

Psychiatrická klinika
1. lékařská fakulta
Univerzita Karlova v Praze
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

**Somatické zdraví u nemocných trpících
depresivní poruchou a schizofrenií**

Habilitační práce

Praha, 2023

MUDr. Eva Kitzlerová, Ph.D.

Obsah

1. Poděkování

2. Seznam použitých zkratk

3. Obecný úvod

4. Somatické zdraví u nemocných trpících depresivní poruchou

4.1 Úvod

4.2 Depresivní porucha jako rizikový faktor pro vznik a rozvoj kardiovaskulárních onemocnění

4.3 Časový aspekt rozvoje depresivní poruchy ve vztahu k prognóze kardiovaskulárních onemocnění

4.4 Novinky v patofyziologii depresivní poruchy a kardiovaskulárních onemocnění

4.4.1 Biologické faktory

- Dysregulace hypothalamo-pituito-adrenální osy a dysbalance autonomního vegetativního systému
- Změny v trombogenezi
- Imunitní systém
- Nenasycené mastné kyseliny
- Homocystein v patogenezi neurodegenerativních onemocnění – vlastní výzkum s komentářem

4.4.2 Psychosociální a behaviorální faktory

4.5 Terapie depresivní poruchy se zaměřením na kardiovaskulární bezpečnost

antidepresiv

- Tricyklická antidepresiva
- Dosulepin – vlastní výzkum s komentářem
- SSRI antidepresiva
- Další skupiny antidepresiv podle mechanismu účinku
- Anxiolytika
- Psychické nežádoucí účinky kardiologických farmak

4.6 Úzkostné poruchy a kardiovaskulární onemocnění

4.6.1 Hodnocení psychopatologie u pacientů s paroxysmálními supraventrikulárními tachykardiemi – vlastní výzkum s komentářem

- Úvod
- Výsledky hodnocení psychopatologie před provedením radiofrekvenční katetrizační ablace
- Výsledky hodnocení psychopatologie za rok po provedení radiofrekvenční katetrizační ablace

Vybrané publikace, k nimž se vztahuje tato část habilitační práce

1. **Kitzlerová E., Paclt I., Slavíček J.:** Antidepressiva a jejich účinek na kardiovaskulární aparát. Česká a Slovenská psychiatrie 2002, 8, s. 429–433.
2. Anders M, **Kitzlerová E**, Kautzner J, Buncová M, Dohnalová A.: Anxiózně-depresivní symptomatika u pacientů se supraventrikulárními tachykardiemi. Česká a slovenská psychiatrie, č.4, 2002; str. 208-213.
3. **Kitzlerová E., Slavíček J., Pišvejcová K., Anders M., Dohnalová A., Balíková M.:** Plasma levels of dosulepine and heart electric field. Physiological Research 2003, 52 (3), 319–325.
4. **Kitzlerová E:** Společné patofyziologické mechanismy deprese a kardiovaskulárních onemocnění. Česká a Slovenská psychiatrie 2004, 6, ss. 360–367.
5. **Kitzlerová E, Kittnar O, Paclt I, a kol.:** Morfologické změny elektrického srdečního pole u pacientů trpících depresivní poruchou a léčených dosulepinem. Česká a Slovenská psychiatrie 2004, 8, ss. 472–480.
6. Kitzlerová E: Morfologické změny elektrického srdečního pole v rámci terapie depresivní poruchy antidepressivy. Doktorská dizertační práce, 2004.
7. **Kitzlerová E, Kittnar O, Paclt I, a kol.:** Morphologic changes of heart electric field in depressive patients treated with dosulepin. European Neuropsychopharmacology 2005, vol. 15, No 1, pp. 75-76.
8. **Kitzlerová E, Anders M, Kautzner J, Dohnalová A.** Hodnocení psychopatologie u pacientů trpících paroxysmálními supraventrikulárními tachykardiemi za rok po provedené radiofrekvenční ablaci. Česká a slovenská psychiatrie 2005; 1:15-20.
9. **Kitzlerová E, Anders M:** Depresivní porucha a kardiovaskulární onemocnění. In: Deprese z různých úhlů pohledu, edit. Galén 2006, ss. 87–99 (ISBN 80-7262-421-0).
10. Anders M, **Kitzlerová E:** Vztah mezi depresivní poruchou a kardiovaskulárními chorobami je oboustranný. Remedia 2006, 3, ročník 16, ss. 282-285.
11. **Kitzlerová E:** Patofyziologické souvislosti kardiovaskulárních onemocnění a depresivní poruchy a trendy v jejich léčbě. Psychiatrie 2007, 1, str. 31-38.
12. **Kitzlerová E, Anders M:** The role of some new factors in the pathophysiology of depression and cardiovascular disease: Overview of Recent Research. Neuroendocrinol Lett 2007; 28(6):832–840.
13. **Kitzlerová E, Anders M, Kautzner J, Dohnalová A:** Evaluation of psychopathology in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. Experimental and Clinical Cardiology 2007, No 1, volume 12, pp. 42-45.
14. Anders M, **Kitzlerová E:** Depresivní porucha a chronická srdeční onemocnění. Kardiologie v primární péči, 2008,3/4, ss. 139-144.
15. **Kitzlerová E, Anders M:** Deprese a kardiovaskulární choroby–společný průnik na rovině psychosociální a behaviorální. Česká a Slovenská Psychiatrie 2010, 106(2): 87–92.
16. **Kitzlerová E.:** Deprese a kardiovaskulární onemocnění. Interní Medicína 2012; 14(2); str. 73-77.
17. **Kitzlerová E, et al.** Homocystein v etiopatogenezi depresivní poruchy a Alzheimerovy nemoci. Česká a Slovenská Psychiatrie 2013; 109 (5): 233-243.
18. **Kitzlerová E, et al.** Plasma homocysteine in Alzheimer's disease with or without co-morbid depressive symptoms. Neuro Endocrinol Lett 2014; 35 (1): 42-49.
19. **Kitzlerová E, et al.** Význam homocysteinu a kortizolu v diagnostice depresivní poruchy – výsledky z výzkumného záměru. Čes a slov Psychiat 2015; 111(6): 275–281.
20. **Kitzlerová E:** Deprese u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním – lze léčit bezpečně? Medicína pro praxi 2021; 18(5): 316-321.

5. Somatické zdraví u nemocných trpících schizofrenií

5.1 Úvod – novinky v patofyziologii schizofrenie

5.2 Léčba schizofrenie

- Farmakologická léčba
- Nefarmakologické přístupy v léčbě psychotických onemocnění

5.3 Tělesné zdraví a životní styl u pacientů se schizofrenií

5.4 Tělesné zdraví a antipsychotika

5.5 Tělesné zdraví a nefarmakologické přístupy v léčbě psychotických onemocnění

5.6 Program pro dobré zdraví v České republice

5.7 Vyhodnocení Programu pro dobré zdraví v České republice – vlastní výsledky

- Pilotní data
- Výsledky programu po prvním roce existence
- Komentář

5.8 Preventivní programy zaměřené na životní styl u pacientů trpících psychotickými poruchami v České republice – aktuální situace v praxi

6. Závěr

7. Seznam literatury

Vybrané publikace, k nimž se vztahuje tato část habilitační práce

1. **Kitzlerová E**, Motlová L.: Program pro dobré zdraví – první zkušenosti a výsledky v ČR. Psychiatrie pro praxi 2005, 6, ss. 292–296.
2. **Kitzlerová E**, Motlová L: Program pro dobré zdraví – ohlédnutí za prvním rokem. Česká a Slovenská psychiatrie 2006, 2, ss. 91-94.
3. **Kitzlerová E**, Motlová L, Dragomirecká E: I pacienti se schizofrenií mohou být fit: Roční výsledky Programu pro dobré zdraví v České republice. Psychiatrie 2008, 12(2), str. 78-81.
4. Bankovská Motlová L, Dragomirecká E, **Kitzlerová E**. Weight control programme for schizophrenia: Bridge between psychiatrists and primary care physicians. Letter to the Editor. Eur Psychiatry 2009; 24, pp. 490-491.
5. Bankovská Motlová L., Dragomirecká E., **Kitzlerová E.**, Hynková T. Improving physical health of people with schizophrenia. Die Psychiatrie 2010; 7: 33-36.
6. Bankovská Motlová L, **Kitzlerová E**, Suchánek P, Mudrová H: Kuchařka pro nemocné psychózou. Ed. Psychiatrické centrum Praha 2011, ISBN 978-80-87142-12.
7. Racková S, **Kitzlerová E**, Anders M, Raboch J: Screeningové hodnocení míry závažnosti zneužívání alkoholu. Čes a slov Psychiatr 2018;114(1):24–28.
8. **Kitzlerová E**: Psychotická onemocnění a životní styl. In Raboch et al. Duševní zdraví a životní styl. Psychiatrie životním stylem. Mladá fronta 2019. Str. 154-163. ISBN 978-80-204-5501-7.
9. Lupták M, Michaličková D, Fišar Z, **Kitzlerová E**, Hroudová J. Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. World J Psychiatr 2021; 11(7): 277-296.
10. Martin Anders, **Eva Kitzlerová**, Sylva Racková, Václav Čapek: A Real-World Study on the Use of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in Men Admitted to a Psychiatric Hospital. Med Sci Monit 2021; 27: e 929667: DOI: 10.12659/MSM.929667.

Přílohy:

1. **Kitzlerová E, et al.** Plasma homocysteine in Alzheimer's disease with or without co-morbid depressive symptoms. *Neuro Endocrinol Lett* 2014; 35 (1): 42-49. (str. 108)
2. **Kitzlerová E, et al.** Význam homocysteinu a kortizolu v diagnostice depresivní poruchy – výsledky z výzkumného záměru. *Čes a slov Psychiat* 2015; 111(6): 275–281. (str. 116)
3. **Kitzlerová E., Slaviček J., Pišvejcová K., Anders M., Dohnalová A., Balíková M.:** Plasma levels of dosulepine and heart electric field. *Physiological Research* 2003, 52 (3), 319–325.(str. 123)
4. **Kitzlerová E, Kittnar O, Paclt I, kol.:** Morfologické změny elektrického srdečního pole u pacientů trpících depresivní poruchou a léčených dosulepinem. *Česká a Slovenská psychiatrie* 2004, 8, ss. 472–480. (str. 130)
5. Anders M, **Kitzlerová E**, Kautzner J, Buncová M, Dohnalová A.: Anxiózně-depresivní symptomatika u pacientů se supraventrikulárními tachykardiemi. *Česká a slovenská psychiatrie*, č.4, 2002; str. 208-213. (str. 139)
6. **Kitzlerová E**, Anders M, Kautzner J, Dohnalová A. Hodnocení psychopatologie u pacientů trpících paroxysmálními supraventrikulárními tachykardiemi za rok po provedené radiofrekvenční ablacii. *Česká a slovenská psychiatrie* 2005; 1:15-20. (str. 145)
7. **Kitzlerová E**, Anders M, Kautzner J, Dohnalová A: Evaluation of psychopathology in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Experimental and Clinical Cardiology* 2007, No 1, volume 12, pp. 42-45. (str. 150)
8. **Kitzlerová E**, Motlová L.: Program pro dobré zdraví – první zkušenosti a výsledky ČR. *Psychiatrie pro praxi* 2005, 6, ss. 292–296. (str. 154)
9. **Kitzlerová E**, Motlová L, Dragomirecká E: I pacienti se schizofrenií mohou být fit: Roční výsledky Programu pro dobré zdraví v České republice. *Psychiatrie* 2008, 12(2), str. 78-81. (str. 159)
10. Bankovská Motlová L., Dragomirecká E., **Kitzlerová E.**, Hynková T. Improving physical health of people with schizophrenia. *Die Psychiatrie* 2010; 7: 33-36. (str.163)

1. Poděkování

Ráda bych poděkovala prof. MUDr. Jiřímu Rabochovi, DrSc. a doc. MUDr. Martinu Andersovi, Ph.D. za jejich vedení a motivaci k soustavné vědecké práci. Patří jim díky za nabídky spolupráce na výzkumných projektech, ze kterých vzešly publikace, které jsou součástí této habilitační práce.

Děkuji kolegům prof. RNDr. Zdeňkovi Fišarovi, DrSc., doc. Pharmdr. Janě Hroudové, Ph.D. a prof. MUDr. Lucii Bankovské Motlové, Ph.D. Spolupráce s nimi byla nejen inspirací, ale především vedla ke zdokonalování mého vědeckého smýšlení a naučila mě trpělivosti v dokončování vytčených výzkumných cílů.

Děkuji zdravotním sestřám a laborantkám, které byly součástí výzkumných týmů a bez jejichž technické pomoci by výzkum neproběhl.

Velké díky patří mé rodině za podporu a trpělivost.

Vybrané práce, které jsou podkladem této habilitační práce byly podpořeny výzkumným záměrem PK VZ MSM 0021620849, grantem Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 1528616A a výzkumnými projekty Q27/LF1 a RVO-VFN64165.

2. Seznam použitých zkratk

AD – Alzheimerova demence

AP2G – antipsychotika druhé generace

AUDIT – škála „The Alcohol Use Disorders Identification Test“

AVNRT – atrioventrikulární uzlová reentry tachykardie

AVRT – atrioventrikulární reentry tachykardie

BECK – Beckova sebeposuzovací stupnice deprese

BMI – body mass index

BSPM – povrchové hrudní mapy („body surface mapping“)

CGI-S, CGI-I – škála „Clinical Global Severity, Improvement“

CRP – C reaktivní protein

ČSL JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

D2 receptor – D2 dopaminergní receptor

DP – depresivní porucha

EASD - European Association for the Study of Diabetes

EKG – elektrokardiogram

ENRICHHD – studie „Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease“

EPA – European Psychiatric Association

EPA- European Psychiatric Association

ESC - European Society of Cardiology

GABA – receptor, jehož ligandem je gama-aminomáselná kyselina

GAF – škála „Global Assessment of Functioning“

GDS – škála „Geriatric Depression Scale“

HAMA- Hamiltonova škála úzkosti

HAMD - Hamiltonova psychiatrická stupnice pro posuzování deprese

HPA – hypothalamo-pituito-adrenální osa

HRV – variabilita srdečního rytmu

Hs-CRP – vysoce senzitivní C-reaktivní protein

IFN – interferon

ICHS – ischemická choroba srdeční

IL - interleukin

IM – infarkt myokardu

IMAO – inhibitory monoaminoxidázy

KVO – kardiovaskulární onemocnění

LDL cholesterol - low density lipoprotein

LVEDP – enddiastolický tlak v levé komoře

M3 receptor – M3 muskarinový receptor

MK – mastné kyseliny

MMSE – škála „Mini Mental State Examination“

NaSSA - noradrenergní a specificky serotonergní antidepresiva

NK buňky – tzv. natural killer cells, přirození zabíječi

NMDA receptor – N-metyl-D-aspartát receptor (glutamátový receptor)

NTG – nitroglycerin

Parametr DIAM – parametr časně depolarizační fáze na EKG

Parametr RIAM – parametr časně repolarizační fáze na EKG

PET – pozitronová emisní tomografie

PSVT – paroxysmální supraventrikulární tachykardie

RAAS – renin-angiotensin-aldosteronový systém

RFA – radiofrekvenční katetrizační ablace

SADHART – studie „Sertraline Antidepressant Heart Attack“

SARI –serotoninoví antagonisté a inhibitory reuptaku serotoninu

SCL-90 – škála „Self – report symptom inventory“ (GSI –Global Severity Index; PSDI – Positive Symptom Distress Index; PST – Positive Symptom Total)

SF-36 - Dotazník kvality života „Short Form – 36“

SIADH – syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu

SMI – závažné duševní onemocnění („severe mental illness“)

SNRI –inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu

SPECT – jednofotonová emisní počítačová tomografie

SQUALA – „Subjective Quality of Life Analysis“ (škála kvality života)

SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

TCA – tricyklická antidepresiva

TNF – tumor nekrosis factor

US FDA – americká „Food and Drug Administration“ (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv)

VKG – vektorkardiogram

Zungova sebesuzovací stupnice deprese – SDS index

3. Úvod – obecně

„Je zbytečné léčit oko bez hlavy, hlavu bez těla a tělo bez duše.“ — Hippokratés 460–370 př. n. l.

V České republice roste každý rok počet pacientů v psychiatrických ambulancích. Je jich více než 600 000. Ještě větší počet osob dochází s duševními problémy za praktickými lékaři a dalšími odborníky nebo není léčeno vůbec. Při tom je jednoznačně prokázáno, že nemocní trpící duševními chorobami mají zvýšené riziko vzniku a rozvoje psychických a somatických komorbidit, včetně dalších komplikací, které vedou ke zhoršení kvality života, zvýšené potřebě zdravotní péče a jejich předčasným úmrtím (Momen et al., 2020). Navzdory těmto faktům stále přetrvává dichotomizace péče psychiatrické a somatické. Medicína 21. století, resp. tzv. lifestyle medicine, hledá nové možnosti, jak nemocem předcházet. Prevenci je věnována zvýšená pozornost především na poli somatických onemocnění. U duševních onemocnění se prevence zanedbává, pozornosti se jí dostává minimálně, a to i přes fakt, že nemocní trpící závažnými duševními chorobami (SMI) představují vysoce zranitelnou skupinu pacientů s dnes již známými rizikovými faktory předčasné mortality a signifikantními nerovnostmi v dostupnosti zdravotní péče. Z těchto důvodů a s ohledem na komplexní pojetí zdraví by měla být prevence v psychiatrii zaměřena na biologicky relevantní mechanismy vzniku a rozvoje duševních poruch a na zařazení snadno dostupných metod s úpravou životního stylu do komplexní léčby duševních onemocnění (Laursen et al., 2011).

