale čimbenike rizika, kao što su nezdrava prehrana, pušenje i nedovoljna fizička aktivnost^{2,6,8,9}. Nadalje, ne postoje sustavni prikazi o interakciji kardiovaskularnih čimbenika rizika kao što su, primjerice, interakcija nezdrave prehrane, pušenja i smanjene tjelesne aktivnosti, nezdrave prehrane i psihofarmaka, pušenja i psihofarmaka i sl. Također, podatci iz znanstvene literature relativno slabo ukazuju na moguću interakciju kardiovaskularnih lijekova i psihofarmaka, kao i neuropsihijatrijske nuspojave lijekova za kardiovaskularne bolesti. Konačno, u kliničkoj su praksi komorbidne kardiovaskularne bolesti u bolesnika s teškim duševnim bolestima nerijetko nedovoljno prepoznate i liječene.

U ovom preglednom radu iznesene su spoznaje o najvažnijim kardiovaskularnim čimbenicima rizika u bolesnika s teškim duševnim bolestima, pri čemu se ističe važnost multidisciplinarnog pristupa psihijataru i liječniku somatske medicine (prvenstveno kardiologa) u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Nadalje, iznesene su spoznaje o ulozi genetičkih čimbenika podložnosti za kardiovaskularne bolesti u bolesnika s teškim duševnim bolestima, s osvrutom na rezultate cjelogenomskih studija povezanosti (engl. *genome wide association studies*; GWAS). Osim toga, raspravljaju se klinički značajne interakcije kardiovaskularnih lijekova i psihofarmaka, kao i moguće neuropsihijatrijske nuspojave lijekova za kardiovaskularne bolesti.

NEZDRAVA PREHRANA KAO KARDIOVASKULARNI ČIMBENIK RIZIKA

Istraživanja upućuju na nezdrav obrazac prehrane u bolesnika s teškim duševnim bolestima, posebice u oboljelih od shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja¹⁰, koji karakterizira visok unos zasićenih masnih kiselina (engl. *saturated fatty*

acid; SFA) i kalorija te visok omjer polinezasićenih masnih kiselina (engl. *polyunsaturated fatty acid*; PUFA) iz obitelji n-6 prema obitelji n-3¹⁰⁻¹⁵. Nadalje, u bolesnika s teškim duševnim bolestima opažen je nizak unos mononezasićenih masnih kiselina (engl. *monounsaturated fatty acid*; MUFA) te nizak unos vlakana, voća i povrća¹⁰⁻¹⁵. Brojne spoznaje iz znanstvene literature upućuju na povezanost nezdravog obrasca prehrane s razvojem metaboličkog sindroma, za koji je dobro poznato da označava povećan rizik za kardiovaskularne bolesti¹⁶⁻²⁵. Nezdrav obrazac prehrane, osim što pridonosi porastu tjelesne mase i nastanku pretilosti, pogoduje pojačanom stanju upale u organizmu, koje se povezuje s rezistencijom perifernih tkiva na inzulin^{24,25}. Pojačano stanje upale proizlazi iz varijabilnog upalnog potencijala masnih kiselina. Pokazalo se, naime, da SFA potiče nastanak upale, dok se MUFA i pojedini metaboliti iz obitelji n-3 PUFA (resolvini, neuroprotektini i dokozatrieni) povezuju sa suzbijanjem upale¹⁸⁻²⁰. Nadalje, molekule PUFA, unesene prehranom, putem aktivacije transkripcijskih čimbenika reguliraju ekspresiju velikog broja gena uključenih u metabolizam lipida, glukoze i energetske procese u organizmu^{16,17,21}. U skladu s time, smanjen bi unos PUFA iz obitelji n-3 u bolesnika s teškim duševnim bolestima mogao rezultirati poremećajima sveukupnog metabolizma lipida, glukoze i energetskih procesa u organizmu^{26,27}. Konačno, smanjen bi unos n-3 PUFA u bolesnika s teškim duševnim bolestima mogao pridonijeti deficitu n-3 PUFA, kontinuirano opaženom u membranama stanica bolesnika s teškim duševnim bolestima²⁸⁻³², koji se povezuje s narušenom membranskom dinamikom uslijed nedostatne fluidnosti i fleksibilnosti membrana te posljedično, rezistencijom perifernih tkiva na inzulin²². Izostanak adekvatne ekspresije receptora za proteine GLUT zbog poremećene fuzije mjehurića (vezikula) koji sadrže receptor sa staničnom membranom uočen je kod rezistencije na inzulin³².

PUŠENJE KAO KARDIOVASKULARNI ČIMBENIK RIZIKA

Istraživanja upućuju da 50 – 80 % bolesnika s teškim duševnim bolestima puši, što predstavlja približno tri puta veću učestalost u odnosu na

učestalost zabilježenu u općoj populaciji, kao i da su bolesnici s teškim duševnim bolestima često teški pušači (puše više od 30 cigareta dnevno)³³⁻³⁵. Također je opaženo da je učestalost pušača veća u bolesnika sa shizofrenijom nego u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem i bipolarnim afektivnim poremećajem^{36,37}. Posljednje navedeno povezuje se s pozitivnim učinkom nikotina, glavne komponente pušačkog dima koja se smatra odgovornom za nastanak ovisnosti o pušenju, na dopaminergičku neurotransmisiju^{38,39}. Pojačano otpuštanje dopamina rezultira, naime, smanjenjem težine negativnih simptoma, ekstrapiramidnih simptoma i kognitivnih deficita, koji se često povezuju s uzimanjem antipsihotičnih lijekova^{38,39}. Inače, jedan od mehanizama koji pušenje dovodi u vezu s povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti proizlazi iz proaterogenog učinka nikotina. Opaženo je da nikotin ubrzava transport slobodnih masnih kiselina u jetru, njihovu reesterifikaciju u kolesterol VLDL (engl. *very low-density lipoprotein cholesterol*) te sekreciju kolesterola VLDL iz jetre u cirkulaciju^{40,41}. Nadalje, pušenje smanjuje koncentraciju aterospektivnog („dobrog“) kolesterola HDL (engl. *high-density lipoprotein cholesterol*), modulacijom aktivnosti enzima zaduženih za metabolizam kolesterola HDL, poput lecitin-kolesterol-aciltransferaza i jetrenih lipaza te inhibicijom kolesteril-ester transportnog proteina, koji regulira prijenos kolesterola iz kolesterola HDL u kolesterol VLDL u zamjenu za trigliceride^{42,43}. Konačno, pušenje pridonosi pojačanom stanju upale i kardiometaboličkom riziku jer smanjuje aktivnost antiupalnih citokina, povećava aktivnost propupalnih citokina, djeluje na stanice imunološkog sustava, poput T-limfocita, dendritičkih stanica i sl.^{44,45}. Sastojcima pušačkog dima koji posjeduju najveći upalni potencijal, smatraju se ugljični monoksid, reaktivni kisikovi spojevi i akrolein, dok se prethodno spomenutom nikotinu pripisuje uglavnom antiupalni učinak^{44,46}.

SMANJENA TJELESNA AKTIVNOST KAO KARDIOVASKULARNI ČIMBENIK RIZIKA

Istraživanja upućuju da su bolesnici s teškim duševnim bolestima skloniji sedentarnom načinu života i da su manje tjelesno aktivni, u usporedbi s

pripadnicima opće populacije^{47,48}. Metaanaliza koja je uključila 66 studija, pokazala je da bolesnici s teškim duševnim bolestima u stanju budnosti sjede približno osam sati dnevno, a da svega 38,4 minute dnevno prakticiraju umjerenu ili tešku tjelesnu aktivnost, što je značajno manje u odnosu na kontrolnu skupinu⁴⁸. Opaženo je i da se bolesnici s teškim duševnim bolestima u 50 % slučajeva ne pridržavaju uputa o prakticiranju umjerene tjelesne aktivnosti u trajanju od 150 minuta tjedno, dok se pripadnici opće populacije uputa ne pridržavaju u svega 30 % slučajeva^{48,49}. Inače, čini se da su bolesnici sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem manje tjelesno aktivni u odnosu na bolesnike s bipolarnim afektivnim poremećajem⁴⁸. Navedeno se povezuje s nedostatkom energije, osjećajem umora te ekstrapiramidnim simptomima koji se često dovode u vezu s uzimanjem pojedinih antipsihotika⁴⁸. Rizičan učinak nedovoljne tjelesne aktivnosti na kardiovaskularni sustav, osim što pridonosi razvoju prekomjerne tjelesne mase i pretilosti, posebice abdominalne (visceralne), povezuje se s pojačanim proaterogenim lipidnim potencijalom^{50,51}. Proaterogeni lipidni potencijal nedovoljne tjelesne aktivnosti proizlazi iz smanjenog iskorištavanja lipida u skeletnim mišićima, a moguće i iz smanjene aktivnosti lecitin-kolesterol-aciltransferaze te lipoprotein-lipaze, enzima impliciranog u hidrolizi triglicerida^{52,53}. Nadalje, kod osoba koje su manje tjelesno aktivne, prisutno je stanje pojačane upale koje karakteriziraju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina, pojačana proizvodnja proupalnih citokina i T-limfocita te smanjena proizvodnja antiupalnih citokina^{54,55}. Konačno, smanjena tjelesna aktivnost često se dovodi u vezu s narušenim hemostatskim profilom koji prate povišene vrijednosti fibrinogena, trombocita, pojedinih faktora koagulacije, D-dimera i sl.^{55,56}.

PSIHOFARMACI KAO KARDIOVASKULARNI ČIMBENIK RIZIKA

Psihoformaci – antipsihotici, antidepresivi i stabilizatori raspoloženja predstavljaju temelj suvremene terapije teških duševnih bolesti, no njihova upotreba, također, značajno pridonosi povećanom riziku za kardiovaskularne bolesti^{2,6}. Kardiovaskularni rizik koji se povezuje s upotrebom

antipsihotika dominantno je kardiometabolički, a pri tome su se atipični antipsihotici pokazali puno rizičniji u odnosu na tipične antipsihotike^{57,58}. Metaanalize i sustavni pregledni radovi upućuju da atipični antipsihotici olanzapin i klopazapin uvjerljivo posjeduju najveći kardiometabolički rizik, dok je za kvetiapin, risperidon, paliperidon, asenapin i amisulprid opisan umjeren do nizak rizik^{59,60}. Glavni mehanizam kojim atipični antipsihotici pridonose pojačanom kardiometaboličkom riziku proizlazi iz njihova obezogenog potencijala, a on uključuje blokadu serotoninskih receptora 5-HT₂ i histaminskih receptora H₁^{7,9}. Blokada navedenih neurotransmitterskih sustava, naime, sedira (opušta) bolesnike pa su oni manje tjelesno aktivni, a ima za posljedicu i smanjenje učinka „hormona sitosti“ – leptina na kontrolu unosa hrane u hipotalamusu, što rezultira pojačanom sekrecijom leptina, razvojem rezistencije na leptin i povećanim apetitom^{9,62}. Nadalje, opaženo je da pojedini antipsihotici, kao što je olanzapin, mogu povisiti koncentraciju neuropeptida Y (NPY) u pojedinim dijelovima mozga (arkuatna jezgra hipotalamusa), za koji je poznato da, također, potiče unos hrane⁶³. Istraživanja su pokazala i da antipsihotici mogu doprinijeti povećanom kardiometaboličkom riziku neovisno o obezogenom potencijalu koji im se pripisuje⁶⁴⁻⁶⁹. Primjerice, pokazalo se da olanzapin, klopazapin i risperidon induciraju ekspresiju gena za transkripcijske čimbenike i lipoprotein lipazu, što se povezuje s razvojem masne jetre, inzulinske rezistencije, dislipidemija i sl.^{67,69}. Nadalje, opaženo je da olanzapin i klopazapin smanjuju sekreciju inzulina iz beta-stanica gušterače⁷² te da olanzapin, klopazapin i klorpromazin negativno djeluju na funkciju transportera glukoze u stanicama jetre, gušterače i crijevnog epitela⁶⁴⁻⁶⁶. Konačno, literaturni podatci upućuju na kardiotoksičan učinak pojedinih antipsihotika kao što je klopazapin, koji se očituje upalom srčanog mišića (miokarditis), a dovodi se u vezu s reakcijom imunološke preosjetljivosti posredovane antitijelima IgE^{70,71}. Klopazapin se, također, povezuje sa smanjenom eklekcijskom frakcijom lijeve klijetke, koja bi pak mogla biti posljedica direktnog kardiotoksičnog učinka klopazapina na srčani mišić ili proizlaziti iz inhibitornog učinka klopazapina na kalmodulin, protein odgovoran za mišićnu kontrakciju^{6,72}.

Antidepresivi, s druge strane, posjeduju nizak obezogeni i kardiometabolički potencijal, pri čemu je rizik za porast tjelesne mase obično povećan tek kod dugotrajnijeg korištenja i u slučaju politerapije⁷⁻⁹. Tako je, primjerice, porast tjelesne mase opažen kod politerapije koja je uključivala triciklički antidepresiv amitriptilin, tetraciklički antidepresiv mirtazapin i selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*; SSRI) paroksetin⁹. Kardiovaskularni rizik antidepresiva prvenstveno proizlazi iz njihovog kardiotoksičnog učinka, koji je puno izraženiji za tricikličke antidepresive. Pokazalo se da navedeni lijekovi produljuju trajanje PR intervala, QRS kompleksa i QT intervala, čime pridonose riziku za nastanak srčanih aritmija, ali i posljedičnih komplikacija poput srčanog infarkta, moždanog udara i nagle srčane smrti^{73, 74}. Spoznaje iz pretkliničkih studija upućuju da aritmogeni učinak tricikličkih antidepresiva, a djelomično i SSRI-ja, proizlazi iz njihove sposobnosti da blokiraju aktivnost ionskih kanala za Na⁺, K⁺ i Ca²⁺, koji su odgovorni za provođenje impulsa u srčanom mišiću^{9, 74, 75}. Iako nizak, kardiorizični učinak SSRI-ja, dovodi se u vezu s njihovom sposobnosti da interferiraju s akumulacijom serotonina u trombocitima. Navedeni mehanizam povećava rizik za pojavu krvarenja u probavnom sustavu i hemoragijskog moždanog udara, no protektivan je spram koronarne bolesti srca^{9, 73}. Konačno, literaturni podatci upućuju na to da neki dualni antidepresivi, kao što je venlafaksin – inhibitor serotoninskog i noradrenalinškog transportera, pridonose porastu krvnog tlaka, posebice dijastoličkog, koji se dovodi u vezu s vazokonstriktornim učinkom noradrenalina^{9, 76, 77}. Potrebno je spomenuti da se pri tome učinak venlafaksina na porast vrijednosti krvnog tlaka pokazao ovisnim o dozi te da je bio izraženiji kod brzodjelujućih preparata lijeka u odnosu na preparate s produljenim oslobađanjem^{9, 76}.

Stabilizatori raspoloženja posjeduju značajan obezogeni i kardiometabolički potencijal, iako manje izražen negoli antipsihotici, a najveći je kardiometabolički rizik opažen kod litija i valproata^{7, 9, 78}. Mehanizmi kojima litij pridonosi kardiovaskularnom riziku, osim što se dovode u vezu s porastom tjelesne mase uslijed pojačanog apeti-

ta, uključuju razvoj jatrogene hipotireoze kod koje se pojačano zadržava voda u organizmu te nefrogenog dijabetesa insipidusa koji karakterizira neosjetljivost stanica proksimalnih tubula bubrega na antidiuretski hormon, što rezultira pojačanom žeđi i unosom tekućine^{9, 79}. Kardiovaskularni rizik kod valproata prvenstveno je kardiometabolički, koji se dovodi u vezu s pojačanim apetitom i posljedičnim porastom tjelesne mase, no proizlazi i iz interferencije valproata s mehanizmima koagulacije krvi^{9, 80}. Istraživanja su, naime, pokazala da valproat smanjuje koncentraciju fibrinogena u krvi te da dovodi do trombocitopenije, direktnim toksičnim učinkom na koštanu srž ili stvaranjem protutijela usmjerenih prema trombocitima, čime pridonosi riziku za pojavu krvarenja u organizmu^{80, 81}. S druge strane, čini se da kardiovaskularni rizik karbamazepina dominantno proizlazi iz njegova proaterogenog potencijala nastalog indukcijom enzima citokrom p450 u jetri, što rezultira povećanjem koncentracije biljega ateroskleroze kao što su ukupni kolesterol, kolesterol LDL (engl. *low-density lipoprotein cholesterol*; LDL) i homocistein kojemu se pripisuje protrombotički učinak^{9, 82}. Inače, jedna je studija nedavno istražila rizik za pojavnost moždanog udara na velikom uzorku bolesnika s bipolarnim afektivnim poremećajem (N = 19 433), ovisno o terapiji, i pokazala je da se terapija valproatom povezuje sa značajno većim rizikom za hemoragijski moždani udar, dok se upotreba karbamazepina povezuje s povećanim rizikom za incidenciju ishemijskog moždanog udara⁸³. Konačno, aritmogeni učinak opisan je za stabilizatore raspoloženja, prvenstveno za litij. Pokazalo se da litij pridonosi abnormalnostima provođenja impulsa u srčanom mišiću koje se očituju kao inverzija T-vala, produljeno trajanje PR i QT intervala, ventrikulska tahikardija i sl.⁸⁴.

INTERAKCIJA KARDIOVASKULARNIH ČIMBENIKA RIZIKA

Podatci iz znanstvene literature upućuju na zanimljivu interakciju kardiovaskularnih čimbenika rizika u bolesnika s teškim duševnim bolestima, koja bi, djelovanjem na kardiovaskularno zdravlje, mogla dodatno pridonijeti riziku za kardiovaskularna oboljenja⁸⁵⁻⁸⁷. Rezultati studije CLAMORS