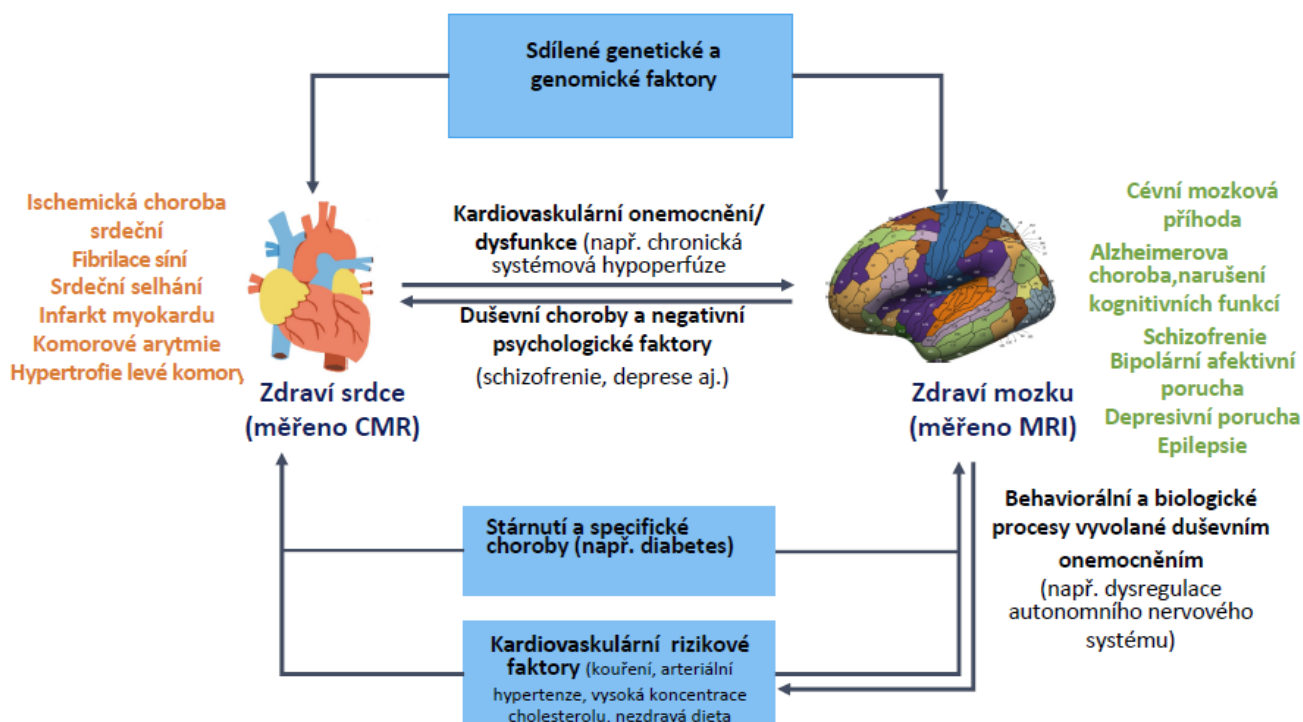
Mortalita duševně nemocných je dva až tři krát vyšší a tito nemocní umírají o 10-20 let dříve než běžná populace (Nordentoft et al., 2013; Laursen et al., 2013, 2016; Cuijpers et al., 2014; Hayes et al., 2015; Tanskanen et al., 2018; Corell et al., 2022). Významný podíl na mortalitě duševně nemocných mají dokonaná suicidia. Dle Národního akčního plánu pro duševní zdraví 2020–2030 každý den v ČR spáchají sebevraždu přibližně 4 lidé. Dle zprávy WHO z roku 2021 sebevraždy představují čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí osob ve věku 15-29 let. Více než 700 000 osob za rok ukončí svůj život suicidiem.

Většina nenásilných úmrtí u nemocných trpících závažnými duševními chorobami je v důsledku somatických chorob (především kardiovaskulárních, respiračních, infekčních, onkologických aj.), kterým lze předcházet (Saha et al., 2007; Cuijpers et al., 2014; Crump, Winkleby et al., 2013; Crump, Sundquist et al., 2013). Prevalence kardiovaskulárních rizikových faktorů je vysoká a nejčastější somatickou příčinou zvýšené mortality duševně nemocných jsou právě kardiovaskulární choroby (Hert et al., 2009). Varovná data lze nalézt

u psychotických onemocnění, u kterých více než 80 % nemocných trpí tělesným onemocněním vyžadujícím léčbu a 50 % z těchto onemocnění není diagnostikováno. Více než 75 % nemocných trpících schizofrenií umírá na ischemickou chorobu srdeční, v běžné populaci je to 33 % (Hennekens et al., 2005; Lahti et al., 2012).

Mezi hlavní faktory zvýšené morbidity a následné mortality pacientů se SMI patří závažnost duševního onemocnění, počet hospitalizací a z toho plynoucích komplikací. Čím závažnější je průběh onemocnění, tím vyšší je riziko přechodu do chronického stádia nemoci se všemi důsledky, včetně stoupajícího rizika suicidálních úvah a dokonaných suicidií. Dochází k oslabení kognitivních funkcí, sociálních vazeb a dovedností, což zhoršuje schopnost sebezpečí a komunikaci se zdravotnickým systémem. Pasivita, nezáměr a ztráta motivace vedou ke zhoršení životního stylu, progresi kuřáctví a konzumaci psychoaktivních látek (Liu et al., 2017). Pacienti trpící SMI méně navštěvují somatické lékaře, včetně návštěv preventivních, dostává se jim méně doporučení, prokazatelný je menší počet diagnostikovaných kardiovaskulárních a onkologických onemocnění (Crump C, Winkleby et al., 2013; Lawrence et al., 2003). Celospolečenská zátěž (tzv. burden of disease) pacientů trpících SMI hodnocená počtem dní strávených hospitalizacemi na psychiatrickém lůžku a množstvím komplikací je statisticky signifikantně vyšší než u pacientů bez závažných duševních chorob (Chen et al., 2011; Daumit et al., 2006; Welch et al., 2009). Důležitý je časový aspekt zahájení adekvátní léčby zvláště s ohledem na fakt, že k největšímu nárůstu mortality dochází během prvního roku po propuštění ze zdravotnického zařízení. Evidentní je nedostatečnost zdravotnického systému nejen v prevenci, včasné diagnostice, ale i léčbě somatických chorob během psychiatrických hospitalizací (Fekadu et al., 2015; Nordentoft et al., 2013). Důvody, které k neutěšené situaci přispívají lze nalézt na úrovni socio-environmentálních determinant zdraví. Sociální statut a ekonomická situace některých nemocných trpících závažnými duševními chorobami nejsou dobré, často nemají dostatek finančních prostředků, balancují na hranici bezdomovectví. Nezaměstnanost spojená se SMI může být významným nezávislým rizikovým faktorem zvýšené mortality (Crump C, Winkleby et al., 2013; Kiviniemi et al., 2011). Velká většina pacientů nemá dostatečnou sociální podporu, žijí osaměle, nikdy nebyli vdání/ženatí (téměř 75 %) (Crump C, Winkleby et al., 2013) nebo mají omezené kontakty s rodinou, mají méně příležitostí zařazení do aktivit podporujících zdravý životní styl. Všechny tyto faktory společně přispívají ke zvýšené mortalitě nemocných s duševním onemocněním (Cuijpers et al., 2014; Zhao et al., 2021) (Obrázek 1).

Obrázek 1 Potenciální mechanismy vzájemných vztahů mezi duševními a kardiovaskulárními chorobami (Zhao et al., 2021)



Pozn.: Kardiovaskulární onemocnění či dysfunkce mohou vést k narušení kognitivních funkcí až Alzheimerově chorobě, zatímco duševní poruchy a negativní psychologické faktory mohou přispívat k vyššímu riziku rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Multisystémové stárnutí, kardiovaskulární rizikové faktory a sdílené genetické a genomické faktory představují průnik společných patofyziologických mechanismů mezi centrální erovým systémem a srdcem. CMR-magnetická rezonance srdce; MRI-magnetická rezonance mozku.

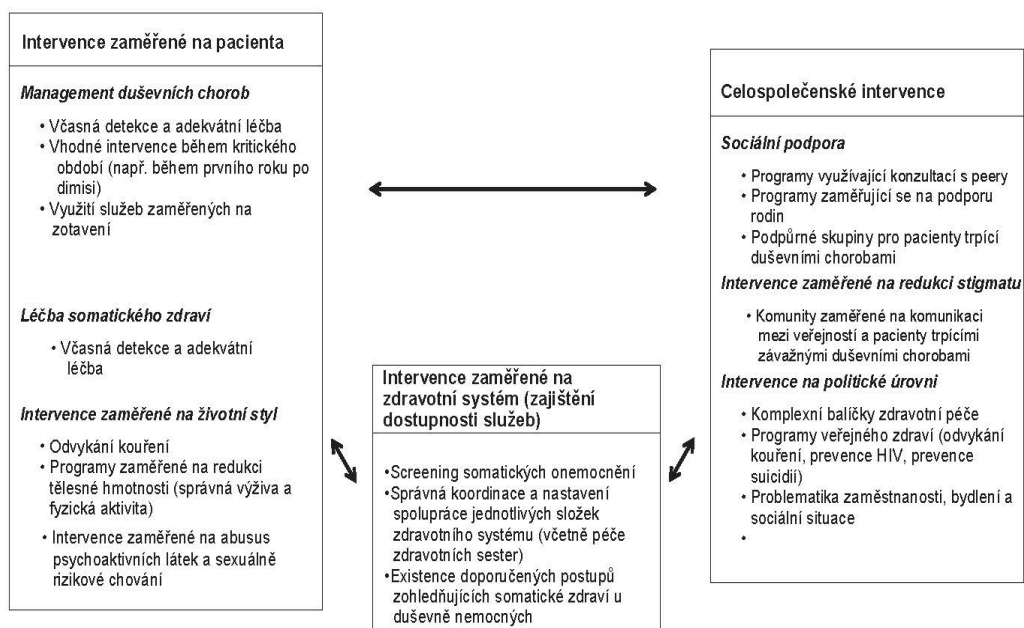
Intervence vedoucí ke snížení mortality u nemocných trpících SMI zachycuje obrázek 2 a multiúrovňový model intervencí. V první úrovni se jedná o intervence zaměřené na samotného pacienta, v druhé úrovni se jedná o intervence týkající se zdravotního systému. Dále jsou zahrnuty intervence vztahující se k sociálním determinantám zdraví (sociální podpora a redukce stigma) (Liu et al., 2017).

Zcela zásadní je včasné vyhledávání, diagnostika a rychlé zahájení adekvátní léčby rozpoznávaného duševního onemocnění (Fekadu et al., 2015; WHO 2008). Současné evidence prokazují jednoznačně pozitivní efekt dlouhodobého užívání antipsychotické léčby na snížení mortality nemocných trpících schizofrenií navzdory jejich známým nežádoucím účinkům. Na

úzdavu (tzv. recovery) mají prokazatelně pozitivní vliv psychoedukační programy se zvýšením povědomí o příznacích nemoci, zvládnáním stresu a řešením problémů (Bankoská Motlová et al., 2010). Velmi vhodné je zapojení rodin do těchto edukačních programů a do léčby (Dixon et al., 2016). Součástí léčebného plánu u pacientů trpících SMI by měly být též intervence zaměřené na prevenci suicidií, zejména v časných fázích nemoci, dále intervence zaměřené na screening obezity, hyperlipidémie a arteriální hypertenze a behaviorální programy zaměřené na rizikové faktory životního stylu, včetně odvykání kouření (McGinty et al., 2016; Buchanan et al., 2010; Bankovská Motlová et al., 2009; Kitzlerová, Motlová 2008).

Poskytovatele zdravotní péče je důležité edukovat a podpořit je v jejich motivaci k aktivnímu přístupu v řešení této problematiky. Je třeba koordinovat péči a spolupráci mezi odborníky (psychiatři – specialisté somatických oborů), zajistit screening a preventivní opatření, včetně monitoringu nežádoucích účinků antipsychotik. K tomu mohou pomoci patientské programy, rodinné programy a programy zaměřené na redukci stigmatu, self-management chronických onemocnění, na úzdavu (zajištění screeningu somatických chorob na stejné úrovni jako u běžné populace) a zdravé chování (edukace o odvykání kouření, intervence zdravého životního stylu aj.).

Obrázek 2 Multiúrovňový model intervencí vedoucích ke snížení zvýšené mortality u nemocných trpících SMI (volně dle studie Liu NH et al., 2017).



4. Somatické zdraví u nemocných trpících depresivní poruchou

4.1 Úvod

Depresivní porucha (DP) je jednou z nejčastějších duševních poruch na světě s celoživotním rizikem výskytu 15–18 % (Kessler et al., 2003; Malhi, Mann 2018). Zhruba 7% běžné populace prožije během 12 měsíců depresivní epizodu (Kessler et al., 2003; Jacobi et al., 2014, 2015). DP výrazně omezuje psychosociální fungování a kvalitu života a je celosvětově jednou z hlavních příčin nemocnosti. Více než 300 milionů osob všech věkových kategorií trpí celosvětově depresivní poruchou a lze očekávat, že DP bude vedoucí příčinou celkové nemocnosti do roku 2030 (Wittchen et al., 2011; Disease et al., 2018). DP zvyšuje mortalitu nemocných o 50 %, což jí řadí na stejnou úroveň rizikovosti jako např. kouření (Steffen et al., 2020).

DP se zřídka vyskytuje samostatně, výskyt komorbidit je vysoký. Mezi nejčastější psychické komorbidity DP patří úzkostné poruchy a poruchy spojené s užíváním návykových látek (Kessler et al., 2007; Kaufman, Charney 2000). Přibližně 50–60 % jedinců s anamnézou DP uvádí výskyt alespoň jedné úzkostné poruchy během života (Kaufman, Charney 2000; Hirschfeld 2001). Bylo prokázáno, že 14 % osob trpících DP mělo v předchozích 12 měsících poruchu spojenou s užíváním alkoholu a 4,6 % poruchu spojenou s užíváním psychoaktivních látek (Hasin 2005). Psychická komorbidita spojená s DP má za následek závažnější průběh depresivního onemocnění, pomalejší uzdravu, vysoké riziko přechodu do chronického stádia, častější relapsy, rezistenci na léčbu (Wiethoff et al., 2010; Richards 2011) a zvýšenou potřebu lékařských služeb ve srovnání s DP bez psychických komorbidit (Kaufman, Charney 2000; Hirschfeld 2001; Mack et al., 2014).

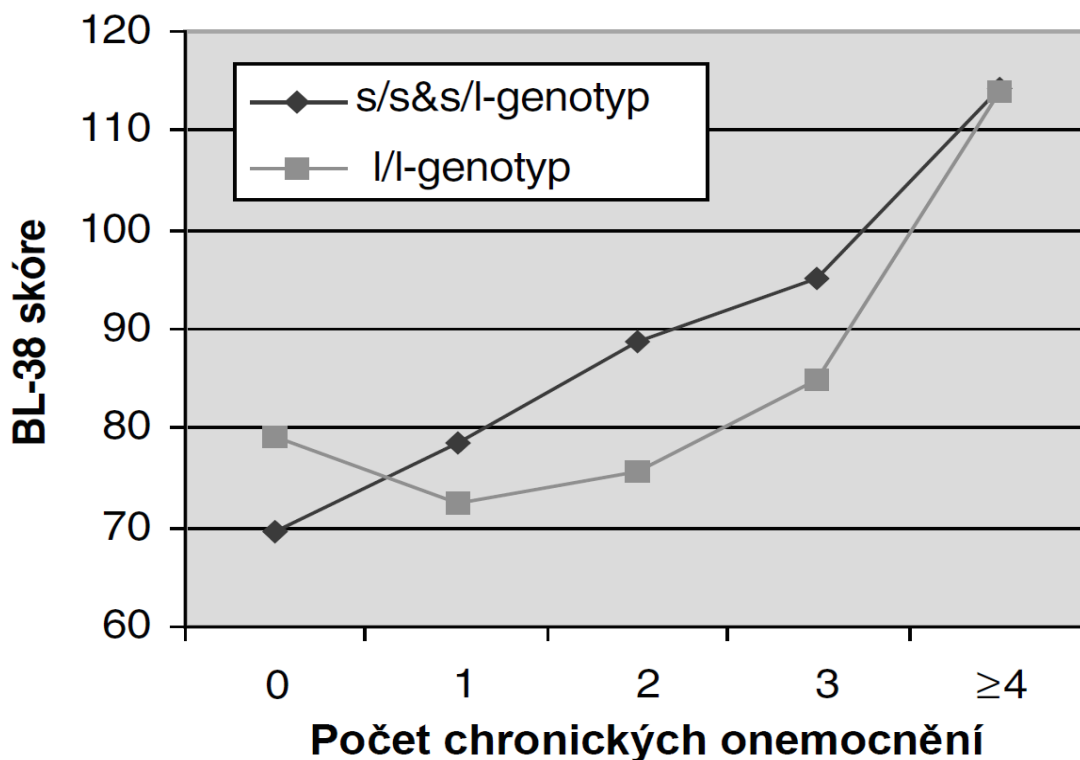
DP je považována za nezávislý rizikový a negativní prognostický faktor pro vznik, rozvoj a průběh mnoha chronických somatických poruch jako jsou např. diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění, arteriální hypertenze, chronické respirační poruchy, artritidy aj. (Voinov 2013; Steffen et al., 2020; Anders, Kitzlerová 2008). Výskyt komorbidní DP u somatického onemocnění predikuje významně sníženou kvalitou života, závažnější průběh somatické choroby, výraznější funkční postižení, zvýšenou potřebu zdravotnických služeb, vyšší náklady na léčbu a zvýšenou mortalitu na rozdíl od samotné DP či samotné somatické choroby (Voinov 2013; Evans 2005; Steffen et al., 2020; Kitzlerová, Anders 2006).

Pokud se DP objeví poprvé v životě v přímé souvislosti se somatickým onemocněním, hovoříme o tzv. organické depresivní poruše (dle MKN-10–F 06.32). Naopak vliv a okolnosti somatického onemocnění mohou vést k exacerbaci již existujícího depresivního onemocnění,

pak se jedná o tzv. exacerbaci periodické depresivní poruchy (dle MKN-10 F 33), přičemž somatické onemocnění představuje provokující faktor (MKN-10, 1996). DP může být příčinou i následkem tělesného onemocnění (Kitzlerová 2007, 2012, 2021).

V současné době existuje mnoho hypotéz vzniku DP. U depresivních poruch doprovázejících somatické choroby je část patofyziologických mechanismů společná a část specifická pro každou specifickou tělesnou chorobu (Anders, Kitzlerová 2006). Pohledem tzv. biopsychosociálního modelu duševních chorob lze uvažovat o vlivu biologické podstaty nemoci na procesy v organismu, které vedou k rozvoji DP (např. poškození tkáně mozku při cévní mozkové příhodě a následné narušení okruhů modulujících náladu, prudké zatížení volnými kyslíkovými radikály, excitotoxicita uvolněných aminokyselin; imobilizace organismu apod.). Klíčovou roli při rozvoji DP u chronického somatického onemocnění hraje velmi pravděpodobně serotoninergní systém. Významnou roli v interakci prostředí vs. geny lze hledat v oblasti funkčního polymorfismu promotéru genu pro serotoninový transportér (genotyp SLC6A4) (Grabe et al., 2005) (Obrázek 3).

Obrázek 3 Korelace mezi stresory, krátkou alelou promotéru genu pro serotoninový transportér a rozvojem depresivní poruchy (Grabe et al., 2005).



Pozn.: BL-38 skóre dle modifikované stupnice k posouzení duševní a tělesné nepohody je korelováno k počtu chronických onemocnění. Přítomnost krátké alely (s-short) v oblasti promotéru genu pro

serotoninový transportér potvrzuje statisticky významně vyšší psychickou vulnerabilitu vůči stresu a tím vyšší pravděpodobnost, že stresové události vyvolají depresivní poruchu, než je tomu v případě přítomnosti dlouhé alely (l-long).

Vlastní somatické onemocnění představuje silný stresor, kterému se musí jedinec přizpůsobit a vyrovnat se všemi jeho důsledky jako je bolest, hospitalizace, ztráta schopnosti fungovat v běžných podmínkách, přerušení sociálních vazeb, případně ztráta zaměstnání či invalidita. Sumací těchto faktorů může dojít k narušení základních sociálních determinant zdraví (nadměrně se zvyšuje míra stresu, vzrůstá sociální izolace, dochází ke ztrátě nebo přerušení práce a jedinec není aktuálně schopen dosáhnout plného uplatnění) (Steffen et al., 2020; Kitzlerová, Anders 2010).

Včasná a přesná diagnostika již v primární péči může významně snížit rozvoj komorbidních chronických onemocnění a následnou mortalitu. Je třeba připomenout, že četnost výskytu psychických poruch v ordinaci praktického lékaře je vysoká (Anders, Kitzlerová 2008). Studie naznačují, že až 42,5 % pacientů navštěvujících praktické lékaře vykazují příznaky některé z duševních poruch (Ansseau et al., 2004). V evropských zemích je „nějaký“ typ léčby poskytován v segmentu primární péče jen necelé polovině skutečně nemocných, pacientům trpícím DP ve 21-43 %, lékaři specialisté intervnují DP zhruba ve 30 % případů (Witchen et al., 2005; Mitchel et al., 2009). I přesto, že v poslední době výrazně vzrostla osvěta mezi lékaři somatických oborů a zkvalitnila se mezioborová spolupráce, DP stále často uniká správné diagnóze a adekvátní léčbě a v lékařské praxi patří i nadále mezi nejčastější chronická onemocnění (Kitzlerová 2012,2021).

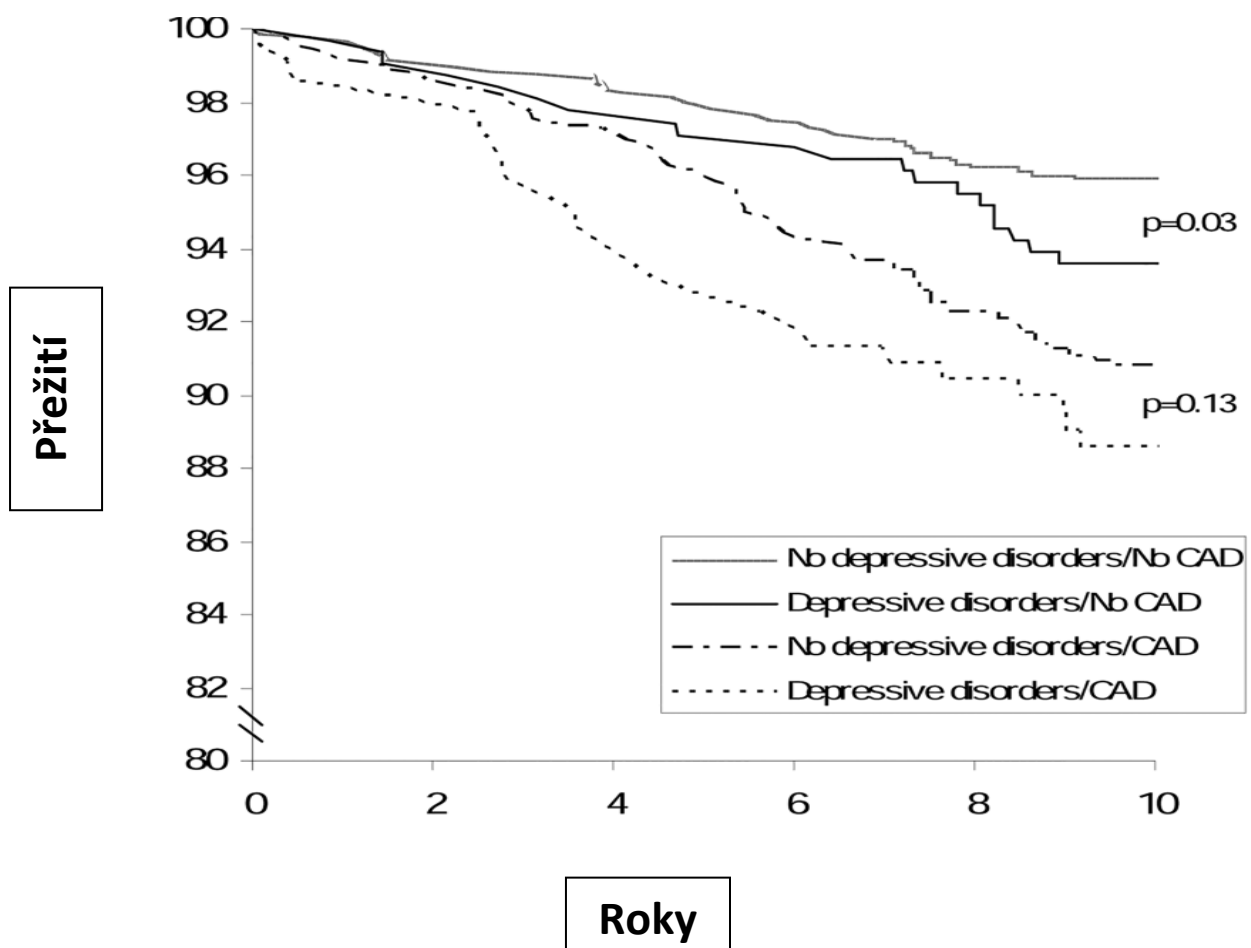
4.2 Depresivní porucha jako rizikový faktor pro vznik a rozvoj kardiovaskulárních onemocnění

Současné evidence podporují hypotézu komplexního, multifaktoriálního modelu etiologie ischemické choroby srdeční (ICHS), ve kterém se uplatňují jak vlivy genetické, tak vlivy zevního prostředí, které pak společně ovlivňují aterogenní, trombotické a endoteliální procesy (Vacarino 2000). „Tradiční“ rizikové faktory a jejich kombinace (arteriální hypertenze, hypercholesterolemie, kouření cigaret, diabetes mellitus) predikují riziko vzniku srdečních příhod minimálně v 50% případů. Při studiu vztahu psychologických faktorů ke vzniku a rozvoji ICHS bylo zjištěno, že u zhruba poloviny pacientů s ICHS se nevyskytl žádný z těchto „tradičních“ rizikových faktorů a depresivní porucha představovala významný samostatný, nezávislý rizikový faktor při jejím vzniku (Anders, Kitzlerová 2006; Kitzlerová

2007). Závažnost DP a její vliv na predikci ICHS je srovnatelná s kuřáctvím (Glassman, Shapiro 1998; Lehto et al. 2000; Lesperance 2000; Malhotra et al., 2000; Carney et al., 1995, Penninx et al., 2001; Pelletier et al., 2015).

Studie Pelletiera a kol., z roku 2015 prokázala statisticky signifikantně zvýšenou mortalitu pacientů trpících depresivní poruchou (nikoliv u nemocných trpících anxiétou) bez existujících kardiovaskulárních chorob ve srovnání s nemocnými trpícími depresivní poruchou a současně i kardiovaskulárními chorobami. Depresivní porucha představuje významný rizikový faktor zvýšené mortality u všech nemocných ze všech příčin bez ohledu na přítomnost kardiovaskulárních chorob (Obrázek 4).

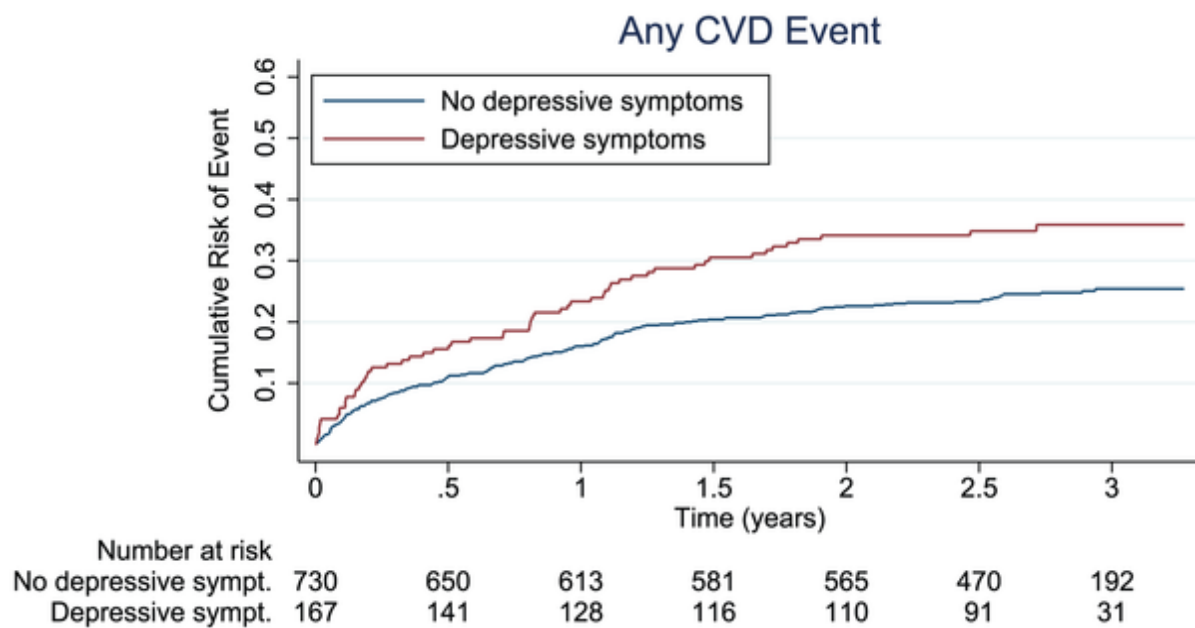
Obrázek 4 Depresivní porucha a délka přežití pacientů s/bez přítomnosti kardiovaskulárních onemocnění (Pelletier et al., 2015)



Pozn.: CAD – ischemická choroba srdeční

I řada dalších studií potvrzuje fakt, že depresivní porucha zvyšuje morbiditu i mortalitu na KV onemocnění u osob dosud kardiovaskulárně zdravých (Jiang et al., 2002; Vacarino 2000; Daskalopoulou et al., 2016) i u nemocných s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním (angioplastika, koronární bypass, IM, náhlá srdeční smrt) (Larsen et al., 2013; Kitzlerová 2012). (Obrázek 5).

Obrázek 5 Kumulativní incidence nových kardiovaskulárních příhod u pacientů po proběhlém IM (Larsen et al., 2013)



Pozn.: CVD event = kardiovaskulární příhoda. Depresivní pacienti – incidence KVO 35,9 %, pacienti bez depresivních příznaků – incidence KVO 25,4 %, $p=0,003$.

Zvýšenou kardiovaskulární morbiditu dokládá i rozsáhlá kohortivní studie zahrnující 1,937,360 mužů a žen, sledovaných v rozmezí 2,1-10,5 let, s anamnézou DP a nově diagnostikovanou DP, při vstupu do studie kardiovaskulárně zdravých. Studie potvrdila ve sledovaném období rozvoj nových kardiovaskulárních příhod (12 typů) u nemocných s již existující DP anamnesticky, statisticky srovnatelně s nemocnými s nově diagnostikovanou DP, a to bez ohledu na pohlaví (Daskalopoulou et al., 2016).

Prevalence DP je statisticky signifikantně vyšší (minimálně čtyřikrát) u nemocných již trpících kardiovaskulárním onemocněním ve srovnání s běžnou populací (Meijer et al., 2011) a závažnost depresivní symptomatiky je přímo úměrná závažnosti kardiologického onemocnění

(Lichtman et al., 2014). Riziko mortality je významně vyšší u kardiaků než u zdravých jedinců (Malzberg 1937) a závisí na stupni závažnosti srdeční choroby a závažnosti DP. Nemocní trpící středně těžkou až těžkou depresivní poruchou a současně kardiovaskulárním onemocněním představují vysoce rizikovou populační skupinu (Penninx et al., 2001).

Kardiovaskulární choroby a DP představují dva na sobě nezávislé aditivní činitele zvyšující mortalitu na kardiovaskulární choroby. Z tohoto pohledu je včasná detekce DP a její léčba u nemocných trpících kardiovaskulárními onemocněními zcela zásadní (Sheps, Sheffield 2001; Anders, Kitzlerová 2008; Kitzlerová 2012, 2021).

4.3 Časový aspekt rozvoje depresivní poruchy ve vztahu k prognóze kardiovaskulárních onemocnění

Kitzlerová E, Anders M: The role of some new factors in the pathophysiology of depression and cardiovascular disease: Overview of Recent Research. Neuroendocrinol Lett 2007; 28(6):832–840.

Kitzlerová E, Anders M: Depresivní porucha a kardiovaskulární onemocnění. In: Deprese z různých úhlů pohledu, edit. Galén 2006, ss. 87–99.

Není jednoznačně známo, v jakém časovém období po vzniku kardiovaskulárního onemocnění (KVO) dochází nejčastěji k rozvoji depresivních symptomů. Data naznačují, že období zhruba půl roku po kardiovaskulární příhodě je z hlediska četnosti vzniku a rozvoje depresivní poruchy považováno za nejrizikovější (Jonge et al., 2006; Parashar et al., 2006). Na druhou stranu však existují dlouhodobé studie, ve kterých je stejně velké riziko přítomno i v období pozdějším např. pěti let po proběhlé KV příhodě (Grunau et al., 2006; Kitzlerová, Anders 2007).

Jednoznačnější je situace v rozdílu mortality depresivních a nedepresivních nemocných po IM. S odstupem 6 měsíců po IM se mortalita zvyšuje a činí 16,5 % (relativní riziko 3,10) (Frasure-Smith et al, 1993). Po 18 měsících dochází k nárůstu mortality na 20 % (relativní riziko 3,64) (Frasure-Smith et al, 1995). Lze předpokládat, že deprese se rozvíjí v rádech týdnů až měsíců po prodělaném IM s maximem prvních 6 měsících. Jak časný (<6 měsíců) tak pozdní (>6 měsíců -5 let) rozvoj depresivní symptomatiky má srovnatelný negativní vliv na přežití v horizontu 8 let po prodělaném IM (Grunau et al., 2006; Kitzlerová, Anders 2006, 2007).

Depresivní symptomy, které se rozvinou bezprostředně po srdeční příhodě vedou k jejich rekurenci prostřednictvím vegetativní dysbalance, resp. poklesu vagového tonu. Rekurentní

depresivní symptomy pak indukují zvýšenou trombogenezi a hyperkortizolémii (Rozanski et al., 1999; Kitzlerová, Anders 2007).

Závěrem lze shrnout, že léčbu depresivní symptomatiky je nutno zahájit co nejdříve a vždy bez ohledu na časový aspekt jejího vzniku a rozvoje.