(engl. *Cardiovascular, Lipid and Metabolic Outcomes Research in Schizophrenia Study*) provedene na dostatnom broju bolesnika s poremećajima iz spektra shizofrenije (N = 1704) pokazali su da su pušači imali veći desetogodišnji rizik evalviran putem Framinghamove procjene rizika za pojavu kardiovaskularnih komplikacija u odnosu na nepušače, koji je, osim iz pušenja, proizlazio iz nezdravog obrasca prehrane pušača. Opaženo je, naime, da su pušači konzumirali manje hrane s niskim udjelom kalorija i hrane bogate vlaknima, a više hrane bogate zasićenim mastima, u odnosu na nepušače. Nadalje, prehranu pušača karakterizirao je viši dnevni unos soli, alkohola i kave, u odnosu na prehranu nepušača, a pušači su prakticirali, također, manje tjelesne aktivnosti dnevno, u usporedbi s nepušačima⁸⁵. Jedna studija koja je uključila bolesnike s velikim depresivnim poremećajem, uputila je na postojanje pozitivne korelacije između pušenja i žudnje za hranom općenito, pušenja i žudnje za hranom s visokim udjelom zasićenih masti, žudnje za slatkišima i žudnje za ugljikohidratnim namirnicama. Rezultati navedene studije pokazali su i kako su pušači konzumirali više hrane s visokim udjelom kalorija, u odnosu na nepušače te kako su učestalije konzumirali hranu iz restorana brze prehrane, u usporedbi s bivšim pušačima⁸⁶. Nadalje, studija NHANES (engl. *National Health and Nutrition Examination Survey*) na velikom je uzorku ispitanika (N = 20 004) uputila na zanimljivu korelaciju između zdravijeg obrasca prehrane, evalviranog indeksom zdrave prehrane (engl. *Healthy eating index*; HEI), prestanka pušenja i težine depresivnih simptoma evalvirane ljestvicom indeksa zdravlja bolesnika (engl. *Patient health questionnaire-9*; PHQ-9). Opaženo je kako su više HEI vrijednosti (impliciraju zdraviji obrazac prehrane) pozitivno korelirale s prestankom pušenja i dužinom trajanja apstinencije od pušenja, a negativno sa zbrojem depresivnih simptoma PHQ-9⁸⁷. Istraživanja upućuju na varijacije prehrambenih navika kod bolesnika s teškim duševnim bolestima ovisno o vrsti antipsihotika⁸⁸⁻⁹¹. Opaženo je da je među bolesnicima sa shizofrenijom učestalost poremećaja prehrane, poput žudnje za hranom i opsesivnog (kompulzivnog) prejedanja, bila značajno zastupljenija kod bolesnika koji su uzimali

klozapin i olanzapin, u odnosu na učestalost zabilježenu u bolesnika kojima su pripisani ostali antipsihotici^{88, 91}. Dobivena je spoznaja važna jer su poremećaji prehrane često udruženi s neravnotežom unosa PUFA, posebice PUFA iz n-3 obitelji, koja je implicirana u pojačanom stanju upale¹⁸⁻²⁰ te povezana s metaboličkim sindromom, koji označava povećan rizik za kardiovaskularne bolesti^{23, 24}. Zanimljivo istraživanje koje je uz bolesnike sa shizofrenijom uključilo bolesnike s bipolarnim afektivnim poremećajem (iz nekoliko svjetskih populacija), ispitalo je odrednice porasta tjelesne mase nakon uvođenja olanzapina u terapiju tijekom šestomjesečnog perioda. Rezultati su uputili na to da je, kada su analizirane prehrambene navike, prehrana bogata slatkišima i slasticama, čija je konzumacija nakon uvođenja olanzapina u terapiju porasla čak za 25 %, najviše od svih namirnica pridonijela porastu tjelesne mase⁸⁹. Nadalje, pronađeno je da su bolesnici sa shizofrenijom koji su uzimali klozapin, konzumirali značajno veće količine ukupnih i zasićenih masnoća, u odnosu na bolesnike kojima je propisan risperidon. Navedeno je pak rezultiralo većom učestalosti inzulinske rezistencije i smanjenog kapaciteta iskoristivosti glukoze u stanicama bolesnika na terapiji klozapinom, u odnosu na bolesnike liječene risperidonom⁹⁰.

Znanstvene spoznaje upućuju na interakciju pušenja i farmakokinetike psihofarmaka koja je posredovana indukcijom citokroma p450 u jetri od strane psihofarmaka⁹²⁻⁹⁵. Opaženo je da pušenje povećava metabolizam pojedinih antipsihotika, poput klozapina i olanzapina, ali i antidepresiva, poput SSRI fluvoksamina, dualnog antidepresiva duloksetina, tetraciklika mirtazapina te serotoninskog antagonista i inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. *Serotonin antagonist and reuptake inhibitor*; SARI) – trazodona^{94, 95}. Nadalje, rezultati animalnih studija upućuju na inhibični učinak nikotina na stabilizatore raspoloženja lamotrigin i karbamazepin te na još neke antiepileptike (fenobarbiton, fenitoin i topiramet), dok je jedna klinička studija pokazala da pušenje dovodi do smanjenja koncentracije lamotrigina u serumu^{92, 93}. Navedene spoznaje upućuju kako pušači imaju smanjenu koncentraciju aktivne tvari psihofarmaka u krvi u odnosu na nepušače, što

dovodi do potrebe za većom terapijskom dozom psihofarmaka u pušača kako bi se spriječilo da budu subdozirani. S obzirom na opisani kardio-metabolički, proaterogeni i kardiotoksični učinak psihofarmaka^{2,6}, za očekivati je da će pušači, pored kardiovaskularnog rizika koji proizlazi iz učinka pušenja i uzimanja psihofarmaka, imati dodatni rizik zbog potrebe da im se propiše veće doze lijekova. Budući da su istraživanja pokazala da su pušači, u odnosu na nepušače, puno češće neadherentni ne samo prema uzimanju psihofarmaka nego i kardiovaskularnih lijekova^{96,97}, fenomen pušenja stoga se nameće kao terapijski izazov za kardiologe i psihijatre.

GENETIČKA PODLOŽNOST KAO KARDIOVASKULARNI ČIMBENIK RIZIKA

Spoznaja da u humanom genomu relativno malo gena (~ 20 000) determinira veliki broj osobina, uključujući i bolesti, upućuje da mnogi geni posjeduju plejotropni učinak⁹⁸. Plejotropni učinak gena bi, između ostalog, mogao objasniti visoku učestalost kardiovaskularnih bolesti među bolesnicima s teškim duševnim bolestima⁹⁹⁻¹⁰¹. Nedavno je nekoliko studija korištenjem podataka koji proizlaze iz prethodno napravljenih GWAS studija za teške duševne bolesti i kardiovaskularne bolesti, pomoću odgovarajuće statističke metodologije, istražilo postojanje zajedničkih genetičkih lokusa za teške duševne bolesti i kardiovaskularne fenotipove⁹⁹⁻¹⁰¹. GWAS studije obično podrazumijevaju ispitivanje povezanosti polimorfizama jednog nukleotida (engl. *Single nucleotide polymorphisms*; SNP), smještenih uzduž cijeloga genoma, koji predstavljaju najjednostavniji oblik genetičkih varijacija, s fenotipom od interesa, kod velikog broja ispitanika (do više stotina tisuća)^{102,103}. Iako se pronađe veliki broj pojedinačnih povezanosti između SNP-ova i različitih fenotipova, pojedinačni učinak SNP-ova na rizik za bolest obično je mali¹⁰⁴. Međutim, ako se učinak ovih malih rizika sumira, a pridodaju okolišni čimbenici rizika (nezdrava prehrana, pušenje, učinak psihofarmaka i sl.), moguće je dobiti klinički značajnu informaciju o riziku za pojedinu osobu¹⁰⁴.

Rezultati prethodno spomenutih studija za shizofreniju i kardiovaskularne fenotipove uputili su na

postojanje 825 zajedničkih genetičkih lokusa, među kojima su se najzastupljenijima pokazali lokusi za indeks tjelesne mase (ITM; N = 304) i pušenje (N = 293)¹⁰¹. Nadalje, rezultati studija za veliki depresivni poremećaj i kardiovaskularne fenotipove uputili su na 79 zajedničkih lokusa, među kojima je najveći broj lokusa determinirao vrijednosti sistoličkog (N = 38) i dijastoličkog krvnog tlaka (N = 31)¹⁰⁰. Konačno, rezultati studija za bipolarni afektivni poremećaj i kardiovaskularne fenotipove uputili su na postojanje 129 zajedničkih lokusa, među kojima su se pak najzastupljenijima pokazali lokusi za vrijednosti ITM-a (N = 69), sistoličkog (N = 53) i dijastoličkog krvnog tlaka (N = 53)⁹⁹.

Funkcijske analize zajedničkih genetičkih lokusa za teške duševne bolesti i kardiovaskularne fenotipove upućuju na važnu ulogu gena koji determiniraju „nezdrave“ obrasce ponašanja poput ovisnosti o pušenju, nezdrave prehrane, smanjene tjelesne aktivnosti, ali i neadherentnosti prema uzimanju psihofarmaka¹⁰⁰. Spominju se, također, geni uključeni u metaboličke puteve (posebice oni uključeni u metabolizam lipida i glukoze), geni koji se dovode u vezu s neurorazvojnim procesima, funkcijom sinapsi, funkcijom endotela, imunološkog sustava, supkliničkom upalom i sl.⁹⁹⁻¹⁰¹. Povezanost bipolarnog afektivnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja s kardiovaskularnim fenotipovima, u kontekstu poremećene funkcije imunološkog sustava i pojačanog stanja upale, mogla bi proizlaziti iz hiperaktivnosti osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda^{105,106}.

INTERAKCIJA PSIHOFARMAKA I KARDIOVASKULARNIH LIJEKOVA

Literaturni podatci upućuju na to da je konkomitantna upotreba psihofarmaka i kardiovaskularnih lijekova u kliničkoj praksi česta, posebice u bolesnika starije dobi^{2,107}. Studija provedena pred nekoliko godina na uzorku ispitanika iz sjevernoameričke populacije (N = 1447) koji su bili stariji od 65 godina, a nalazili su se na stacionarnom liječenju, uputila je da je 37,3 % ispitanika uzimalo psihofarmake, od čega je 47,4 % otpadalo na antidepresive, 43,7 % na antipsihotike i 28,1 % na anksiolitike. Nadalje, među ispitanicima koji su

uzimali psihofarmake, čak je 29,4 % ispitanika uzimalo kardiovaskularne lijekove, među kojima su najzastupljeniji bili diuretici (53,3 %) i inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) (45,9 %)¹⁰⁷.