4.4 Novinky v patofyziologii depresivní poruchy a kardiovaskulárních onemocnění

Kitzlerová E: *Společné patofyziologické mechanismy deprese a kardiovaskulárních onemocnění. Česká a Slovenská psychiatrie 2004, 6, ss. 360–367.*

Kitzlerová E, Anders M: *Depresivní porucha a kardiovaskulární onemocnění. In: Deprese z různých úhlů pohledu, edit. Galén 2006, ss. 87–99 (ISBN 80-7262-421-0).*

Anders M, Kitzlerová E: *Vztah mezi depresivní poruchou a kardiovaskulárními chorobami je oboustranný. Remedia 2006, 3, ročník 16, ss. 282–285.*

Kitzlerová E: *Patofyziologické souvislosti kardiovaskulárních onemocnění a depresivní poruchy a trendy v jejich léčbě. Psychiatrie 2007, 1, str. 31–38.*

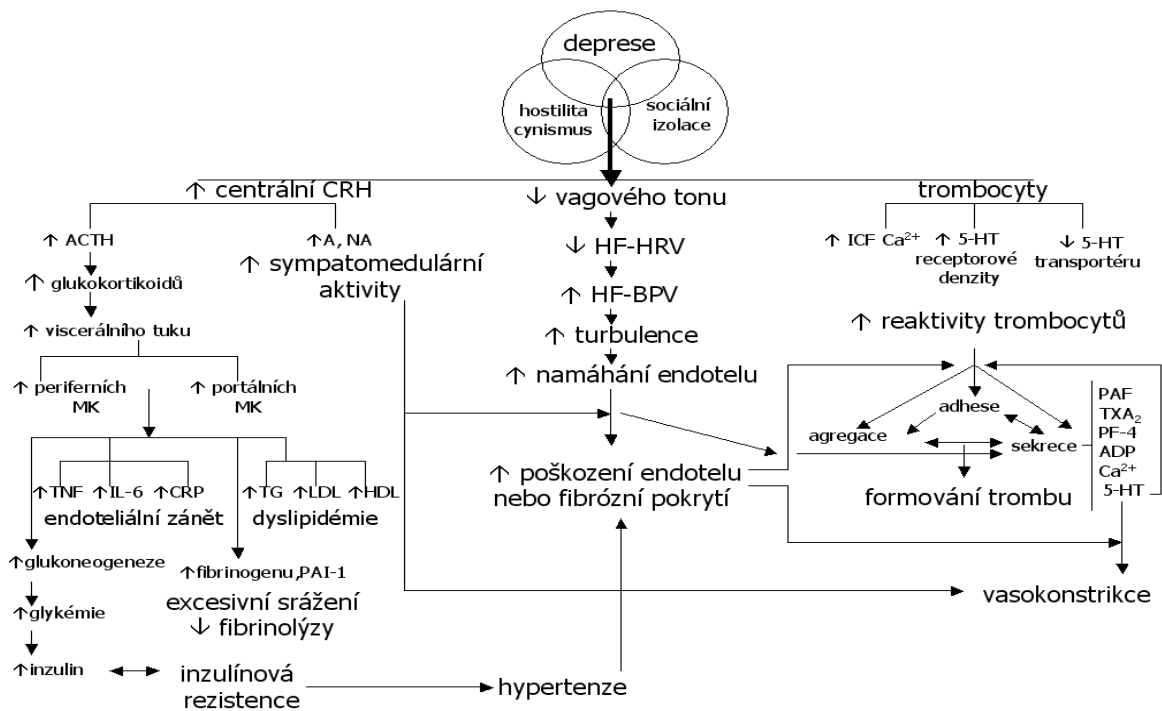
Kitzlerová E, Anders M: *The role of some new factors in the pathophysiology of depression and cardiovascular disease: Overview of Recent Research. Neuroendocrinol Lett 2007; 28(6):832–840*

Kitzlerová E.: *Deprese a kardiovaskulární onemocnění. Interní Medicína 2012; 14(2); str. 73–77.*

Kitzlerová E: *Deprese u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním – lze léčit bezpečně? Medicína pro praxi 2021; 18(5): 316–321.*

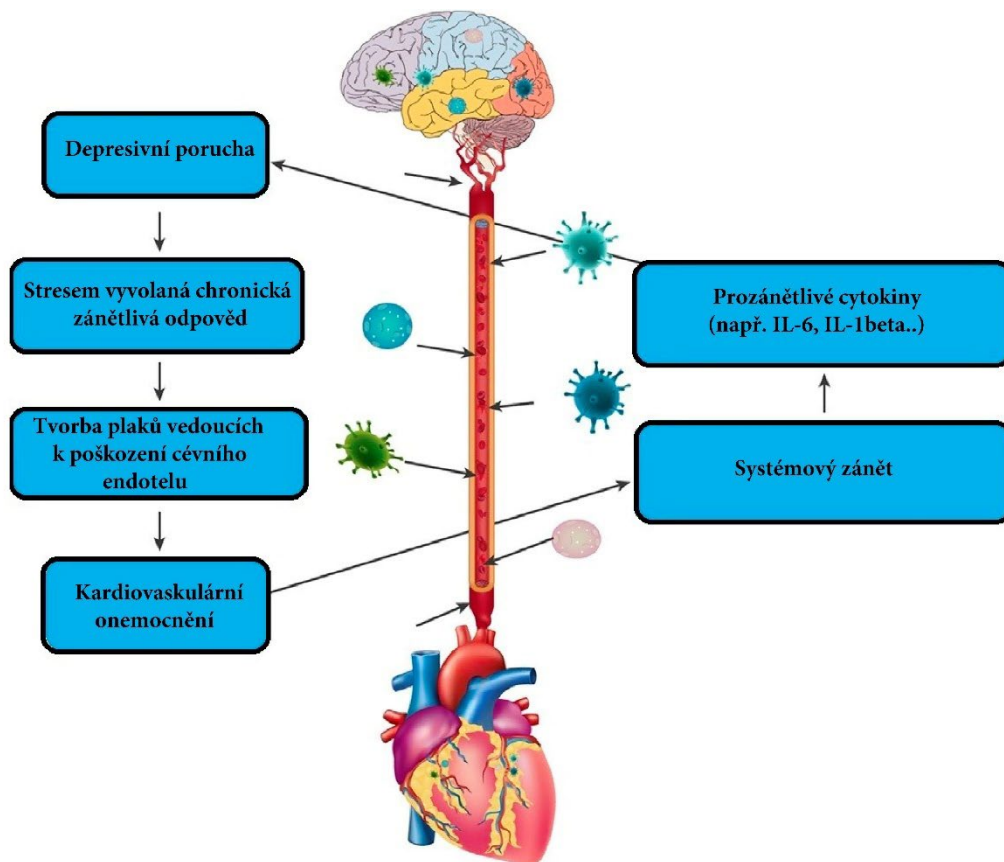
Za společné patofyziologické mechanismy DP a KVO se považuje kombinace mechanismů biologických, behaviorálních, psychosociálních a genetických (de Hert et al., 2018; Amare et al., 2017; Moon et al., 2013; Glassman et al., 1998; Taylor et al., 2005). Ke společné patogenezi mohou přispívat i nežádoucí účinky psychofarmakologické i kardiologické medikace (Shapiro, 2005; Anders, Kitzlerová 2006). Intenzivní výzkum probíhá především na poli biologických, genetických a psychosociálních faktorů. Společnou patofyziologii názorně ilustrují obrázky 6,7.

Obrázek 6 Patofyziologické mechanismy vlivu depresivní poruchy na kardiovaskulární systém (volně dle Malhotra et al., 2000; De Hert et al., 2018)



Pozn.: CRH – kortikotropin releasing hormon; ACTH – adrenokortikotropní hormon; MK- mastné kyseliny; TG – triglyceridy; LDL – low density lipoprotein; HDL – high density lipoprotein; A – adrenalin; NA – noradrenalin; HF – srdeční frekvence; HRV – heart rate variabilita; BPV – variabilita krevního tlaku; ICF Ca – intracelulární tok vápníku; 5-HT – serotonin.

Obrázek 7 Depresivní porucha a aktivace chronického systémového nízkooaktivního zánětu (Shao et al., 2020)



Pozn.: DP indukuje chronický nízkooaktivní systémový zánět s produkcí prozánětlivých cytokinů (IL-6, IL-1beta atd.) a vede k poškození cévního endotelu s tvorbou plaků a rozvoji KVO.

4.4.1 Biologické faktory

Mezi základní biologické mechanismy patří aktivace osy hypothalamo–pituito–adrenální osy, dysbalance autonomního vegetativního systému a zvýšená trombogeneze (Kitzlerová 2004, 2007, 2012; Kitzlerová, Anders 2007). Od těchto dějů se následně rozvíjí další kaskáda dějů, které jsou vzájemně propojené a vedou k poškození kardiovaskulárního aparátu (obrázek 6).

Dysregulace hypothalamo-pituito-adrenální osy (HPA) a dysbalance autonomního vegetativního systému

Osa HPA představuje fyziologický systém, který je zapojen do stresové odpovědi. Při přítomnosti KVO, které představuje stresor (akutní či chronický) je tato osa aktivována a může vést k rozvoji DP. Depresivní porucha je sama o sobě spojena s hyperaktivitou HPA, aktivací sympatického nervového systému a zvýšenou sekrecí katecholaminů a kortizolu a narušeným

vagovým tonem. Zvýšené plazmatické koncentrace těchto působků stimulují aktivitu trombocytů přímo, a nepřímo prostřednictvím hemodynamických změn vedou k poškození intimy a přestavbě cévního endotelu a rozvoji koronární aterosklerózy formováním aterosklerotických plátů, ale mohou vést i k rozvoji akutních koronárních syndromů. Hyperkortizolémie se též podílí na distribuci tělesného tuku. Intraabdominální tuk jako rizikový faktor ICHS byl prokázán dvakrát vyšší u depresivních žen než u zdravých kontrol (Thakore et al., 1997). Katecholaminy působí na srdeční β -adrenergní receptory, čímž zvyšují srdeční frekvenci, myokardiální kontraktilitu a snižují variabilitu srdečního rytmu (HRV). Tachykardie a pokles HRV jsou spojeny s rizikem vzniku náhlé srdeční smrti, s myokardiální ischémií, ventrikulárními arytmiemi a srdečním selháním a společně s dalšími rizikovými faktory jako je arteriální hypertenze, zvýšené hodnoty body mass indexu (BMI) a glykémie podporují rozvoj aterosklerózy (De Hert et al., 2018).

U zdravých osob je vysoký stupeň variability srdečního rytmu (HRV), její hlavní kontrola je prostřednictvím parasympatického nervového tonu. Je též ovlivněna neurotransmitery z centrálního i periferního nervového systému (noradrenalin, dopamin, acetylcholin, serotonin) (Carney et al., 2001). Pacienti trpící nestabilními formami ICHS nebo srdečním selháním a DP mají signifikantně významně sníženou HRV, což představuje nezávislý rizikový faktor srdeční mortality jak u nemocných trpících duševními chorobami, tak u nemocných trpících kardiovaskulárními chorobami (Moon et al., 2013; Gehi et al., 2005).

Za indikátory autonomní dysbalance se považují vysoká variabilita komorové depolarizace, zvýšená srdeční frekvence, nízká HRV a nízká baroreceptorová senzitivita. Baroreflex jako autonomní vegetativní reflex představuje významný hemodynamický regulátor a plní funkci kardiovaskulárního kontrolního mechanismu. Jeho snížení bylo prokázáno u depresivních pacientů trpících zároveň kardiovaskulárním onemocněním na rozdíl od nemocných bez depresivní poruchy (Watkins et al., 1998; Vacarino 2000; Sloan, Shapiro et al., 1999).

Studie Lovallo, Gerina z roku 2003 prokázala, že přirozenou reaktivitu jedince na běžné psychické a fyzické stresory lze „trénovat“, resp. posilovat, a to i na úrovni periferního autonomního nervového systému. Tento „trénink“ je velmi významný z hlediska prevence kardiovaskulární morbidit a mortality a zlepšení prognózy u rizikových osob s predispozicí k vegetativní dysbalanci. Známkou vegetativní dysbalance je neschopnost zvýšit srdeční frekvenci adekvátně fyzické námaze, tzv. chronotropní inkompetence (Jouven et al., 2005; Lauer et al., 1996). Pacienti s takto rizikovou srdeční frekvencí by měli být zařazeni do

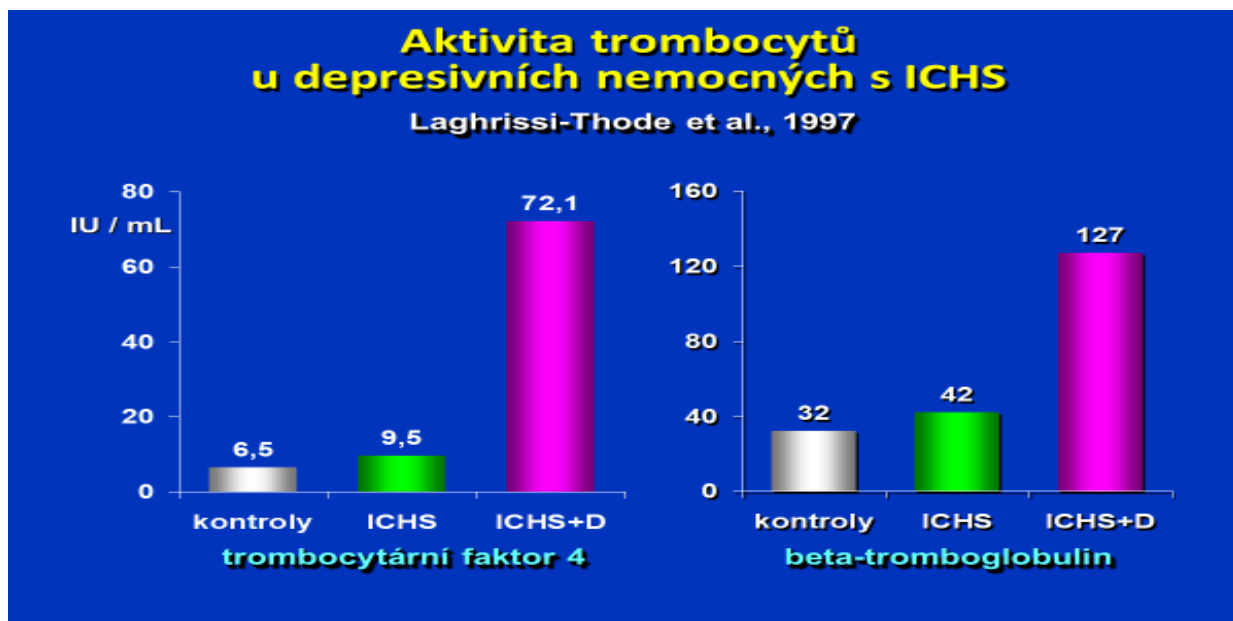
preventivních rehabilitačních programů poskytujících pravidelný aerobní trénink, kterým dochází k úpravě autonomní rovnováhy (Curtis, O 'Keefe, 2002).

Vegetativní dysbalanci lze ovlivnit i farmakologicky. Jednou z možností jsou beta blokátory. Jejich užití je limitované rizikem indukce depresivní symptomatiky a výsledky nejsou jednoznačné (Peppers, 1999). Studie van Melle et al., 2006 u nemocných po prodělaném infarktu myokardu užívajících beta blokátory však neprokázala zvýšený výskyt depresivních symptomů během prvního roku po IM a prokázala významnou redukci mortality o 23 % a to v souladu s rozsáhlou šesti měsíční metaanalýzou (Ko et al., 2002). Dále je prokázáno, že HRV lze ovlivnit inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) používané při léčbě depresivní poruchy. Léčba např. fluoxetinem naznačuje zvýšení 24hodinové HRV u pacientů trpících depresivními i úzkostnými poruchami (Khaykin et al., 1998; Cohen et al., 2000). Podobně pozitivní efekt na HRV byl prokázán ve studiích SADHART a ENRICHD po úspěšném ukončení antidepressivní terapie (Glassman et al, 2002; Taylor et al., 2005).

Změny v trombogenezi

Pacienti trpící DP vykazují změny v periferním destičkovém serotoninovém systému a stejně jako u pacientů s infarktem myokardu a nestabilní anginou pectoris mají zvýšené koncentrace protrombogenních faktorů (destičkový faktor-4 a β -tromboglobulin). Statisticky signifikantní rozdíl v elevaci těchto protrombogenních faktorů u depresivních nemocných s ICHS na rozdíl od nemocných s ICHS bez depresivní poruchy a zdravými kontrolami průkazně dokládá studie Laghrissi-Thode et al., 1997 (Obrázek 8). Tyto faktory pak přispívají ke zvýšené agregaci trombocytů (Sheps a Scheffield, 2001; Kitzlerová, Anders 2007; Kitzlerová 2012, 2021).

Obrázek 8 Aktivita trombocytů u depresivních nemocných s ICHS (Laghrissi-Thode et al., 1997)



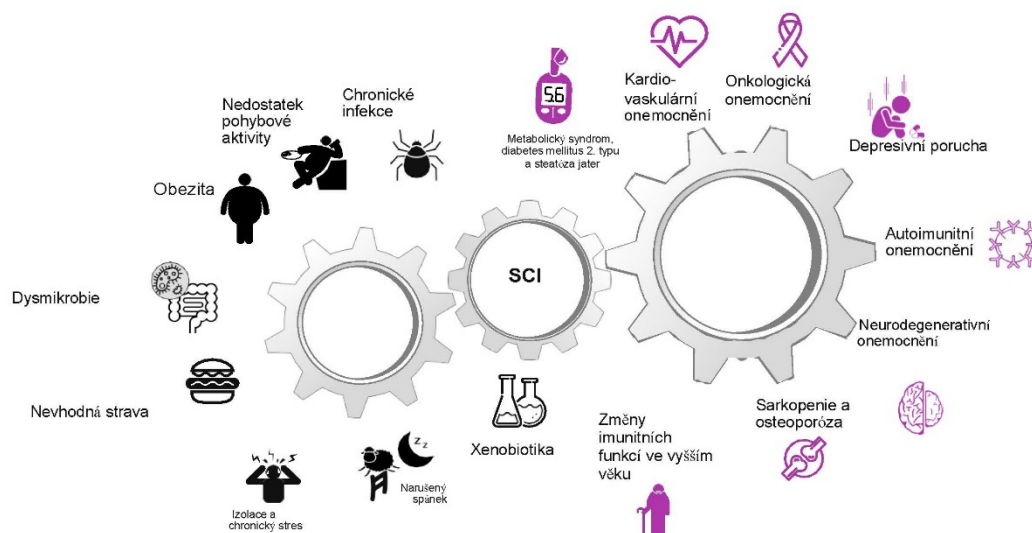
Antidepresiva typu SSRI ovlivňují aktivitu serotoninu v trombocytech (Sauer et al., 2001). Fluvoxamin, fluoxetin, sertralin a paroxetin snižují trombocytovou a plazmatickou koncentraci serotoninu. Antidepressivní terapie SSRI by mohla přispívat ke snížení rizika mortality u depresivních nemocných po proběhlém infarktu myokardu, jak dokládají studie s fluoxetinem (Glassman, Shapiro, 1998), paroxetinem (Roose et al, 1998) a sertralinem (Shapiro et al, 1999), nicméně pro preventivní podávání SSRI antidepresiv u kardiovaskulárně nemocných neexistuje dostatek důkazů (Kitzlerová 2012, 2021).

Imunitní systém

Výzkum imunitních změn ve vzájemné etiopatogenezi psychických komorbidit u somatických onemocnění stojí v současné době v popředí zájmu odborníků a aktivace imunitního systému je nepopíratelná (De Hert et al., 2018; Furman et al., 2019; Beurel et al., 2020). Z evoluce je známo, že k přechodné aktivaci imunitního systému dochází v situacích, kdy je třeba potlačit akutní infekci nebo akutně vzniklé somatické onemocnění. V závislosti na rozsahu zánětlivé odpovědi dojde k aktivaci metabolických a neuroendokrinních změn vedoucích k energetickým úsporám a podpoře aktivovaného imunitního systému (Netea et al., 2017; Kotas, Medhitov 2015). Tento energeticky úsporný způsob chování tzv. „sickness behavior“ zahrnuje smutek, anhedonii, únavu, snížené libido, chuť k jídlu, narušený spánek, dále pak zvýšení krevního tlaku, inzulinovou rezistenci a dyslipidémii (Straub et al., 2017). Zatímco přechodná aktivace imunitního systému souvisí s konkrétním infekčním patogenem, specifické sociální, psychologické, environmentální faktory a faktory životního stylu, zejména ve vyšším věku,

mohou vést k rozvoji chronického nízkoaktivního systémového zánětu (Bennett et al., 2018; Ferrucci, Fabbri 2018; Beurel et al., 2020). U osob vyššího věku to může být na podkladě buněčného stárnutí, na kterém mohou mít vliv chronické infekce, střevní dysmikrobie, obezita v důsledku nevhodného životního stylu a sociální či kulturní vlivy (Coppé et al., 2010). Změna zánětlivé odpovědi z akutní (krátkodobé) na chronickou (dlouhodobou) může vést ke zhroucení imunitní tolerance, k závažnému poškození tkání, orgánů a rozvoji celé řady onemocnění jako jsou kardiovaskulární choroby, onkologická onemocnění, diabetes mellitus, chronické onemocnění ledvin, neurodegenerativní onemocnění aj. (Furman et al., 2019; Fullerton, Gilroy 2016; Taniguchi, Karin 2018; Ferrucci, Fabbri 2018).

Obrázek 9 Příčiny a následky chronického nízkoaktivního („doutnajícího“) systémového zánětu (volně dle Furman et al., 2019)



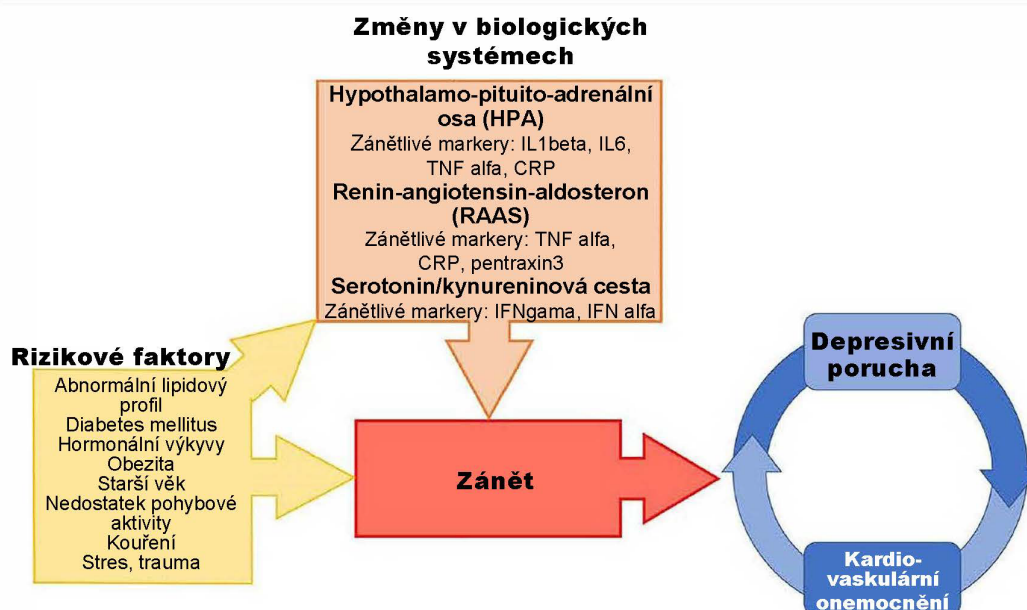
Zleva: Nejčastější spouštěče chronického systémového zánětu (SCI) *Zprava:* Následky chronického systémového zánětu

Chronický nízkoaktivní systémový zánět při depresivní poruše je spojen s aktivací nespecifické imunitní odpovědi a s excesivní sekrecí periferních prozánětlivých cytokinů, interleukinů 1 β , IL-6, IL-8, IL-10 a IL-12, TNF α , interferonu a leukocytózou oproti zdravým kontrolám (AL-Hekeim et al., 2015, Hodes et al., 2016; Mattina et al., 2019; Kitzlerová 2012, 2021). Prozánětlivé cytokiny vedou k rozvoji DP zvýšením citlivosti na stres, zvýšením oxidativního stresu, snížením neurogenese, narušením mitochondriálních funkcí, stimulují aktivitu osy HPA, vedou k aktivaci sympatického vegetativního tonu a k poklesu variability srdečního rytmu (Kim

et al., 2018; Kitzlerová 2004, 2012). Zároveň spouštějí tzv. „sickness behavior“ (Hodes et al., 2016), ovlivňují serotoninergní systém, vedou k depleci plazmatického tryptofanu a následně k redukci syntézy serotoninu v mozku a k okluzi koronárních arterií (přes serotoninem regulovanou trombocytární agregaci, fibrinolýzu a konstriktci koronárních arterií) (Honig, Maes, 2000). IL6 stimuluje expresi C reaktivního proteinu (CRP) a produkci kortizolu (Topic et al., 2013; Papanicolaou et al., 1998). Zvýšené koncentrace hs-CRP jsou signifikantně korelovány s markery oxidativního stresu a zvýšeným rizikem rozvoje metabolického syndromu (Zahn et al., 2013). Byla prokázána souvislost mezi hs-CRP a abdominální obezitou. Tuková tkáň produkuje velké množství prozánětlivých cytokinů, včetně interleukinu 6, který reguluje tvorbu hs-CRP v játrech (Yudkin et al., 2000). Je prokázáno, že elevace hs-CRP přispívá k rozvoji aterosklerózy prostřednictvím jeho vlivu na uptake oxidovaného LDL cholesterolu makrofágy (Zahn et al., 2013; Kim et al., 2018).

V kontrastu s aktivací nespecifické zánětlivé odpovědi se u depresivních nemocných nachází současně suprese buňkami zprostředkované imunity se sníženým počtem NK buněk, T helperů, cytotoxických buněk T a buněk B. Narušení buněčné imunity u depresivních nemocných může souviset s aktivací HPA osy a zvýšenou sekrecí katecholaminů a kortizolu (Furman et al., 2019; Kitzlerová, Anders 2007; Kitzlerová 2012,2021). Patogenetickou úlohu imunitního systému shrnuje obrázek 10 (Mattina et al., 2019). Jedinci trpící komorbiditou depresivní poruchy a KVO mají narušenou homeostázu biologických regulačních systémů HPA osy, renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS) a serotonin/kynureninové cesty, které v kombinaci s rizikovými faktory indukují chronický nízkooaktivní systémový zánět (Hajat, Stein 2018). Je prokázáno, že léčba antidepresivy by mohla zásahem do těchto regulačních systémů pozitivně ovlivnit nízkooaktivní zánět u nemocných trpících depresivní poruchou (De Hert et al., 2018).

Obrázek 10 Úloha zánětu ve společné patogenezi depresivní poruchy a kardiovaskulárních onemocnění (volně podle Mattina et al., 2019).



Pozn.: CRP-C-reaktivní protein; IFN-interferon; TNF, tumor nekrosis faktor; IL-interleukin.

Nenasycené mastné kyseliny

Aktivace imunitního systému indukuje změny v metabolismu mastných kyselin (MK) a změny ve složení nenasycených mastných kyselin ve fosfolipidové frakci v séru a membráně erytrocytů (Peet et al., 1998). Depresivní porucha je spojena se snížením omega 3 nenasycených mastných kyselin (protizánětlivých), zvýšením omega 6 MK (prozánětlivých) v erytrocytárních membránách a v séru (Carney et al., 1995) a se zvýšenými koncentracemi homocysteinu (Severus et al., 2001). Omega 3 a omega 6 jsou označovány jako „esenciální“, tělo je nedokáže vytvořit a získává je přímo ze stravy. Jedním z nejbohatších zdrojů omega 3 mastných kyselin jsou tučné ryby a jejich konzumace má prokazatelně pozitivní vliv na duševní zdraví a kognitivní funkce ve středním věku (Silvers, Scott 2002; Kalminj et al., 2004). Zdrojem omega 6 mastných kyselin jsou semena, zelenina a rostlinné oleje.

Omega-3 nenasycené mastné kyseliny ovlivňují funkci osy HPA, hrají roli při oxidativním stresu, neurotransmitterovém přenosu, mají imunoregulační a protektivní antiarytmický efekt. Zvýšený příjem omega-3 mastných kyselin potravou snižuje produkci prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6, TNF-alfa, tlumí proliferaci lymfocytů, T buňkami zprostředkovanou cytotoxicitu, aktivitu NK buněk, makrofágy zprostředkovanou cytotoxicitu, chemotaxi monocytů a

neutrofilů a expresi adhezivních molekul (Calder, 1999; Pouver et al., 2005). Mají roli v ovlivnění střevní mikroflóry, která je součástí osy střevo-mozek a významným faktorem v imunitní rovnováze. Jelikož jsou částečně metabolizovány střevními anaeroby, jsou schopni ovlivnit jejich počet a rovnováhu ve prospěch některých užitečných laktát produkujících anaerobních druhů (Fu et al., 2021). Jejich vlivem na imunitní systém ovlivňují incidenci depresivní poruchy. Recentní studie Mischoulona et al., 2022 prokazuje, že podávání omega-3 nenasycených mastných kyselin v dávce 4 g/den pacientům trpících středně těžkou až těžkou depresivní poruchou provázenou elevací zánětlivých biomarkerů (včetně hs-CRP) a body mass indexem větším než 25 vedlo k ústupu depresivní symptomatiky v korelaci s poklesem plazmatických koncentrací hs-CRP. Zastoupení omega-3 nenasycených mastných kyselin ve stravě nemocných trpících duševními chorobami by mělo být zohledněno nejen v rámci preventivních nutričních intervencí.

Homocystein v patogenezi neurodegenerativních onemocnění

Kitzlerová E, et al.: *Homocystein v etiopatogenezi depresivní poruchy a Alzheimerovy nemoci. Česká a Slovenská Psychiatrie 2013; 109 (5): 233-243.*

Kitzlerová E, et al.: *Plasma homocysteine in Alzheimer's disease with or without co-morbid depressive symptoms. Neuro Endocrinol Lett 2014; 35 (1): 42-49. (Příloha str.108)*

Kitzlerová E, et al.: *Význam homocysteinu a kortizolu v diagnostice depresivní poruchy – výsledky z výzkumného záměru. Čes a slov Psychiat 2015; 111(6): 275–281. (Příloha str. 116)*

Některá neurodegenerativní onemocnění jako jsou afektivní poruchy, Alzheimerova nemoc aj., mohou být provázena zvýšenými plazmatickými koncentracemi homocysteinu-biochemickým markerem zjistitelným z periferní krve. Homocysteinová hypotéza vzniku depresivní poruchy předpokládá, že genetické faktory a faktory životního prostředí zvyšují plazmatické koncentrace homocysteinu, které pak způsobují cévní onemocnění mozku a změny v neurotransmitterových systémech vedoucí k rozvoji depresivní poruchy (Folstein et al., 2007; Kitzlerová et al., 2013,2014). Homocystein zvyšuje glutamátovou excitotoxicitu nadměrnou stimulací N-methyl-D – aspartátových receptorů, vede k poškození DNA a aktivaci apoptózy (Maes et al., 2011; Caraci et al., 2010). Zvýšené koncentrace homocysteinu se považují za jeden z rizikových faktorů vedoucí k narušení kognitivních funkcí ve vyšším věku a k rozvoji Alzheimerovy demence (Hooshmand et al., 2010, 2012) a jejich snížení může vést ke zpomalení progresu (Smith et al., 2010; Connelly et al., 2008; de Jager et al., 2012). Hyperhomocysteinémie má vliv na strukturální a funkční změny mozkových cév (vazotoxicita homocysteinu) a neuronů (neurotoxicita homocysteinu) a hlavní roli v těchto změnách hraje oxidativní stres (Faraci 2004; Dwyer et al., 2004). U geriatrických pacientů, u kterých byla

zjištěna deficiencie vitamínu B₁₂ a hyperhomocysteinémie, se doporučuje podávat vitamíny skupiny B (B₆, B₉, B₁₂) v rámci prevence vzniku AD a zpomalení neurodegenerativních změn v průběhu stárnutí (Smith et al., 2010; Hooshmand et al., 2010; Vogiatzoglou et al., 2008; Kitzlerová et al., 2013).

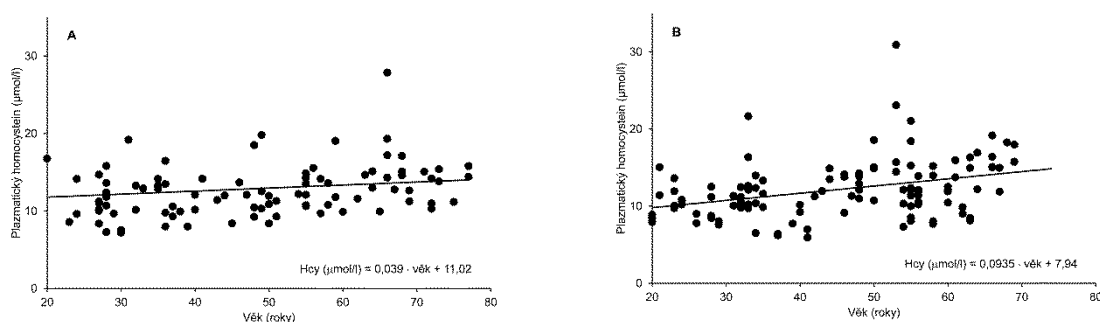
V etiopatogenezi depresivní poruchy je v souvislosti s homocysteinem nejčastěji diskutována deficiencie kyseliny listové (folátu), která se objevuje u více než třetiny pacientů trpících těžkou depresivní poruchou, dle MNK-10, (Crellin et al., 1993; Godfrey et al., 1990) a její substituce může urychlit úzdravu mechanismem methylace (Reynolds et al., 1984). Deficiencie folátu je spojena s narušeným metabolismem serotoninu, dopaminu a noradrenalinu a podání *S*-adenosylmethioninu vede ke zvýšenému obratu těchto neurotransmiterů (Bottigliery et al., 1992, 1994). *S*-adenosylmethionin, metabolit v homocysteinové metabolické cestě, vykazuje antidepresivní efekt srovnatelný s tricyklickými antidepresivy (Bressa et al., 1994; Bottigliery et al., 1994). Bylo prokázáno, že depresivní pacienti s nízkou koncentrací folátu nebo zvýšenými plazmatickými koncentracemi homocysteinu mají signifikantně menší responzi na antidepresiva (Fava et al., 1997). Tito nemocní by mohli profitovat ze suplementace vitamíny B v kombinaci s psychofarmakologickou medikací (Godfrey et al., 1990; Kitzlerová et al., 2013).

I v pozdějším věku se prevalence depresivní poruchy zvyšuje v korelaci s celkovými plazmatickými koncentracemi homocysteinu (Osvaldo et al., 2008). Etiologie depresivní poruchy je v pozdějším věku komplexní, významnou roli hrají kardiovaskulární rizikové faktory (Alexopoulos et al., 1997). Narušený metabolismus homocysteinu se vyskytuje u 15-30 % pacientů s předčasně vzniklými KVO (Ueland et al., 1989) a mírná hyperhomocysteinémie představuje nezávislý rizikový faktor pro rozvoj KVO. Plazmatické koncentrace homocysteinu vyšší než 9–10 μmol/l představují rizikový faktor pro rozvoj aterosklerózy. Elevace celkové plazmatické koncentrace homocysteinu o 5 μmol/l zvyšuje riziko vzniku ICHS adekvátně zvýšení plazmatické koncentraci cholesterolu o 0,5 mmol/l (Kitzlerová et al., 2013). Výsledky metaanalýzy prospektivních studií naznačují, že snížení plazmatických koncentrací homocysteinu o 25 % (o 3 μmol/l) snižuje riziko rozvoje ischemické choroby srdeční a onemocnění srdce o 11 % a riziko cévních mozkových příhod o 19 % (Wolters et al., 2004). Snížení koncentrací homocysteinu suplementací vitaminy skupiny B vede k ústupu depresivních symptomů u těchto nemocných.

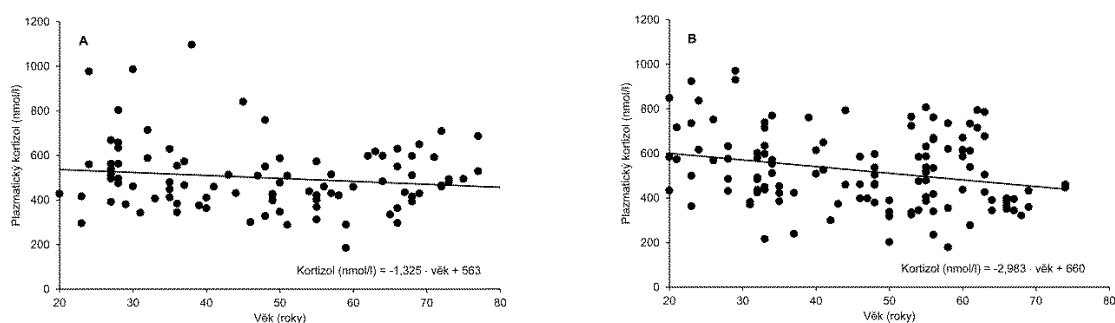
Vlastní výzkum s komentářem

Ve studiích Kitzlerové et al., 2014, 2015 byly hodnoceny plazmatické koncentrace homocysteinu a kortizolu v periferní krvi u několika skupin pacientů – pacientů trpících AD, pacientů trpících AD s komorbidní depresí, u pacientů trpících depresivní poruchou a u zdravých kontrol. Cílem bylo zjištění korelace mezi plazmatickými koncentracemi homocysteinu a kortizolu, závažností depresivní poruchy a stupněm narušení kognitivních funkcí u pacientů s AD a zjištění aditivního efektu AD a depresivní poruchy na plazmatické koncentrace homocysteinu. Výsledky potvrdily dřívější pozorování zvýšených plazmatických koncentrací homocysteinu u starších osob bez duševních onemocnění i u starších osob trpících duševními poruchami a podpořily jejich roli jako potenciálního biomarkeru u věkem podmíněných neurodegenerativních chorob, včetně AD (Lilja et al., 2013; Smith et al., 2010; Refsum et al. 2006; Hooshmand et al. 2010, 2012; Herrmann & Obeid 2011; Morillas-Ruiz et al., 2010). Signifikantně významná pozitivní korelace mezi věkem a koncentracemi homocysteinu v plazmě byla nalezena u zdravých kontrol i u depresivních pacientů (Kitzlerová et al., 2014, 2015) (Obrázek 11). Korelace mezi koncentrací kortizolu a věkem je záporná a významná jen u osob trpících depresivní poruchou (Obrázek 12). Mírné snížení ranního plazmatického kortizolu souvisí s vyrovnáváním denních fluktuací (ranní a večerní maximum) koncentrací kortizolu (Smith et al., 2010).