Mnogi psihofarmaci i kardiovaskularni lijekovi metaboliziraju se putem sustava citokroma p450 u jetri, a pri tome se mogu ponašati kao supstrati, inhibitori ili induktori². Prilikom upotrebe antipsihotika najviše je interakcija opaženo kad su bolesnici konkomitantno uzimali beta-blokatore. Primjerice, upotreba beta-blokatora metoprolola pokazala je inhibitorni učinak na metabolizam antipsihotika aripiprazola, klozapina i sertindola, što je rezultiralo povećanjem koncentracije antipsihotika u plazmi i njihovim neželjenim učincima, kao što su pojačana salivacija, pojačana epileptogena podražljivost, retencija urina, razvoj ventrikularskih aritmija i sl.¹⁰⁸.

S druge strane, konkomitantna upotreba antipsihotika haloperidola i blokatora kalcijevih kanala, poput amlodipina i lerkanidipina, imala je za posljedicu inhibitorni učinak haloperidola na metabolizam amlodipina i lerkanidipina, što je, između ostalog, rezultiralo pojavom hipotenzije¹⁰⁸. Neželjene interakcije proizašle su i iz konkomitantne upotrebe antipsihotika haloperidola, risperidona i kvetiapina sa statinima (dominantno atorvastatinom) kod kojih se opisuju mišićni simptomi nastali uslijed inhibitornog učinka antipsihotika na metabolizam statina, dok se konkomitantna upotreba risperidona i simvastatina, kompeticijom za supstrat citokroma, povezuje s rabdomiolizom^{108, 109}.

Literaturni podatci upućuju na to da je kod bolesnika na terapiji antidepresivima konkomitantna upotreba SSRI fluoksetina i fluvoksamina rezultirala inhibitornim učinkom antidepresiva na oralni antikoagulans varfarin, što je pridonijelo povećanom riziku za krvarenje². Također, upotreba SSRI fluoksetina, fluvoksamina, citaloprama i escitaloprama, dualnog antidepresiva duloksetina, inhibitora serotoninskog i noradrenalinškog transportera te bupropiona, inhibitora ponovne pohrane noradrenalina i dopamina, rezultirala je inhibitornim učinkom antidepresiva na beta-blokatore metoprolol, karvedilol i propranol, smanjujući srčanu frekvenciju². Pokazalo se i da

fluvoksamin može negativno djelovati na srčanu frekvenciju zahvaljujući svojem inhibitornom učinku na metabolizam blokatora kalcijevih kanala, kao što su verapamil i nikardipin, dok njegov inhibitorni učinak na metabolizam statina (dominantno simvastatina) može rezultirati miopatijom, ali i rabdomiolizom^{2, 110}. Od kliničkog značaja je, nedvojbeno, inhibitorni učinak antiaritmika amiodarona na metabolizam benzodiazepina alprazolama, koji se, kao što je prethodno spomenuto, često propisuje u bolesnika starije životne dobi¹⁰⁷, s obzirom na to da pojačana bioraspodjelivost alprazolama može negativno djelovati na kognitivne funkcije^{2, 111}.

Pokazalo se da, za razliku od mnogih antidepresiva koji negativno djeluju na metabolizam antikoagulansa varfarina, antiepileptik i stabilizator raspoloženja karbamazepin potiče metabolizam navedenog lijeka, čime smanjuje njegovu učinkovitost pa je potrebna titracija doze varfarina u osoba koje uzimaju karbamazepin². S obzirom na proaterogeni potencijal karbamazepina, koji se ostvaruje indukcijom citokroma p450^{9, 82}, konkomitantna upotreba karbamazepina i određenih statina, poput simvastatina, zahtijevala bi i titraciju doze simvastatina u osoba koje uzimaju karbamazepin, a u bolesnika na terapiji karbamazepinom, također, treba razmotriti zamjenu simvastatina alternativnim hipolipemikom^{2, 112}. U kontekstu interakcije stabilizatora raspoloženja i kardiovaskularnih lijekova svakako je potrebno spomenuti učinak tiazidnih diuretika i ACE inhibitora na klijens litija². Istraživanja su, naime, pokazala kako navedeni kardiovaskularni lijekovi smanjuju klijens litija, čime pridonose njegovoj toksičnosti, posebice u osoba starije dobi kojima prethodno litij nije propisan u terapiji^{2, 113}.

NEUROPSIHIJATRIJSKI UČINCI KARDIOVASKULARNIH LIJEKOVA

Podatci iz literature upućuju na čestu udruženost neuropsihijatrijskih simptoma s kardiovaskularnim bolestima^{2, 114}. Istraživanja su pokazala da približno 15 % bolesnika koji su nedavno preboljeli srčani infarkt, manifestirali kongestivno srčano zatajenje ili im je ugrađena srčana prenosnica, imaju komorbidni depresivni poremećaj¹¹⁴. Novonastala depresivna bolest pojavljuje se kod 50 %

bolesnika koji su nedavno preboljeli srčani infarkt ili im je ugrađena srčana prenosnica, a praćena je značajno većim rizikom za nepotpuni somatski oporavak, komplikacije, ali i smrtni ishod^{2, 115, 116}. Delirij s psihotičnim elementima, labilnim raspoloženjem i anksioznošću često se susreće kod kardioloških bolesnika na stacionarnom liječenju, posebice onih podvrgnutim kardiokirurškim zahvatima¹¹⁴. Nadalje, veća učestalost ishemijske kardiomiopatije te neželjenih kardiovaskularnih zbivanja, poput srčanog infarkta i moždanog udara, zabilježena je prethodno u anamnezi bolesnika podvrgnutih transplantaciji srca ako su u komorbiditetu imali depresivnu bolest udruženu s anksioznošću¹¹⁷. Depresivna bolest udružena s anksioznošću povezuje se, također, s većim rizikom za nastanak somatskih komplikacija nakon transplantacije srca, među kojima se poseban značaj pripisuje hemoragijskom i ishemijskom moždanom udaru te septičkim stanjima¹¹⁷.

Istraživanja su pokazala da upotreba kardiovaskularnih lijekova može pridonijeti nastanku neuropsihijatrijskih simptoma, ali da ih može i ublažiti^{2, 114}. Povezanost upotrebe beta-blokatora propranolola, metoprolola i atenolola sa simptomima kao što su pretjerani umor i sedacija, dobro je opisana u znanstvenoj literaturi². Nadalje, pojedina istraživanja upućuju na to da terapija propranololom povećava rizik za pojavu depresivne bolesti, iako rezultati studija nisu ujednačeni^{114, 118}. S druge strane, pokazalo se da propranolol ublažava simptome anksioznosti i posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP-a) te da smanjuje agresivno ponašanje kod bolesnika sa shizofrenijom, demencijom i poremećajem ponašanja, dok se beta-blokator pindolol u kombinaciji sa SSRI-jem pokazao učinkovit u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja^{2, 114}. Nadalje, beta-blokatori (dominantno propranolol) pokazali su se učinkoviti u liječenju akatizije, česte, iako rijetko prepoznate nuspojave terapije antipsihoticima koji blokiraju dopaminergičku neurotransmisiju, a pokazalo se i da smanjuju simptome sustezanja ovisnosti o alkoholu te benzodiazepinima^{2, 114, 119}.

Od neuropsihijatrijskih simptoma koji se dovode u vezu s upotrebom blokatora kalcijevih kanala, izdvajaju se umor i sedacija^{2, 114}. Nadalje, u literaturi su opisani slučajevi pojave delirija nakon

upotrebe verapamila i diltiazema¹¹⁴, kao i delirija nastalog kao posljedica konkomitantne upotrebe diltiazema i fentanila, koji se dovodi u vezu s inhibicijom metabolizma fentanila od strane diltiazema putem jetrenih citokroma¹²⁰. S druge strane, istraživanja upućuju da bi verapamil mogao imati pozitivan terapijski učinak u liječenju akutne manične epizode i stabilizaciji raspoloženja u bipolarnom afektivnom poremećaju^{2, 121}. Pojedine su studije pokazale da je augmentacija litija verapamilom rezultirala boljim terapijskim odgovorom u bolesnika s akutnom maničnom epizodom koji su prethodno uzimali samo litij, što se povezuje s djelovanjem verapamila na smanjenje influksa kalcija kroz membranu i modulacijom aktivnosti protein-kinaze¹²².

Upotreba antagonista alfa1-adrenergičkih receptora terazosina, doksazosina i prazosina također se povezuje s pretjeranim umorom i sedacijom, iako su navedeni simptomi, čini se, izraženi u manjoj mjeri u odnosu na one kod upotrebe beta-blokatora^{2, 114, 123}, dok ih pojedina istraživanja dovode u vezu i sa simptomima depresije, anksioznosti te razvojem delirija¹¹⁴.

S druge strane, inhibicija pojačane adrenergičke aktivnosti antagonistima alfa1-adrenergičkih receptora (dominantno prazosinom) pokazala se učinkovitom u liječenju pojedinih simptoma PTSP-a, poput bljeskova sjećanja (*flashback* epizoda), nesanice i košmarnih snova^{2, 114, 124}.

Uz središnje alfa1-adrenergičke agoniste (dominantno klonidin) vezuje se velik broj neuropsihijatrijskih učinaka od kojih su najčešći pretjerani umor i sedacija, što se susreće čak u trećine bolesnika, a rjeđe se opisuju poremećaji raspoloženja (obično depresivne ključke slike), kognitivno usporavanje te delirantna stanja^{2, 114}. Potrebno je spomenuti da su neuropsihijatrijski učinci klonidina prvenstveno našli primjenu u terapiji neuropsihijatrijskih entiteta, pri čemu se klonidin obično koristi kao druga linija liječenja ili augmentator terapije¹¹⁴. Klonidin se tako pokazao učinkovit u terapiji poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje, posebice kad su komorbidni s impulzivnim i agresivnim obrascima ponašanja, kao i u terapiji Tourettovog sindroma^{2, 114}. Nadalje, potrebno je izdvojiti terapijski učinak klonidina u sindromu sustezanja od ovisnosti o opijatum i alkoholu^{2, 125},

a istraživanja ukazuju i kako klonidin smanjuje žudnju te produljuje trajanje apstinencije u opijatskih ovisnika^{126, 127}.

Relativno velik broj neuropsihijatrijskih nuspojava opisan je kod bolesnika koji su bili na terapiji antiaritmicima III. skupine kao što je amiodaron, čiji učinak proizlazi iz blokade ionskih kanala za Na⁺, K⁺ i Ca²⁺ te digoksin, čiji mehanizam djelovanja uključuje inhibiciju N⁺/K⁺ crpke^{2, 114}.

Zbog sličnosti amiodarona u kemijskoj strukturi s hormonima štitne žlijezde, kao i činjenice da sa-

Mnogi čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti u bolesnika s teškim duševnim bolestima, kao što su nezdrava prehrana, pušenje i nedovoljna tjelesna aktivnost, prisutni su u pripadnika opće populacije. Dodatne čimbenike rizika predstavljaju upotreba psihofarmaka i genetički čimbenici, a posebno zanimljiva je, do sada slabo istražena, interakcija kardiovaskularnih čimbenika rizika.

drži 37 % joda^{128, 129}, poremećaji rada štitne žlijezde poput hipotireoze (češće) i hipertireoze (rjeđe) susreću se u približno 15 % bolesnika koji su na terapiji navedenim lijekom¹¹⁴. Od simptoma hipotireoze u bolesnika koji su uzimali amiodaron, u literaturi se najviše spominju pojačani umor i simptomi depresije, dok se od simptoma hipertireoze izdvajaju smetnje spavanja, anksioznost, strahovi te simptomi koji prate kliničku sliku manije, sa psihotičnim elementima ili bez njih^{2, 114, 130}. Od neuropsihijatrijskih simptoma u bolesnika na terapiji digoksinom, pored prethodno spomenutog pojačanog umora i simptoma depresije, od značaja su delirantna stanja, smetnje vida poput ksantopsije (žutovidnosti) i zamagljenog vida, vidne halucinacije, kognitivne smetnje te encefalopatija^{2, 114, 131}.

ULOGA KARDIOPSIHIJATRIJE U PREVENCIJI KARDIOVASKULARNIH ČIMBENIKA RIZIKA U TEŠKIM DUŠEVNIM BOLESTIMA

Koncept kardiopsihijatrije (engl. *cardio-psychiatry*) podrazumijeva interdisciplinarni pristup specijalista psihijata i specijalista somatske medicine (dominantno kardiologa) u proučavanju učinka psihičkog zdravlja na kardiovaskularne bolesti i psihičkih implikacija kardiovaskularnih bolesti².

Poseban se značaj, u okviru koncepta kardiopsihijatrije, pripisuje prevenciji kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s teškim duševnim bolestima, ali i prevenciji novonastalih teških duševnih oboljenja nastalih kao odgovor na neželjena kardiovaskularna zbivanja (primjerice, prevenciji novonastale depresivne bolesti koja se, kao što je prethodno spomenuto, učestalo javlja nakon srčanog infarkta ili ugradnje srčane prenosnice^{2, 115, 116}). U znanstvenoj se literaturi spominje studija čiji su autori izradili prediktivni model PRIMROSE (engl. *Prediction and Management of Cardiovascular Risk in People with Severe Mental Illnesses*) prema kojem se izračunavao desetogodišnji rizik za pojavu neželjenih kardiovaskularnih zbivanja kao što su srčani infarkt, angina pektoris, cerebrovaskularna bolest te potreba za kardiokirurškim zahvatom u bolesnika sa shizofrenijom, bipolarnim afektivnim poremećajem i ostalim psihotičnim poremećajima neorganske etiologije. Spomenuti prediktivni model temeljio se na izračunu kalkulatora rizika za kardiovaskularna zbivanja koji, uz klasične kardiovaskularne čimbenike rizika prema Framinghamovoj procjeni rizika, uzimaju u obzir specifične čimbenike rizika za teške duševne bolesti kao što su dijagnoza teške duševne bolesti, upotreba psihofarmaka i tjelesna masa. Rezultati studije pokazali su da se model PRIMROSE pokazao značajno boljim prediktorom neželjenih kardiovaskularnih zbivanja u bolesnika s teškim duševnim bolestima u odnosu na Framinghamovu procjenu rizika te kako bi stoga njegova implementacija u kliničku praksu bila od značaja za prevenciju i liječenje kardiovaskularnih bolesti u oboljelih od teških duševnih bolesti¹³².

Relativno mali broj studija, čiji su se rezultati pokazali od kliničkog značaja, istražio je ulogu intervencije na kardiovaskularne čimbenike rizika u bolesnika s teškim duševnim bolestima². Rezultati koji proizlaze iz navedenih studija, ukazuju na to kako su promjene životnih navika u bolesnika s teškim duševnim bolestima (usvajanje zdravijeg obrasca prehrane, povećanje tjelesne aktivnosti i sl.) pridonijele smanjenju tjelesne mase, vrijednosti ITM-a, koncentracije lipida u plazmi te vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka^{133–136}, ali i smanjenju Framinghamove procjene rizika koja uzima u obzir veći broj kardiovaskular-

nih čimbenika rizika te poboljšanju kardiorespiratornog fitnesa¹³⁷⁻¹³⁹. Istraživanja, također, upućuju na važnu ulogu farmakoloških intervencija u smanjenju kardiovaskularnih čimbenika rizika u bolesnika sa shizofrenijom i shizoafektivnim poremećajem. Zamjena antipsihotika s visokim obezogenim potencijalom, kao što je olanzapin, antipsihotikom s nižim obezogenim potencijalom – risperidonom, rezultirala je smanjenjem tjelesne mase¹⁴⁰, dok je zamjena antipsihotika olanzapina, kvetiapina ili risperidona antipsihotikom aripiprazolom pridonijela značajnom smanjenju desetogodišnjeg kardiovaskularnog rizika¹⁴¹. Nadalje, pozitivan učinak na kardiovaskularno zdravlje u bolesnika sa shizofrenijom i shizoafektivnim poremećajem, paralelno s promjenom životnih navika koje su uključivale prelazak na zdraviji način života, proizašao je iz uvođenja peroralnog antidijabetika metformina u svakodnevnu farmakoterapiju, a očitovao se smanjenjem tjelesne mase, vrijednosti ITM-a, opsega struka, koncentracije glukoze u plazmi i rezistencije na inzulin^{142, 143}. Konačno, nekoliko je studija u bolesnika s teškim duševnim bolestima uključivalo intervencijske programe čiji je cilj bio smanjiti učestalost ovisnosti o pušenju ili produljiti apstinenciju, u svrhu smanjenja kardiovaskularnog rizika, pri čemu su korištene nefarmakološke metode poput edukacije, bihevioralno-kognitivne terapije i sl. te farmakološke metode kao što su upotreba nikotinske nadomjesne terapije i terapija antidepressivom bupropionom¹⁴⁴⁻¹⁵¹.

Podatci iz znanstvene literature upućuju na to da desetomjesečna kardiovaskularna rehabilitacija bolesnika koji su nedavno preboljeli akutni srčani infarkt, pridonosi kvaliteti tjelesnog i psihičkog zdravlja, što je evalvirano upitnikom SF-12 (engl. *Short form health survey-12*) i redukciji anksiozno-depresivne simptomatologije u čijoj je evaluaciji korištena ljestvica HADS (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)¹⁵². Kardiovaskularna rehabilitacija uključuje uzimanje kardiorespiratorne i vaskularne terapije, nadzirani kardiovaskularni trening, neinvazivnu kardiovaskularnu dijagnostičku obradu, nefarmakološke mjere kontrole kardiovaskularnih čimbenika rizika, terapijsku edukaciju bolesnika i članova obitelji te psihodijagnostiku i psihologijsko savjetovanje^{152, 153}.

U okviru kardiovaskularne rehabilitacije od kliničkog je značaja, također, pravovremeno prepoznavanje i liječenje novonastale depresivne bolesti^{2, 154}. Rezultati studije TRIUMPH (engl. *Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status*) upućuju na to da su bolesnici kojima je putem ljestvice PHQ-9 nakon srčanog infarkta dijagnosticirana depresivna bolest, a uzimali su psihofarmakoterapiju, imali podjednaku smrtnost tijekom godine dana u odnosu na bolesnike bez depresije. S druge strane, jednogodišnja smrtnost koja se dovodi u vezu sa srčanim infarktom u bolesnika s neliječenom depresivnom bolesti, bila je značajno viša u odnosu na smrtnost opaženu u bolesnika koji nisu bolovali od depresije¹⁵⁴.