Obrázek 11 Závislost plazmatického homocysteinu na věku u (A) kontrolních osob ($p=0,009$), (B) osob s depresivní poruchou ($p<0,001$).



Obrázek 12 Závislost plazmatického kortizolu na věku u (A) kontrolních osob ($p=0,177$), (B) osob s depresivní poruchou ($p=0,004$).



Nebyly prokázány statisticky významné změny koncentrací plazmatického homocysteinu nebo kortizolu u osob s depresivní poruchou oproti kontrolám ani korelace mezi koncentracemi homocysteinu a závažností depresivních symptomů. Nebyl potvrzen aditivní efekt komorbidity AD a depresivní poruchy na plazmatické koncentrace homocysteinu (Kitzlerová et al., 2014). Dále byly prokázány signifikantní korelace mezi plazmatickými koncentracemi homocysteinu a skóry škál MMSE u všech nemocných s různým stupněm závažnosti AD (Tabulka 1) bez komorbidní deprese, ne však u pacientů s AD a současně přítomnou depresivní symptomatikou (Kitzlerová et al., 2014) dle škály GDS (Yesavage, Sheikh 1986).

Tabulka 1 Plazmatické koncentrace homocysteinu reflektují stupeň kognitivního postižení dle skórů škály MMSE (Kitzlerová et al., 2014).

Model		MMSE	GDS
A	Partial correlation	*-0.275	-0.041
	p-value	0.011	0.709
B	Partial correlation	*-0.237	-0.070
	p-value	0.032	0.533
C	Partial correlation	*-0.233	-0.161
	p-value	0.038	0.156

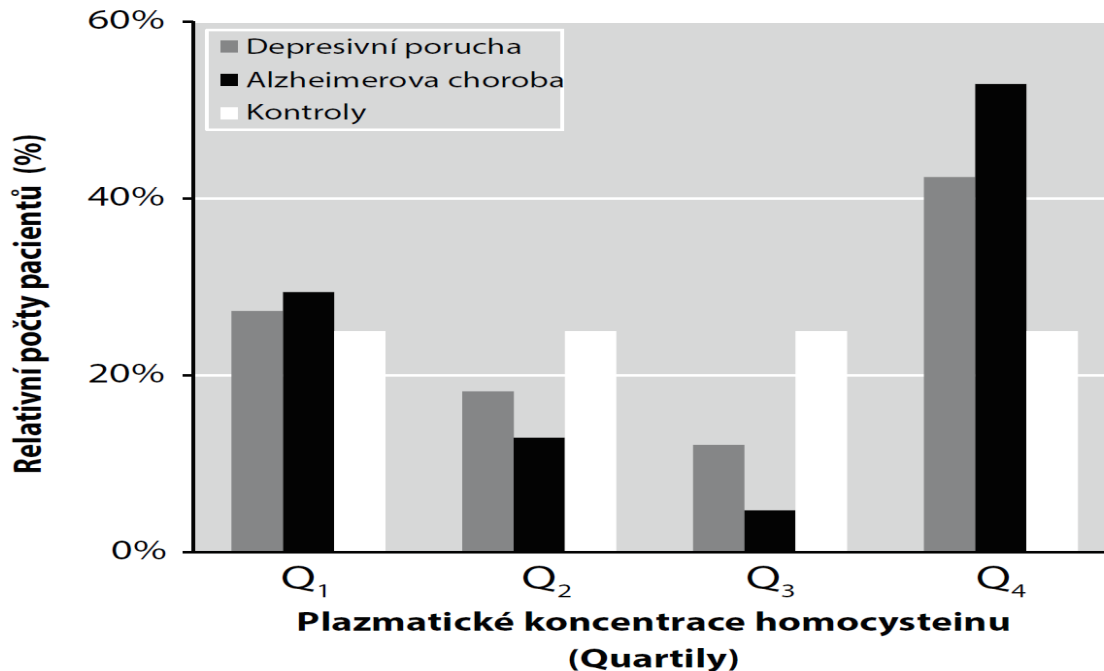
Model A: Unadjusted.

Model B: Adjusted for age and gender.

Model C: Adjusted for age, gender, education, and body mass index.

Significance level: * $p < 0.05$.

Graf 1 naznačuje, že samotná depresivní porucha i Alzheimerova choroba jsou provázeny zvýšenými plazmatickými koncentracemi homocysteinu ve srovnání s kontrolami (Kitzlerová et al., 2014).



Pozn.: Kvartily definují kontrolní skupinu po úpravě na věk: Q₁=homocystein <11.70, Q₂=11.70 ≤ homocystein <13.09, Q₃=13.09 ≤ homocystein <14.61, Q₄=homocystein ≥14.61 μmol/L

Data ze studií Kitzlerové et al., 2014,2015 potvrdila jak vysoké, tak nízké plazmatické koncentrace kortizolu nebo homocysteinu u pacientů trpících depresivní poruchou a jejich asociaci se závažností depresivní symptomatiky (dle skóre škál HAMD a CGI-S) a méně významným zlepšením klinického stavu dle škály CGI-I (Guy 1976). Plazmatické koncentrace kortizolu a homocysteinu samy o sobě ale nevypovídají významně o vzniku depresivní poruchy ani o tíži onemocnění. K tomu, aby mohly být kvantifikovány jako biomarkery depresivního onemocnění by bylo nutné provést hodnocení u větší skupiny probandů s nalezením klinických korelátů ke konkrétním koncentracím těchto látek a s diferenciací jednotlivých subtypů depresivní poruchy (Kitzlerová et al., 2015). V případě nemocných s Alzheimerovou chorobou bez komorbidní depresivní symptomatiky byly plazmatické koncentrace homocysteinu statisticky významně zvýšené na rozdíl od nemocných trpících současně depresivní poruchou, prokazatelný byl jejich vztah k narušeným kognitivním funkcím a k

závažnosti AD. V případě Alzheimerovy choroby je lze považovat za biochemický marker tohoto onemocnění.

4.4.2 Psychosociální a behaviorální faktory

Kitzlerová E, Anders M: Deprese a kardiovaskulární choroby – společný průnik na rovině psychosociální a behaviorální. Česká a Slovenská Psychiatrie 2010, 106(2): 87-92.

Psychosociální faktory

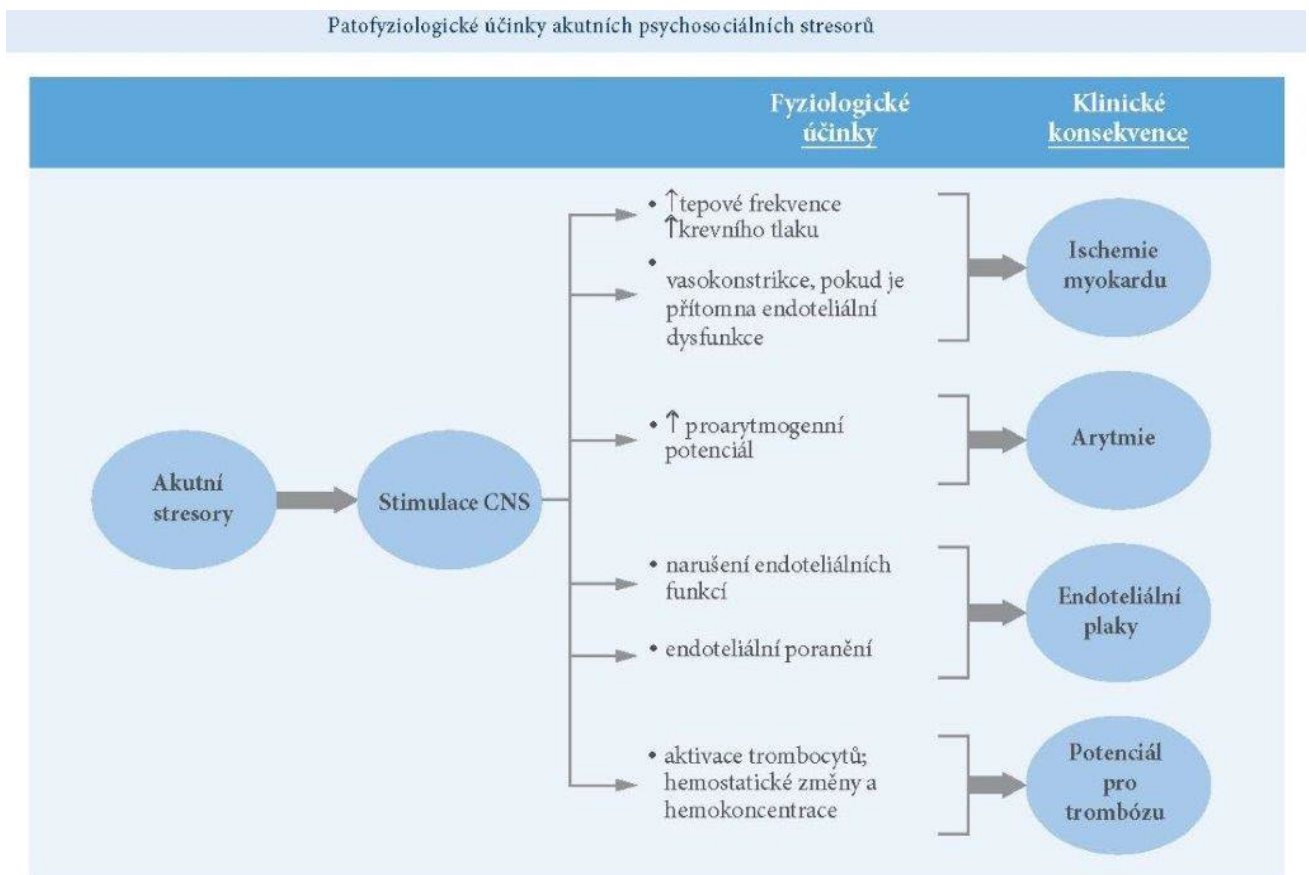
Akutní stresory v podobě významných životních událostí provázené silnými emocemi (pozitivními i negativními) jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod (Abe et al., 2003; Wittstein et al., 2005). Velký zármutek se někdy označuje jako „syndrom zlomeného srdce“ a vede k tzv. stresové (takutsubo) kardiomyopatii s třikrát vyššími koncentracemi cirkulujících katecholaminů než je tomu u infarktu myokardu (Brotman et al., 2007; Watanabe et al., 2005; Kitzlerová, Anders 2010). Subakutní a chronické psychosociální stresory jako jsou např. nezaměstnanost, nízký socioekonomický statut, dlouhodobý pracovní či manželský stres, smrt blízké osoby v rodině, ale i chronická somatická onemocnění provázená bolestí a negativními emocemi mohou vést k aktivaci hypothalamo-pituito-adrenální osy se zvýšenou sekrecí katecholaminů a kortizolu, ke změně v utilizaci a syntéze noradrenalinu, změnám v dopaminové aktivitě, zvýšené syntéze serotoninu a k aktivaci imunitního systému (Vaidya 2000; Carney et al., 1999, 2001). Prostřednictvím vegetativní dysbalance pak stresové podněty snižují práh pro rozvoj fatálních ventrikulárních arytmií (Follick, et al., 1988; Verrier RL, Lown 1984; Pina et al., 2018 – Obrázek 13). Asociačními studiemi jsou prokázány evidence o genetické odlišnosti každého jedince snášet stres v závislosti na funkčním polymorfismu promotéru genu pro serotoninový transportér (Grabe et al., 2005).

Kromě konkrétních stresorů jsou dalšími rizikovými faktory ve společné patofyziologii depresivní poruchy a kardiovaskulárních onemocnění osobnostní dispozice a převažující emoční ladění. Osobnosti typu A s rysy kompetitivnosti, zvýšeným neklidem, bdělostí a nadprůměrnou bojovností a typu D s úzkostnými rysy představují predispoziční faktory pro rozvoj ischemické choroby srdeční (Kitzlerová, Anders 2007; Kitzlerová, Anders 2010; Kitzlerová 2004,2012). Výzkumu podléhají i další osobnostní rysy jako jsou např. hostilita, chronický vztek, výstupy však nejsou jednoznačné (Surtees et al., 2005; Todaro et al., 2005). Obecně se dá říci, že jedinci s přirozenými dispozicemi k optimismu a schopnostmi projevat emoce mají lepší prognózu KVO než jedinci s převahou negativních emocí či depresivními

symptomy (Rozanksi et al., 1999; 2005; Kubzansky et al., 2001; Kitzlerová, Anders 2010). Bylo prokázáno, že pozitivní emoce tlumí stresové napětí, zvyšují aktivitu parasympatického nervového systému, snižují variabilitu srdečního rytmu a pozitivně ovlivňují srdeční frekvenci, oddalují rozvoj arteriální hypertenze a podporují provitální funkci imunitního systému (Frederickson 2004; Miller et al., 2007).

Samostatnou kapitolou ve společné patogenezi DP a KVO je přítomnost dalších psychických komorbidit. Nejčastější komorbiditou depresivní poruchy jsou úzkostné poruchy. Tato komorbidita ovlivňuje kardiovaskulární morbiditu významněji než samotná anxieta či depresivní porucha (Stordal et al., 2003; Mykletun et al., 2007), mortalita je u ní ale nižší než je tomu v případě samotné DP (Frasure-Smith, Lesperance 2008). S ohledem na žádoucí včasný záchyt tělesných onemocnění je pro pacienty trpící úzkostí typické tzv. „help – seeking behavior“ („pomoc – vyhledávací chování“) na rozdíl od depresivních nemocných (Roness et al., 2005; Kitzlerová, Anders 2007, 2010).

Obrázek 13 Patofyziologické účinky a klinické konsekvence psychosociálních stresorů (Pina et al., 2018)



Behaviorální faktory

Depresivní porucha bývá často spojena se změnou chování a životního stylu nemocných. Depresivní pacienti obtížněji zvládají běžné denní aktivity a stereotypy, mění návyky v péči o sebe i okolí, nezvládají práci, obvykle se u nich vytratí i běžná fyzická aktivita, zhoršují se u nich potravní zvyklosti, stoupá počet vykouřených cigaret, jsou vytrženi z plnění pracovních a sociálních rolí (Kitzlerová, Anders 2010). Tyto symptomy bývají ale též přítomny při onemocnění závažnou kardiovaskulární chorobou (Ward et al., 2003). Hlavními důvody omezení fyzické aktivity může být vlastní depresivní porucha a především únava, která obvykle předchází vzniku IM a náhlé srdeční smrti a vyčerpanost je považována za krátkodobý samostatný rizikový faktor pro opakované infarkty myokardu (Musselman et al., 1998; Vacarino 2000; Kitzlerová, Anders 2010). DP představuje závažný prediktor zhoršené compliance nejen psychofarmak, ale i jiné dlouhodobě zavedené medikace, což může vést k progresi depresivních příznaků a kardiologických funkcí a zvýšení kardiovaskulární mortality (Kitzlerová, Anders 2010).

Zásadní pro celkovou prognózu nemocných trpících kardiovaskulárními onemocněními jsou preventivní opatření, kterými se zabývá tzv. behaviorální kardiologie. Ta by měla rozpoznat nejen nezdravé chování v rámci životního stylu, emoční faktory a chronické životní stresory, ale i podpořit motivaci pacientů k behaviorálním intervencím (Rozanski et al., 2005). Je prokázáno, že stěžejním bodem v terapeutických programech pro pacienty trpící duševními i KVO je na prvním místě aerobní fyzická aktivita. Fyzický trénink pozitivně ovlivňuje náladu, posiluje sebevědomí, „trénuje“ vegetativní autonomní systém (signifikantně zvyšuje HRV a senzitivitu baroreflexu) a zvyšuje kardiorespirační kondici (Schuch et al., 2018; Pearce et al., 2022; Kitzlerová 2012,2021). Úprava životního stylu s restrikcí kouření, kombinace fyzického cvičení a multifaktoriální srdeční rehabilitace doplněné o psychosociální intervence by mohly účinně vést ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality u nemocných trpících duševními chorobami (Watkins et al., 1998; Lauer et al., 1996; Musselman et al., 1998; Sloan et al., 1999; Vacarino et al., 2000; Cojocariu et al., 2021).

4.5 Terapie depresivní poruchy se zaměřením na kardiovaskulární bezpečnost antidepressiv

Kitzlerová E., Paclt I., Slaviček J.: Antidepressiva a jejich účinek na kardiovaskulární aparát. Česká a Slovenská psychiatrie 2002, 8, s. 429–433.

Anders M, Kitzlerová E: Vztah mezi depresivní poruchou a kardiovaskulárními chorobami je oboustranný. Remedia 2006, 3, ročník 16, ss. 282-285.

Anders M, Kitzlerová E: Depresivní porucha a chronická srdeční onemocnění. Kardiologie v primární péči, 2008,3/4, ss. 139-144.