ZAKLJUČAK

Visoka učestalost kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta među bolesnicima s teškim duševnim bolestima proizlazi iz činjenice da su pored kardiovaskularnih čimbenika rizika koji su prisutni u pripadnika opće populacije, kao što su nezdrava prehrana, pušenje i smanjena tjelesna aktivnost, kod bolesnika s teškim duševnim bolestima prisutni dodatni rizični čimbenici, poput upotrebe psihofarmaka i genetičkih čimbenika podložnosti. Kod bolesnika s teškim duševnim bolestima opažena je, također, interakcija kardiovaskularnih čimbenika rizika (primjerice, interakcija nezdrave prehrane, pušenja i smanjene tjelesne aktivnosti, nezdrave prehrane i psihofarmaka, pušenja i psihofarmaka) koja bi, djelovanjem na kardiovaskularno zdravlje, mogla dodatno pridonijeti riziku za kardiovaskularna oboljenja. Budući da je konkomitantna upotreba psihofarmaka i kardiovaskularnih lijekova česta, posebice u bolesnika starije dobi, a mnogi psihofarmaci i kardiovaskularni lijekovi metaboliziraju se putem sustava jetrenih citokroma, pri čemu se mogu ponašati kao supstrati, inhibitori ili induktori, u kliničkoj je praksi važno poznavanje interakcije ovih vrsta lijekova. Upotreba kardiovaskularnih lijekova može imati za posljedicu nastanak neuropsihijatrijskih simptoma, poput pretjeranog umora, sedacije, simptoma depresije, anksioznosti, simptoma koji prate delirantna

stanja i sl., ali ih može i ublažiti, stoga je od značaja za kliničku praksu i poznavanje neuropsihijatrijskih učinaka kardiovaskularnih lijekova. Koncept kardiopsihijatrije podrazumijeva interdisciplinarni pristup specijalista psihijata i specijalista somatske medicine (dominantno kardiologa) u proučavanju učinka psihičkog zdravlja na kardiovaskularne bolesti i psihičkih implikacija kardiovaskularnih bolesti. U okviru koncepta kardiopsihijatrije za bolesnike s teškim duševnim bolestima značaj predstavljaju izrada izračuna prediktivnih modela za neželjena kardiovaskularna zbivanja, intervencija na kardiovaskularne čimbenike rizika i kardiovaskularna rehabilitacija. Nadalje, od značaja je pravovremeno prepoznavanje i liječenje novonastale depresivne bolesti, koja se često javlja u bolesnika koji su nedavno preboljeli srčani infarkt ili im je ugrađena srčana prenosnica, a praćena je značajno većim rizikom za nepotpun somatski oporavak, komplikacije, ali i smrtni ishod.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- World Health Organization [Internet]. Geneva: GHE: Life expectancy and healthy life expectancy, c2024 [cited 2023 Dec 1]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-life-expectancy-and-healthy-life-expectancy>.
- Goldfarb M, De Hert M, Detraux J, Di Palo K, Munir H, Music S et al. Severe mental illness and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:918-933.
- Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide risk in bipolar disorder: A brief review. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:403.
- Zaheer J, Olfson M, Mallia E, Lam JSH, de Oliveira C, Rudoler D et al. Predictors of suicide at time of diagnosis in schizophrenia spectrum disorder: a 20-year total population study in Ontario, Canada. *Schizophr Res* 2020;222:382-388.
- Cai H, Jin Y, Liu S, Zhang Q, Zhang L, Cheung T et al. Prevalence of suicidal ideation and planning in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of observation studies. *J Affect Disord* 2021;293:148-158.
- Nielsen RE, Banner J, Jensen SE. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:136-145.
- Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-180.
- De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20:31-40.
- Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, van Winkel R, De Hert M. Impact of psychotropic medication effects on obesity and the metabolic syndrome in people with serious mental illness. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:573479.
- Teasdale SB, Ward PB, Samaras K, Firth J, Stubbs B, Tripodi E et al. Dietary intake of people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2019;214:251-259.
- Henderson DC, Borba CP, Daley TB, Boxill R, Nguyen DD, Culhane MA et al. Dietary intake profile of patients with schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:99-105.
- Amani R. Is dietary pattern of schizophrenia patients different from healthy subjects? *BMC Psychiatry* 2007;7:15.
- Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2013;197-207.
- Firth J, Stubbs B, Teasdale SB, Ward PB, Veronese N, Shivappa N et al. Diet as a hot topic in psychiatry: a population-scale study of nutritional intake and inflammatory potential in severe mental illness. *World Psychiatry* 2018;17:365-367.
- Selvaraj R, Selvamani TY, Zahra A, Malla J, Dhanoa RK, Venugopal S et al. Association between dietary habits and depression: a systematic review. *Cureus* 2022;14:32359.
- Jump DB, Botolin D, Wang Y, Xu J, Christian B. Fatty acids and gene transcription. *Food Nutr Res* 2006;50:5-12.
- Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S. PPARs, obesity, and inflammation. *PPAR Res* 2007;2007:95974.
- Vassiliou EK, Gonzalez A, Garcia C, Tadros JH, Chakraborty G, Toney JH. Oleic acid and peanut oil high in oleic acid reverse the inhibitory effect of insulin production of the inflammatory cytokine TNF-alpha both in vitro and in vivo systems. *Lipids Health Dis* 2009;8:25.
- Teng KT, Chang CY, Chang LF, Nesaretnam K. Modulation of obesity-induced inflammation by dietary fats: mechanisms and clinical evidence. *Nutr J* 2014;13:12.
- Trépanier MO, Hopperton KE, Orr SK, Bazinet RP. N-3 polyunsaturated fatty acids in animal models with neuroinflammation: An update. *Eur J Pharmacol* 2016;785:187-206.
- Muralikumar S, Vetrivel U, Narayanasamy A, N Das U. Probing the intermolecular interactions of PPARγ-LBD with polyunsaturated fatty acids and their anti-inflammatory metabolites to infer most potential binding moieties. *Lipids Health Dis* 2017;16:17.
- Perona JS. Membrane lipid alterations in the metabolic syndrome and the role of dietary oils. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2017;1859:1690-1703.
- Al-Jawaldeh A, Abbass MMS. Unhealthy dietary habits and obesity: The major risk factors beyond non-communicable diseases in the Eastern Mediterranean Region. *Front Nutr* 2022;9:817808.
- Ushula TW, Mamun A, Darssan D, Wang WYS, Williams GM, Whiting SJ et al. Dietary patterns and the risks of

- metabolic syndrome and insulin resistance among young adults: evidence from a longitudinal study. *Clin Nutr* 2022;41:1523-1531.
25. Nadalin S, Gudljević M, Severec J, Rebić J, Kapović M, Buretić-Tomljanović A. Etiopatogeneza metaboličkog sindroma u shizofreniji – najnovije spoznaje. *Med Flum* 2017;53:27-42.
 26. Nadalin S, Jakovac H, Peitl V, Karlović D, Buretić-Tomljanović A. Dysregulated inflammation may predispose patients with serious mental illnesses to severe COVID-19 (Review). *Mol Med Rep* 2021;24:611.
 27. van der Kemp WJ, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. A meta-analysis of the polyunsaturated fatty acid composition of erythrocyte membranes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;141:153-161.
 28. Nadalin S, Giacometti J, Jonovska S, Tomljanović D, Buretić-Tomljanović A. The impact of PLA2G4A and PTGS2 gene polymorphisms, and red blood cell PUFAs deficit on niacin skin flush response in schizophrenia patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013;88:185-190.
 29. McNamara RK, Welge JA. Meta-analysis of erythrocyte polyunsaturated fatty acid biostatus in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2016;18:300-306.
 30. Trebatická J, Hradečná Z, Surovcová A, Katrenčíková B, Gushina I, Waczulíková I et al. Omega-3 fatty-acids modulate symptoms of depressive disorder, serum levels of omega-3 fatty acids and omega-6/omega-3 ratio in children. A randomized, double-blind and controlled trial. *Psychiatry Res* 2020;287:112911.
 31. Thesing CS, Bot M, Milaneschi Y, Giltay EJ, Penninx BWJH. Bidirectional longitudinal associations of omega-3 polyunsaturated fatty acid plasma levels with depressive disorders. *J Psychiatr Res* 2020;124:1-8.
 32. Hwang J, Thurmond DC. Exocytosis proteins: Typical and atypical mechanisms of action in skeletal muscle. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:915509.
 33. Vanable PA, Carey MP, Carey KB, Maisto SA. Smoking among psychiatric outpatients: relationship to substance use, diagnosis, and illness severity. *Psychol Addict Behav* 2003;17:259-265.
 34. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76:135-157.
 35. Gilbody S, Peckham E, Bailey D, Arundel C, Heron P, Crosland S et al, members of the SCIMITAR+ collaborative. Smoking cessation in severe mental illness: combined long-term quit rates from the UK SCIMITAR trials programme. *Br J Psychiatry* 2021;218:95-97.
 36. Thomson D, Berk M, Dodd S, Rapado-Castro M, Quirk SE, Ellegaard PK et al. Tobacco use in bipolar disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015;13:1-11.
 37. Li XH, An FR, Ungvari GS, Ng CH, Chiu HFK, Wu PP et al. Prevalence of smoking in patients with bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia and their relationships with quality of life. *Sci Rep* 2017;7:8430.
 38. Ding JB, Hu K. Cigarette smoking and schizophrenia: etiology, clinical, pharmacological, and treatment implications. *Schizophr Res Treatment* 2021;2021:7698030.
 39. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T et al. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2009;21:371-375.
 40. Bajaj M. Nicotine and insulin resistance: when the smoke clears. *Diabetes* 2012;61:3078-3080.
 41. Hussein Ali E, Hussein Abod Al-Khafaji K, Hassan Abood A. Effect of smoking on low-density lipoproteins level in human. *Arch Razi Inst* 2022;77:1971-1974.
 42. He BM, Zhao SP, Peng ZY. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: implications for atherosclerosis. *J Cell Biochem* 2013;114:2431-2436.
 43. An HM, Tan YL, Tan SP, Shi J, Wang ZR, Yang FD et al. Smoking and serum lipid profiles in schizophrenia. *Neurosci Bull* 2016;32:383-388.
 44. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res* 2012;91:142-149.
 45. Elisia I, Lam V, Cho B, Hay M, Li MY, Yeung M et al. The effect of smoking on chronic inflammation, immune function and blood cell composition. *Sci Rep* 2020;10:19480.
 46. Zhang W, Lin H, Zou M, Yuan Q, Huang Z, Pan X et al. Nicotine in inflammatory diseases: Anti-Inflammatory and pro-Inflammatory effects. *Front Immunol* 2022;13:826889.
 47. Nyboe L, Lund H. Low levels of physical activity in patients with severe mental illness. *Nord J Psychiatry* 2013;67:43-46.
 48. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, Rosenbaum S, Mugisha J, Hallgren M et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017;16:308-315.
 49. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet* 2012;380:247-57.
 50. Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis* 2017;16:132.
 51. Zheng L, Sun A, Han S, Qi R, Wang R, Gong X et al. Association between visceral obesity and 10-year risk of first atherosclerotic cardiovascular diseases events among American adults: National Health and Nutrition Examination Survey. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1249401.
 52. Earnest CP, Artero EG, Sui X, Lee DC, Church TS, Blair SN. Maximal estimated cardiorespiratory fitness, cardiometabolic risk factors, and metabolic syndrome in the aerobics center longitudinal study. *Mayo Clin Proc* 2013;88:259-270.
 53. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med* 2014;44:211-221.
 54. Hammonds TL, Gathright EC, Goldstein CM, Penn MS, Hughes JW. Effects of exercise on c-reactive protein in healthy patients and in patients with heart disease: a meta-analysis. *Heart Lung* 2016;45:273-382.
 55. Burini RC, Anderson E, Durstine JL, Carson JA. Inflammation, physical activity, and chronic disease: an evolutionary perspective. *Sports Med Health Sci* 2020;2:1-6.
 56. Skouras AZ, Antonakis-Karamintzas D, Tsantes AG, Triantafyllou A, Papagiannis G, Tsolakis C et al. The

- acute and chronic effects of resistance and aerobic exercise in hemostatic balance: a brief review. *Sports (Basel)* 2023;11:74.
57. Xu H, Zhuang X. Atypical antipsychotics-induced metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:2087-2099.
 58. Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintaudi A, Baldini M, Aringhieri S et al. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome: from molecular mechanisms to clinical differences. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14:238.
 59. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-962.
 60. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019;394:939-951.
 61. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011;17:97-107.
 62. Barateiro A, Mahú I, Domingos AI. Leptin resistance and the neuro-adipose connection. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:45.
 63. Fernø J, Varela L, Skrede S, Vázquez MJ, Nogueiras R, Diéguez C et al. Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associate with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation. *PLoS One* 2011;6:20571.
 64. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:7-14.
 65. Arulmozhi DK, Dwyer DS, Bodhankar SL. Antipsychotic induced metabolic abnormalities: an interaction study with various PPAR modulators in mice. *Life Sci* 2006;79:1865-1872.
 66. Babkin P, George Thompson AM, Iancu CV, Walters DE, Choe JY. Antipsychotics inhibit glucose transport: Determination of olanzapine binding site in *Staphylococcus epidermidis* glucose/H(+) symporter. *FEBS Open Bio* 2015;5:335-340.
 67. Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, Risco L, Arena P, Cubillos-Robles K et al. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: a global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacol Res* 2015;101:74-85.
 68. Chen J, Huang XF, Shao R, Chen C, Deng C. Molecular mechanisms of antipsychotic drug-induced diabetes. *Front Neurosci* 2017;11:643.
 69. Xu H, Zhuang X. Atypical antipsychotics-induced metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:20872099.
 70. Datta T, Solomon AJ. Clozapine-induced myocarditis. *Oxf Med Case Reports* 2018;2018:80.
 71. Wagle A. Psychotropic medications and heart. *Open Acc J Bio Sci* 2022;4:1503-1506.
 72. Andreou D, Saetre P, Fors BM, Nilsson BM, Kullberg J, Jönsson EG et al. Cardiac left ventricular ejection fraction in men and women with schizophrenia on long-term antipsychotic treatment. *Schizophr Res* 2020;218:226-232.
 73. Marano G, Traversi G, Romagnoli E, Catalano V, Lotrionte M, Abbate A et al. Cardiologic side effects of psychotropic drugs. *J Geriatr Cardiol* 2011;8:243-253.
 74. Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Curr Pharm Des* 2004;10:2463-2475.
 75. Zahradník I, Minarovic I, Zahradníková A. Inhibition of the cardiac L-type calcium channel current by antidepressant drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:977-984.
 76. Mbaya P, Alam F, Ashim S, Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:129-133.
 77. Calvi A, Fischetti I, Verzicco I, Belvederi Murri M, Zanetidou S et al. Antidepressant drugs effects on blood pressure. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:704281.
 78. Alvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Hetrick S, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R et al. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008;22:547-562.
 79. Mittal K, Gonçalves VF, Harripaul R, Cuperfain AB, Rollins B, Tiwari AK et al. A comprehensive analysis of mitochondrial genes variants and their association with antipsychotic-induced weight gain. *Schizophr Res* 2017;187:67-73.
 80. Chen HF, Xu LP, Luo ZY, Yu ZQ, Li ZY, Cui QY et al. Valproic acid-associated low fibrinogen and delayed intracranial hemorrhage: case report and mini literature review. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:767-770.
 81. Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem* 2013;46:1323-1338.
 82. Lopinto-Khoury C, Mintzer S. Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. *Curr Treat Options Neurol* 2010;12:300-308.
 83. Chen PH, Tsai SY, Pan CH, Chang CK, Su SS, Chen CC et al. Mood stabilisers and risk of stroke in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2019;215:409-414.
 84. Mehta N, Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: a complete review. *Clin Cardiol* 2017;40:1363-1367.
 85. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rojas J. Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: An analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophr Res* 2010;119:101-109.
 86. Chao AM, White MA, Grilo CM, Sinha R. Examining the effects of cigarette smoking on food cravings and intake, depressive symptoms, and stress. *Eat Behav* 2017;24:61-65.
 87. Liu S, Jiang H, Zhang D, Luo J, Zhang H. The association between smoking cessation and depressive symptoms: diet quality plays a mediating role. *Nutrients* 2022;14:3047.
 88. Kluge M, Schuld A, Himmerich H, Dalal M, Schacht A, Wehmeier PM et al. Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from a randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:662-666.
 89. Treuer T, Hoffmann VP, Chen AK, Irimia V, Ocampo M, Wang G et al. Factors associated with weight gain