Kitzlerová E.: Deprese a kardiovaskulární onemocnění. Interní Medicína 2012; 14(2); str. 73-77.

Kitzlerová E: Deprese u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním – lze léčit bezpečně? Medicína pro praxi 2021; 18(5): 316-321.

Je zřejmé, že u pacientů s neléčenou DP je riziko rozvoje KVO výrazně vyšší než u depresivních pacientů léčených antidepresivy. Čím dříve je léčba DP zahájena, tím je lepší celková prognóza nemocných (Albus et al., 2014). V léčbě DP se využívají antidepresiva, u méně závažných epizod DP lze využít léčbu psychoterapií. Optimální je kombinovat oba přístupy, která z léčebných metod však nejúčinněji snižuje riziko vzniku kardiovaskulárních příhod a mortalitu spojenou s depresivní symptomatikou není jasné (Mavrides, Nemeroff 2013; Kitzlerová 2012,2021).

Tricyklická antidepresiva (TCA)

Za vysoce riziková a u nemocných trpících KVO dnes již prakticky kontraindikovaná se považují tricyklická antidepresiva (TCA) (Cohen et al., 2000; Kitzlerová et al., 2002, 2003). TCA v terapeutických dávkách mohou prodlužovat intervaly PR, QRS a QT, mohou měnit amplitudu T vln quinidine-like efektem stejně jako I. třída antiarytmik (Švestka 2001). TCA díky svému tzv. atropin-like efektu (anticholinergní, antimuskarinový) způsobují tachykardii i v terapeutických dávkách. Antihistaminový (H1) a α_1 adrenoreceptory blokující efekt je zodpovědný za ortostatickou hypotenzi a sedaci (Grundemar et al., 1997; Kitzlerová et al., 2002).

TCA vykazují vyšší toxicitu při předávkování než SSRI (Crome 1982; Crome, Newman 1979; Niemann et al, 1986; Kitzlerová et al., 2002). TCA obecně způsobují tachykardii, zkracují intervaly QT a RR (Niemann et al, 1986). Za nejdůležitější prediktor klinického stavu a prognózy se však považuje trvání intervalu QRS (Kitzlerová et al., 2002; Anders, Kitzlerová 2006). QRS interval má 100 % senzitivitu a 98–100 % specifitu pro rozvoj srdečních arytmií a křečí a trvání QRS intervalu do 100 ms může vyloučit možnost smrtelných komplikací (Lundmark et al., 2000; Singh et al., 2002). Pro závažné TCA intoxikace je signifikantní korelace mezi plazmatickou koncentrací (1000 ng/ml a více tj. 4 – 5x vyšší optimální plazmatická koncentrace TCA) a trváním QRS déle než 100 ms (Kitzlerová et al., 2002). Dalšími citlivými prediktory předávkování TCA jsou deviace osy QRS ve frontální rovině

v rozmezí 120° – 270° (deviace doprava) a velikost amplitudy vlny R větší nebo rovna 3 mm v EKG svodu aVR (Lundmark et al., 2000; Singh et al., 2002; Kitzlerová et al., 2003,2005).

Za toxičtější z hlediska potenciální kardiotoxicity při předávkování (ve srovnání s ostatními TCA) se považují amitriptylin a dosulepin (Braithwaite et al., 1979; Buckley et al., 1994; McGrady, Rees 1994). Dosulepin vykazoval signifikantně vyšší riziko vzniku generalizovaných tonických nebo klonických křečí, vyšší riziko vzniku arytmií a vyšší mortalitu ve srovnání s ostatními TCA (Cirimele et al., 1995; Buckley et al. 1994; Montgomery et al., 1989; Kitzlerová et al., 2002, 2003, 2004, 2005). Případnou volbu u nemocných se závažnou rezistentní depresivní symptomatikou, kdy selhala léčba SSRI a SNRI, je nortriptylin (Kitzlerová 2012,2021).

K zjištění efektu terapie a zamezení předávkování je u TCA vhodné monitorování jejich plazmatických koncentrací (Lundmark et al., 2000; Rasmussen et al., 1999). Všechna antidepresiva vykazují interindividuální variabilitu v plazmatických koncentracích danou rozdílnou genetickou kapacitou enzymatického systému CYP P450. Ideální strategií by mělo být zohlednění této genetické rozdílnosti při nasazování a optimalizaci dávkování psychofarmak (Suchopár et al., 2023; Kitzlerová 2021). Kromě genetických odlišností v CYP P450 je při podávání antidepresiv, resp. všech psychofarmak třeba mít na paměti i významné a dosti opomíjené interakce potravy, nápojů či koření, příp. jiných složek stravy nebo prostředků přírodní medicíny s vlivem na jejich plazmatické koncentrace a možným rozvojem nežádoucích účinků (Suchopár, Prokeš 2011; Suchopár et al., 2023). Podstatou těchto interakcí jsou změny influxní pumpy (přenos z extracelulárních prostorů do buněk) a efluxní pumpy P-glykoproteinu (transportní systém přesunující léčivo ven z buňky) (Suchopár et al., 2023). Zelený čaj např. snižuje vstřebávání benzodiazepinů nebo lithia tzv. influxním mechanismem nebo třezalka tečkovaná snižuje vstřebávání substrátů indukci efluxní pumpy P-glykoproteinu (např. hormonální antikoncepce, která může selhat nebo snížení plazmatických koncentrací některých antiepileptik či antikoagulancií). Silným inhibitorem izoenzymu CYP 3A4 a dalších transportérů je vysoká aktivita šťávy z citrusů v závislosti na velikosti citrusového plodu. Citrusová šťáva dokáže zablokovat degradaci některých léčiv, které se pak kumulují v organismu např. některá antihypertenziva, SSRI aj., proto by pacienti neměli zapíjet léky citrusovými nápoji a mělo by se jim dostat poučení o rizicích možného rozvoje nežádoucích účinků až intoxikace některými léčivy (Suchopár 2011).

Dosulepin – vlastní výzkum s komentářem

Kitzlerová E., Slavíček J., Pišejcová K., Anders M., Dohnalová A., Balíková M.: Plasma levels of dosulepine and heart electric field. *Physiological Research* 2003, 52 (3), 319–325. **(Příloha str.123)**

Kitzlerová E, Kittnar O, Paclt I, et al.: Morfologické změny elektrického srdečního pole u pacientů trpících depresivní poruchou a léčených dosulepinem. *Česká a Slovenská psychiatrie* 2004, 8, ss. 472–480) **(Příloha str.130)**

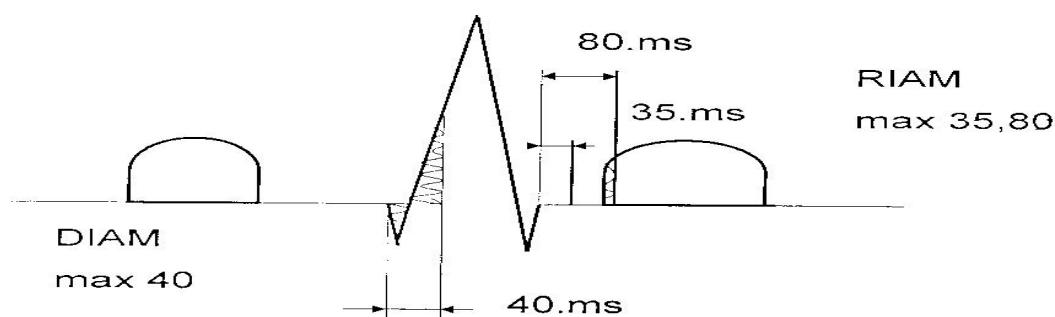
Kitzlerová E: Morfologické změny elektrického srdečního pole v rámci terapie depresivní poruchy antidepresivy. *Doktorská dizertační práce, 2004.*

Vedlejší účinky vysokých dávek TCA na elektrickou aktivitu srdeční u člověka byly již mnohokrát prokázány (Warrington et al., 1989; Švestka 1994; Kitzlerová 2002). Kardiotoxické efekty terapeutických a profylaktických dávek TCA nejsou zcela jasné, korelace mezi jejich plazmatickými koncentracemi a standardními EKG parametry se stále hledá. Nejen abnormální depolarizace, ale i abnormální repolarizace (charakterizovaná prolongací QT intervalu komor) představuje potenciálně kardiotoxický efekt TCA (Prescorn et al., 1991; van de Loo a kol., 1994; Priori a kol., 1994; Sporton a kol., 1997).

V pracích Kitzlerové et al., 2003, Kitzlerové 2004 a Kitzlerové, Kittnara et al., 2004 byl potvrzen vliv tricyklického antidepresiva dosulepinu na kardiovaskulární aparát u depresivních pacientů v remisi, kardiologicky zdravých a nalezena korelace mezi jeho dávkami, plazmatickými koncentracemi a parametry kardiologických funkcí zaznamenaných přístrojem Cardiac 112.2 pomocí metod současné registrace elektrokardiogramu (EKG), vektorkardiogramu (VKG) a povrchových hrudních map (BSPM) (Kittnar a Šťovíček, 1993; Kitzlerová, Kittnar et al., 2004). TCA (amitriptylin) ovlivňuje parametry časné fáze depolarizace (parametr DIAM max 30,40 = maximum depolarizace na izoareové mapě ve 30 a 40 ms od počátku depolarizace), citalopram ovlivňuje parametry repolarizační fáze (parametr RIAM, RIIM max) (Slavíček et al., 1995, 1998; Paclt et al., 1995). Na základě těchto nálezů byla potvrzena hypotéza změn parametrů DIAM 30,40 časné depolarizační fáze v závislosti na dávce a jejich výskytu v souvislosti s podáváním dosulepinu nikoliv citalopramu a nalezena pozitivní korelace dávky TCA pouze k parametru DIAM. Parametr DIAM 30,40 max představuje nejcitlivější parametr elektrického srdečního pole pro studium vlivu antidepresiva

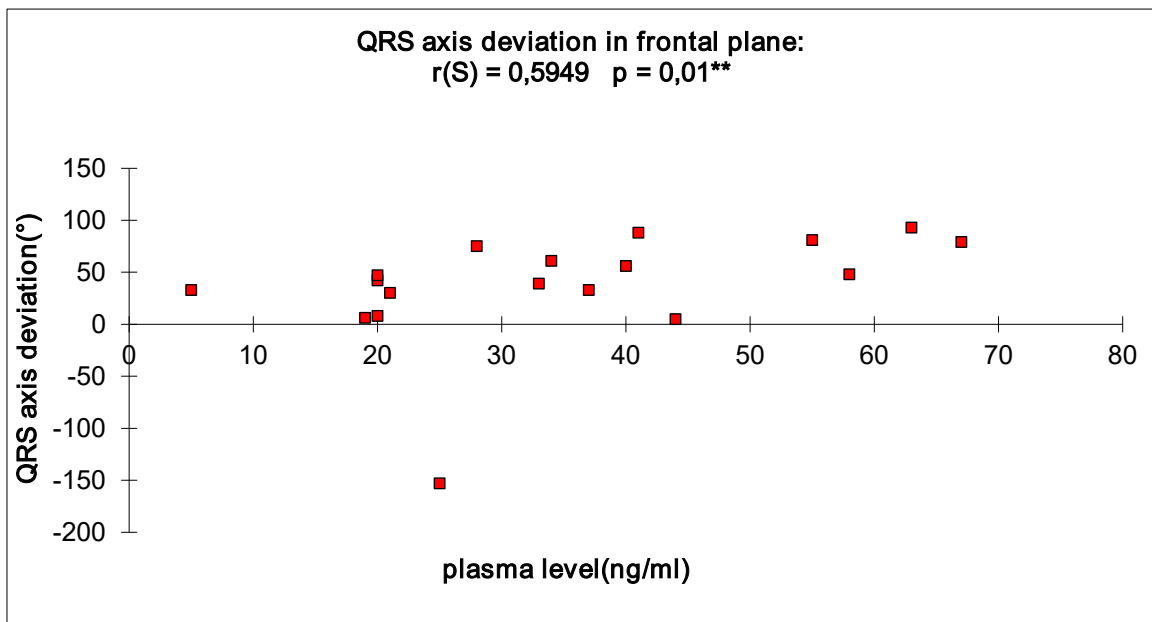
dosulepinu na elektrickou aktivaci myokardu, není ovlivněn citalopramem (Paclt et al., 1999, 2003). Obrázek 14.

Obrázek 14 Izoareová mapa – schéma depolarizace a repolarizace. DIAM max 40 – depolarizace na izoareové mapě ve 40. ms od začátku QRS. RIAM max 35 a 80 – repolarizace na izoareové mapě ve 35. a 80. ms od bodu J.



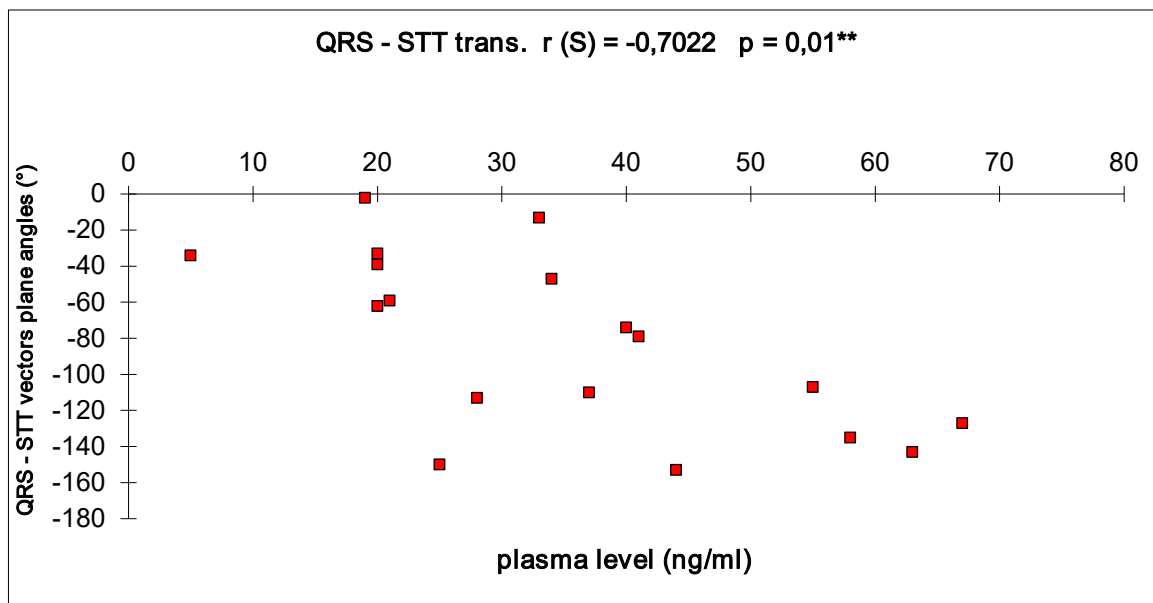
Plazmatické koncentrace antidepresiv přesněji predikují potenciální kardiotoxicitu než jejich dávky (Rodriquez et al., 2001). Parametr DIAM je na dávce dosulepinu dependentní. Korelace plazmatických koncentrací dosulepinu s hodnotami parametru DIAM 30,40 (301max/301max-301 min) a dalšími parametry elektrického srdečního pole prokázala, že 4 EKG parametry (stanovené metodou BSPM) přímo úměrně korelovaly s plazmatickými koncentracemi dosulepinu (Kitzlerová a kol., 2003; Obrázek 15-18). Sklon osy QRS, resp. prokázaná deviace v rovině frontální doprava a parametr DIAM 40 souvisí s obecně platnou tezí vlivu TCA na časnou depolarizační fázi. Studie Paclta a kol., 1999 prokázala, že parametr DIAM max 40 je na dávce dependentní, což podpořila i studie Kitzlerové a kol., 2003 (na plazmatické koncentraci dependentní) (Obrázek 18). Hodnoty úhlů QRS – STT v levé sagitální (Obrázek 17) a transverzální rovině (Obrázek 16) a deviace osy QRS v rovině frontální doprava (Obrázek 15) se zvyšují se stoupajícími plazmatickými koncentracemi dosulepinu. Deviace osy QRS doprava popsána v literatuře (Liebelt a kol., 1997, Singh a kol., 2002) a doplněná zjištěním otevření úhlů maximálních vektorů QRS – STT v rovině transverzální a levé sagitální ukazují obecně na odlišnou depolarizaci a repolarizaci komorového myokardu se stoupající plazmatickou koncentrací dosulepinu (Kitzlerová et al., 2003; Kitzlerová, Kittnar et al., 2004).

Obrázek 15 Sklon osy QRS ve frontální rovině (ve stupních).



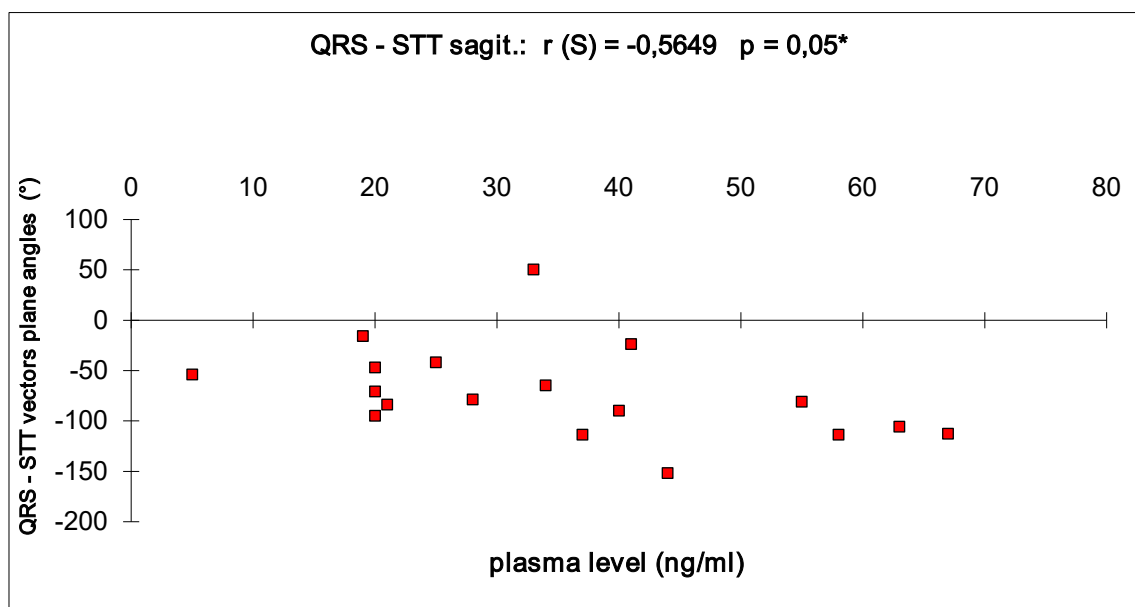
Pozn.: r (S) - Spearmanův koeficient korelace, osa x – plazmatická koncentrace dosulepinu (ng/ml), osa y – sklon osy QRS ve stupních.