- during olanzapine treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder: results from a six-month prospective, multinational, observational study. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:729-740.
90. Henderson DC, Sharma B, Fan X, Copeland PM, Borba CP, Freudenreich O et al. Dietary saturated fat intake and glucose metabolism impairments in nondiabetic, nonobese patients with schizophrenia on clozapine or risperidone. *Ann Clin Psychiatry* 2010;22:33-42.
 91. Sankaranarayanan A, Johnson K, Mammen SJ, Wilding HE, Vasani D, Murali V et al. Disordered eating among people with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *Nutrients* 2021;13:3820.
 92. Czuczwar M, Kiś J, Czuczwar P, Wielosł M, Turski W. Nicotine diminishes anticonvulsant activity of antiepileptic drugs in mice. *Pol J Pharmacol* 2003;55:799-802.
 93. Reinsberger C, Dorn T, Krämer G. Smoking reduces serum levels of lamotrigine. *Seizure* 2008;17:651-653.
 94. Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open* 2014;4:004216.
 95. Oliveira P, Ribeiro J, Donato H, Madeira N. Smoking and antidepressants pharmacokinetics: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2017;16:17.
 96. Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J* 2014;35:3267-3276.
 97. Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Shindryaeva NN, Klyuev DA et al. Medication adherence in patients with stable coronary artery disease in primary care. *RRJoP* 2020;6:97-103.
 98. Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry* 2014;14:371.
 99. Rødevand L, Bahrami S, Frei O, Chu Y, Shadrin A, O'Connell KS et al. Extensive bidirectional genetic overlap between bipolar disorder and cardiovascular disease phenotypes. *Transl Psychiatry* 2021;11:407.
 100. Torgersen K, Rahman Z, Bahrami S, Hindley GFL, Parker N, Frei O et al. Shared genetic loci between depression and cardiometabolic traits. *PLoS Genet* 2022;18:1010161.
 101. Rødevand L, Rahman Z, Hindley GFL, Smeland OB, Frei O, Tekin TF et al. Characterizing the shared genetic underpinnings of schizophrenia and cardiovascular disease risk factors. *Am J Psychiatry* 2023;180:815-826.
 102. Nelson MR, Marnellos G, Kammerer S, Hoyal CR, Shi MM, Cantor CR et al. Large-scale validation of single nucleotide polymorphisms in gene regions. *Genome Res* 2004;14:1664-1668.
 103. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, de Vries J, Okada J, Martin AR et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers* 2021;40:1063-77.
 104. Hao L, Kraft P, Berriz GF, Hynes ED, Koch C, Koratgera V et al. Development of a clinical polygenic risk score assay and reporting workflow. *Nat Med* 2022;28:1006-1013.
 105. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016;63:327-342.
 106. Warriach ZI, Patel S, Khan F, Ferrer GF. Association of depression with cardiovascular diseases. *Cureus* 2022;14:26296.
 107. Ozturk Z, Turkyilmaz A. Concomitant prescription of psychotropic and cardiovascular drugs in elderly patients. *Psychiatry and Clin Psychopharmacology* 2017;27:374-379.
 108. Siwek M, Woron J, Gorostowicz A, Wordliczek J. Adverse effects of interactions between antipsychotics and medications used in the treatment of cardiovascular disorders. *Pharmacol Rep* 2020;72:350-359.
 109. Webber MA, Mahmud W, Lightfoot JD, Shekhar A. Rhabdomyolysis and compartment syndrome with coadministration of risperidone and simvastatin. *J Psychopharmacol* 2004;18:432-434.
 110. Wang Y, Lin Y, Lin Q, Liang H, Cai W, Jiang D. Exploring the association between selective serotonin reuptake inhibitors and rhabdomyolysis risk based on the FDA pharmacovigilance database. *Sci Rep* 2023;13:12257.
 111. Chowdhury ZS, Morshed MM, Shahriar M, Bhuiyan MA, Islam SM, Bin Sayeed MS. The effect of chronic alprazolam intake on memory, attention, and psychomotor performance in healthy human male volunteers. *Behav Neurol* 2016;2016:3730940.
 112. Ucar M, Neuvonen M, Luurila H, Dahlqvist R, Neuvonen PJ, Mjörndal T. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:879-882.
 113. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J Am Geri Soc* 2004;52:794-798.
 114. Huffman JC, Stern TA. Neuropsychiatric consequences of cardiovascular medications. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:29-45.
 115. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM et al. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom Med* 2004;66:466-74.
 116. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2015;28:1295-1302.
 117. Alyaydin E, Sindermann JR, Köppe J, Gerss J, Dröge P, Ruhnke T et al. Depression and Anxiety in Heart Transplant Recipients: Prevalence and Impact on Post-Transplant Outcomes. *J Pers Med* 2023;13:844.
 118. Bornand D, Reinau D, Jick SS, Meier CR. β -Blockers and the risk of depression: a matched case-control study. *Drug Saf* 2022;45:181-189.
 119. Haass-Koffler CL, Swift RM, Leggio L. Noradrenergic targets for the treatment of alcohol use disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2018;235:1625-1634.
 120. Levin TT, Bakr MH, Nikolova T. Case report: delirium due to a diltiazem-fentanyl CYP3A4 drug interaction. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:648.
 121. Cipriani A, Saunders K, Attenburrow MJ, Stefaniak J, Panchal P, Stockton S et al. A systematic review of calcium channel antagonists in bipolar disorder and some considerations for their future development. *Mol Psychiatry* 2016;21:1324-1332.
 122. Mallinger AG, Thase ME, Haskett R, Buttenfield J, Luckenbaugh DA, Frank E et al. Verapamil augmentation

- of lithium treatment improves outcome in mania unresponsive to lithium alone: preliminary findings and a discussion of therapeutic mechanisms. *Bipolar Disord* 2008;10:856-866.
123. Welsh TJ, Mitchell A. Centrally acting antihypertensives and alpha-blockers in people at risk of falls: therapeutic dilemmas-a clinical review. *Eur Geriatr Med* 2023;14: 675-682.
 124. Zhang Y, Ren R, Vitiello MV, Yang L, Zhang H, Shi Y et al. Efficacy and acceptability of psychotherapeutic and pharmacological interventions for trauma-related nightmares: a systematic review and network meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;139:104717.
 125. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F et al. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs* 2015;75:353-365.
 126. Kowalczyk WJ, Phillips KA, Jobes ML, Kennedy AP, Ghitza UE, Agage DA et al. Clonidine maintenance prolongs opioid abstinence and decouples stress from craving in daily life: a randomized controlled trial with ecological momentary assessment. *Am J Psychiatry* 2015;172:760-767.
 127. Kowalczyk WJ, Bertz JW, Moran LM, Phillips KA, Ghitza UE, Epstein DH et al. Clonidine increases the likelihood that abstinence can withstand unstructured time in buprenorphine-maintained outpatients. *J Addict Med* 2017;11:454-460.
 128. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011;2:115-126.
 129. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med* 2019;29:285-295.
 130. Baldaquí N, Anmella G, Gómez-Ramiro M, Guasp M, Mesa A, Parellada E. Thyrotoxic psychosis associated with amiodarone. *J Clin Psychopharmacol* 2021;41: 342-344.
 131. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Romach MK, Sellers EM. Cognitive toxicity of drugs used in the elderly. *Dialogues Clin Neurosci* 2001;3:181-190.
 132. Osborn DP, Haroon S, Omar RZ, Holt RI, King M, Larsen J et al. Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness: results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry* 2015;72:143-151.
 133. McKibbin CL, Patterson TL, Norman G, Patrick K, Jin H, Roesch S et al. A lifestyle intervention for older schizophrenia patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2006;86:36-44.
 134. Bogner HR, de Vries HF. Integration of depression and hypertension treatment: a pilot, randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2008;6:295-301.
 135. Kilbourne AM, Goodrich DE, Lai Z, Post EP, Schumacher K, Nord KM et al. Randomized controlled trial to assess reduction of cardiovascular disease risk in patients with bipolar disorder: the Self-Management Addressing Heart Risk Trial (SMAHRT). *J Clin Psychiatry* 2013;74: 655-62.
 136. McClintock HF, Bogner HR. Incorporating patients' social determinants of health into hypertension and depression care: a pilot randomized controlled trial. *Community Ment Health J* 2017;53:703-710.
 137. Druss BG, von Esenwein SA, Compton MT, Rask KJ, Zhao L, Parker RM. A randomized trial of medical care management for community mental health settings: the Primary Care Access, Referral, and Evaluation (PCARE) study. *Am J Psychiatry* 2010;167:151-159.
 138. Daumit GL, Dalcin AT, Dickerson FB, Miller ER, Evins AE, Cather C et al. Effect of a comprehensive cardiovascular risk reduction intervention in persons with serious mental illness: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:207247.
 139. Aschbrenner KA, Naslund JA, Gorin AA, Mueser KT, Browne J, Wolfe RS et al. Group lifestyle intervention with mobile health for young adults with serious mental illness: a randomized controlled trial. *Psychiatr Serv* 2022;73:141-148.
 140. Brar JS, Ganguli R, Pandina G, Turkoz I, Berry S, Mahmud R. Effects of behavioral therapy on weight loss in overweight and obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66: 205-212.
 141. Stroup TS, Byerly MJ, Nasrallah HA, Ray N, Khan AY, Lamberti JS et al. Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2013;146:190-195.
 142. Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:185-193.
 143. Chen CH, Huang MC, Kao CF, Lin SK, Kuo PH, Chiu CC et al. Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2013;74: 424-30.
 144. Baker A, Richmond R, Haile M, Lewin TJ, Carr VJ, Taylor RL et al. A randomized controlled trial of a smoking cessation intervention among people with a psychotic disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1934-1942.
 145. Hall SM, Tsoh JY, Prochaska JJ, Eisendrath S, Rossi JS, Redding CA et al. Treatment for cigarette smoking among depressed mental health outpatients: a randomized clinical trial. *Am J Public Health* 2006;96: 1808-1814.
 146. Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM et al. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:218-225.
 147. George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, Weinberger AH, Dudas MM, Allen TM et al. A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;63: 1092-1096.
 148. Vickers KS, Patten CA, Lewis BA, Clark MM, Ussher M, Ebbert JO et al. Feasibility of an exercise counseling intervention for depressed women smokers. *Nicotine Tob Res* 2009;11:985-995.
 149. Peckham E, Man MS, Mitchell N, Li J, Becque T, Knowles S et al. Smoking Cessation Intervention for severe Mental Ill Health Trial (SCIMITAR): a pilot randomised control trial of the clinical effectiveness and cost-

- effectiveness of a bespoke smoking cessation service. *Health Technol Assess* 2015;19:1-148.
150. Baker AL, Richmond R, Kay-Lambkin FJ, Filia SL, Castle D, Williams JM et al. Randomized controlled trial of a healthy lifestyle intervention among smokers with psychotic disorders. *Nicotine Tob Res* 2015;17:946-954.
151. Rogers ES, Smelson DA, Gillespie CC, Elbel B, Poole S, Hagedorn HJ et al. Telephone smoking-cessation counseling for smokers in mental health clinics: a patient-randomized controlled trial. *Am J Prev Med* 2016;50:518-527.
152. Choo CC, Chew PKH, Lai SM, Soo SC, Ho CS, Ho RC et al. Effect of cardiac rehabilitation on quality of Life, depression and anxiety in Asian patients. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1095.
153. Ivanuša M, Narančić Skorić K, Glavaš Vražić S, Kruhek Leontić D, Heinrich M, Mažuran Brkljačić L et al. Outpatient cardiovascular rehabilitation in Croatia. *Cardiol Croat* 2015;10:28-42.
154. Smolderen KG, Buchanan DM, Gosch K, Whooley M, Chan PS, Vaccarino V et al. Depression treatment and 1-year mortality after acute myocardial infarction: insights from the TRIUMPH Registry (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status). *Circulation* 2017;135:1681-1689.