Obrázek 16 Úhly plošných vektorů QRS – STT v rovině transverzální (ve stupních).



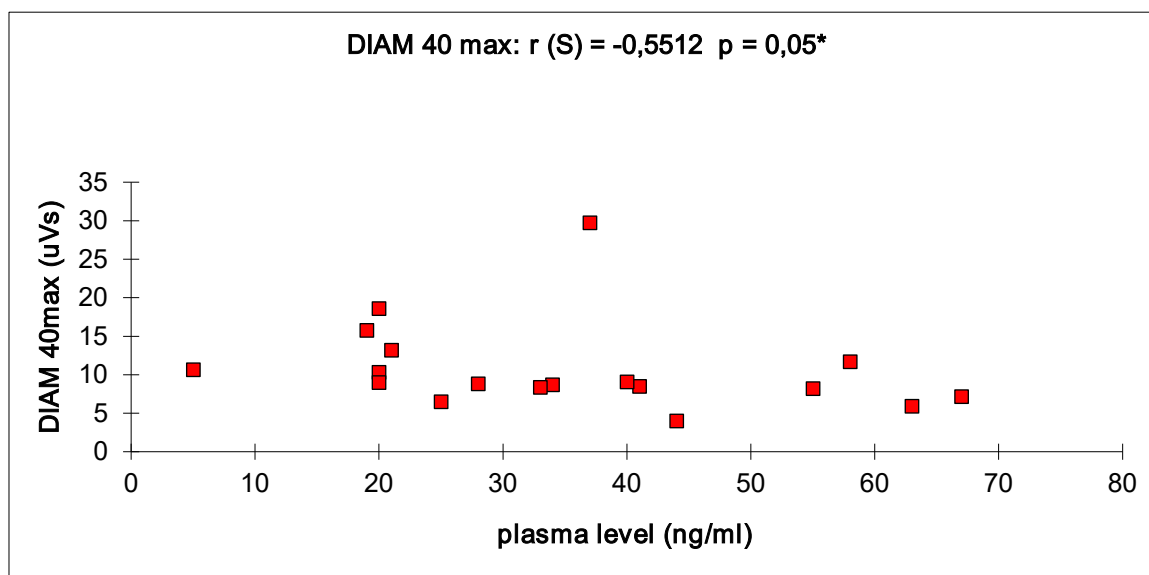
Pozn.: Detailní popis viz obr. 15.

Obrázek 17 Úhly plošných vektorů QRS – STT v rovině levé sagitální (ve stupních).



Pozn.: Detailní popis viz obr.15.

Obrázek 18 Maximum (extremum) depolarizační izoareové mapy ve 40.ms od počátku QRS – DIAM max 40 (v μ Vs).



Pozn.: Osa x – plazmatická koncentrace dosulepinu v ng/ml, osa y – absolutní hodnota maxima (extrema) v μ Vs, $r (S)$ – Spearmanův koeficient korelace.

Změny elektrického srdečního pole zjištěné opakovaně jsou specifické pro TCA dosulepin (potvrzen byl jeho proarytmogenní potenciál u depresivních pacientů v remisi, kardiologicky zdravých) a závislé na jeho plazmatické koncentraci. Plazmatické koncentrace TCA nemusí však přesně odpovídat dávkám běžně užívaným při terapii nebo při profylaxi, neboť 6-10% populace jsou pomalými metabolizéry TCA (Glassman a kol., 1993; Leonard 1994). Studie Kittnara et al., 2004 dále potvrdila, že dosulepin zvětšuje disperzi QT intervalu (obraz nehomogenity trvání repolarizace komorového myokardu), která může představovat jak již dříve naznačovalo mnoho studií (van de Loo a kol., 1994; Day a kol., 1990; Linker a kol., 1992; Priori a kol., 1994; Hii a kol., 1992; Sporton a kol., 1997) nespecifický marker zvýšených plazmatických koncentrací dosulepinu a další parametr užitečný v detekci repolarizačních abnormalit signalizujících potenciální kardiotoxické účinky TCA.

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

V současné době jsou lékem volby depresivní poruchy u kardiovaskulárně nemocných moderní preparáty typu SSRI, SNRI a další nová antidepresiva se specifickými mechanismy působení, která vykazují nízkou akutní toxicitu, dobrou lékovou toleranci, nízký interakční potenciál přes CYP450 a bezpečnější kardiovaskulární profil než je tomu u tricyklických antidepresiv (TCA) a to i u nejrizikovějších skupin nemocných jako jsou starší nemocní >65 let a nemocní s kardiovaskulárními onemocněními (Pizzi et al., 2011; Kitzlerová 2002, 2012, 2021).

Nižší míra kardiotoxicity SSRI je dána tím, že SSRI neblokují sodíkové kanály a neprodlužují intervaly PQ, QRS a QTc (Glassman et al., 2002) a předávkování samotnými SSRI velmi zřídka vyústilo ve smrtelnou otravu (Barbey, Roose 1998). Většina smrtelných otrav po SSRI byla kombinovaná, nejčastěji spojena s požitím ještě dalších látek typu benzodiazepinů nebo alkoholu. Mírné otravy jsou způsobené 30x vyšší denní dávkou (méně než 600 mg), denní dávky 75x vyšší (více než 600 mg) způsobují závažnější symptomy otravy, jako jsou generalizované křeče typu grand mal, EKG změny omezené na rozšíření QRS intervalu u některých pacientů (Kitzlerová et al., 2002).

Bezpečnost antidepresiv typu SSRI, SNRI a dalších moderních antidepresivních preparátů dokládá několik studií z dřívější doby i několik recentních systematických metaanalýz a přehledů, které prokazují nízké riziko ventrikulárních arytmií a náhlých srdečních úmrtí (Prasitlunkum et al., 2021; Sweda et al., 2022; Sauer et al., 2001). Rozsáhlá randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie SADHART (Sertraline Antidepressant Heart

Attack) dokládá antidepresivní účinnost sertralinu v dávce 50–200 mg/den, bezpečnost a preventivní efekt v rozvoji dalších KV komplikací u nemocných s prodělaným infarktem myokardu nebo nestabilní anginou pectoris (Shapiro et al., 1999; Glassman et al., 2002). Ve studii ENRICH (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease) byla zahájena cca 17 dní po koronární příhodě kognitivně behaviorální terapie u pacientů po infarktu myokardu (Taylor et al., 2005). Léčba farmakou (SSRI) byla zahájena u nemocných trpících těžkou epizodou DP. Studie neprokázala pozitivní vliv psychoterapie na přežití během 30měsíčního sledování, ale tato psychotherapeutická intervence vedla k pozitivnímu ovlivnění depresivní symptomatiky a pozitivnímu sociálnímu dopadu na nemocné během prvních 6ti měsíců léčby. Post hoc analýza u skupiny nemocných užívajících antidepresiva dokumentuje fakt, že SSRI patří mezi nejužívanější antidepresiva (Taylor et al., 2005; Kitzlerová, Anders 2007; Kitzlerová 2012,2021). Studie Sauera et al., z roku 2001 prokázala statisticky významný vliv SSRI antidepresiv na snížení rizika vzniku infarktu myokardu, u anxiolytik tento protektivní vliv prokázán nebyl.

SSRI snížením koncentrace serotoninu v trombocytech zvyšují riziko krvácení do gastrointestinálního traktu. Ve studii SADHART nebyly detekovány krvácivé komplikace v souvislosti s podáváním sertralinu ani u těch, kteří užívali protisrážlivé přípravky, včetně kyseliny acetylsalicylové, což potvrzují i nálezy v recentních studiích (Prasitlumkum et al., 2021; Sweda et al., 2022). Antitrombocytové a endoteliálně protektivní vlastnosti SSRI by mohly představovat výhodu u pacientů trpících komorbiditou kardiovaskulárních chorob a depresivní poruchy (Al-Sukhni et al., 2015), nicméně pro preventivní podávání SSRI zatím neexistuje dostatek důkazů (Kitzlerová 2012,2021).

Ze třídy SSRI jsou nejdéle dokumentované KV účinky citalopramu. Studie z 80. let 20. století prokázaly efekt citalopramu na parametry EKG v redukci srdeční frekvence ≤ 8 tepů/min., ale byly popsány i sinusové bradykardie a synkopy. Citalopram redukoval pozdější fázi depolarizace (TCA redukovala iniciální fázi depolarizace), mírně zmenšoval amplitudu vlny R a nebyly zjištěny statisticky signifikantní změny v intervalech PQ, QRS a QTc (Rasmussen et al., 1999; Kitzlerová et al., 2002, 2003). Americká „Food and Drug Administration“ (US FDA, 2012) vydala několik varování týkajících se zvýšeného rizika prodloužení QT intervalu a následných fatálních arytmií torsade de pointes u vyšších dávek citalopramu a v menší míře i u escitalopramu v postmarketingovém sledování. Epidemiologické studie však prokazují nulové nebo minimální riziko náhlého úmrtí při užívání citalopramu, a to i při vyšších dávkách. Dle doporučení americké FDA (US FDA) se za kardiovaskulárně bezpečné dávky považují dávky

20 mg/den citalopramu a 10 mg/den escitalopramu u osob starších 65 let. U ostatních nemocných je doporučeno nepřekračovat dávky 40 mg/den u citalopramu a 20 mg/den u escitalopramu. V případě vyšších dávek jsou nutné pravidelné kontroly parametrů EKG (Prasitlumkum et al., 2021; Behlke et al., 2020; Aronow et al., 2020; Kitzlerová 2021).

Již zmiňovaný sertralin je považován za kardiovaskulárně bezpečný (Glassman et al., 2002; Sauer et al., 2001), stejně jako paroxetin (Roose et al., 1998), fluoxetin a fluvoxamin, nevykazují efekt na prolongaci QT intervalu ani zvýšené riziko KV úmrtí u nemocných s i bez KV onemocnění (Behlke et al., 2020; Aronow et al., 2020; Strik et al., 1999). Navzdory prokázané kardiovaskulární bezpečnosti terapeutických dávek preparátů SSRI je obecně třeba dbát opatrnosti při jejich podávání osobám s rizikovými faktory pro prolongaci QT intervalu za pravidelného monitoringu EKG. Trazodon (serotoninový antagonist a inhibitor reuptaku, SARI) užívaný v monoterapii nebo v kombinaci s SSRI antidepresivy je kontraindikovaný u pacientů s infarktem myokardu (Kitzlerová 2021).

Další skupiny antidepresiv podle mechanismu účinku

Při selhání účinnosti léčby SSRI se využívají preparáty typu SNRI (inhibitory reuptaku serotoninu a noradrenalinu). Často využívaný venlafaxin může v dávkách vyšších než 150 mg/den vést ke zvýšení arteriálního krevního tlaku, u zdravých osob je toto riziko nízké. V geriatrické populaci starší 65 let byla prokázána ortostatická hypotenze se zvýšeným rizikem pádů při užívání venlafaxinu a duloxetinu v terapeutických dávkách, nebyl prokázán statisticky významný vliv na EKG parametry, včetně QTc, u osob bez kardiovaskulárního onemocnění. Dobrou toleranci a KV bezpečnost bez vlivu na arteriální krevní tlak, klidovou tepovou frekvenci a délku QT intervalu vykazuje bupropion (selektivní inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu) (Behlke et al., 2020; Aronow et al., 2020; Kitzlerová 2012; Kitzlerová 2021).

Mirtazapin, antidepresivum ze třídy NaSSA (noradrenergní a specificky serotonergní antidepresivum) prokazuje dobrou toleranci a účinnost u nemocných po prodělaném infarktu myokardu (studie MIND-IT) (Van den Brink et al., 2002). Významným nežádoucím účinkem je zvýšená chuť k jídlu spojená s potenciálním přírůstkem tělesné hmotnosti, ortostatická hypotenze a závratě. Pro riziko přírůstku tělesné hmotnosti a z toho plynoucích kardiometabolických rizik by měl být u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním indikován s opatrností (Kitzlerová 2021).

V současné době existují dvě antidepresiva se zcela unikátním mechanismem působení. Agomelatin (agonista melatoninergních MT1 a MT2 receptorů a antagonist 5HT_{2C} a 2 B receptorů) zasahuje do cirkadiálních rytmů a provedené randomizované, placebem kontrolované studie u osob starších 65 let neprokázaly v dávkách 25-50 mg/den vliv na parametry EKG, krevní tlak a srdeční frekvenci u nemocných s KV onemocněním (Behlke et al., 2020; Kitzlerová 2021). Vortioxetin se díky svému mechanismu působení označuje jako „multimodální“ a kromě prokázaného antidepresivního efektu prokazuje dobrou toleranci, lepší profil nežádoucích účinků ve srovnání s SSRI a minimum sexuálních nežádoucích účinků (Al-Sukhni et al., 2015). Dle předběžně dostupných evidencí z krátkodobých a dlouhodobých studií se jeví jako kardiovaskulárně perspektivní bez vlivu na arteriální krevní tlak, délku QT intervalu a vlivu na koagulační parametry (Baldwin et al., 2016). K definitivnímu potvrzení jeho kardiovaskulární bezpečnosti je ale nutný další výzkum u rizikových skupin nemocných (Kitzlerová 2012; Kitzlerová 2021). Kompletní přehled kardiovaskulárních vedlejších účinků zmíněných nejčastěji užívaných antidepresiv přináší Tabulka 2.

Tabulka 2 Přehled kardiovaskulárních vedlejších účinků antidepresiv (Piňa et al., 2018)

	Ortostatická hypotenze	Hypertenze	Srdeční vedení	Proarytmické efekty	Tepová frekvence
SSRI					
Citalopram	0/+	0	0	+	0
Escitalopram	0/+	0	0	0/+	0
Fluoxetin	0/+	0	0	0/+	0
Fluvoxamin	0/+	0	0	0/+	0
Paroxetin	0/+	0	0	0/+	0
Sertralin	0/+	0	0	0/+	0
SNRI					
Desvenlafaxin	0/+	++	+	0/+	0/+
Duloxetin	0/+	++	+	0/+	0/+
Levomilnacipran	0/+	++	+	0/+	0/+
Venlafaxin	0/+	++	+	0/+	0/+
TCA					
Amitriptylin	+++	0	+++	+++	++
Clomipramin	++	0	+++	++	++
Desipramin	++	0	+++	++	++
Doxepin	++	0	+++	++	++
Imipramin	++	0	+++	++	++
Nortriptylin	+	0	+++	+++	++
Další					
Bupropion	0	0	0	0	0
Buspiron	0	0	0	0	0
Mirtazapin	+	0	0	0	0
Nefazodon	+	+	0/+	+	0
Trazodon	+	0/+	0/+	++	0
Vilazodon	0	0	0	0	0
Vortioxetin	0	0	0	0	0

Pozn.: 0= žádný nebo minimální; + =mírný; ++=střední; +++=závažný; SNRI=inhibitory reuptake serotoninu a norepinefrinu; SSRI= inhibitory reuptake serotoninu; TCA= tricyklická antidepresiva.

Anxiolytika

Anxieta a úzkostné poruchy představují samostatný nezávislý rizikový faktor (vedle tradičních rizikových faktorů a depresivní poruchy), predikují zvýšené riziko vzniku a rozvoje kardiovaskulárních onemocnění (Frasure-Smith, Lesperance 2008; Krantz et al., 2010) a zároveň jsou jednou z nejčastějších komorbidit depresivní poruchy (Anders, Kitzlerová 2008). Jejich léčba by proto měla být součástí jak primární, sekundární i terciární prevence kardiovaskulárních onemocnění (De Hert et al., 2018).

Benzodiazepiny potlačením anxiety snižují zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému a zvyšují tonus parasympatiku, snižují koncentrace katecholaminů, zpomalují srdeční frekvenci a dráždivost myokardu (Mendels et al., 1986; Williams 1990). Podávání diazepamu bylo úspěšně a opakovaně prokázáno v řadě studií po proběhlém infarktu myokardu s pozitivním efektem na zlepšení celkového stavu, snížení následné kardiovaskulární morbidity a mortality (Diez-Quevedo et al., 2018). Pokles koncentrace katecholaminů při léčbě úzkostných poruch může přispívat ke snížení rizika vzniku ischemických, hemodynamických komplikací a poruch převodního systému srdečního (Huffman, Stern 2003). Benzodiazepiny mají dále přímý příznivý efekt na další kardiovaskulární parametry. Prokazatelně snižují enddiastolický tlak v levé komoře srdeční (LVEDP) během koronární ischemie (Sidi, Rush 1994; Cote et al., 1976) a snižují celkovou periferní rezistenci vazodilatačním efektem (Abel et al., 1970; Cote et al., 1976). Studie s preventivním podáním benzodiazepinů u nemocných s ischemickou chorobou srdeční potvrdily statisticky signifikantní zkrácení trvání doby ischemie o 70 % (Shell, Swan 1986) a významné snížení množství užitého nitroglycerinu (Wheatley 1982; 1984). U nemocných s již potvrzenou ischemií myokardu došlo při použití benzodiazepinů ke snížení výskytu maligních komorových arytmií (Van Loon 1968), snížení exkrece epinefrinu a dopaminu močí (Baumann et al., 2000).

Souhrnem lze konstatovat, že benzodiazepiny v dávkách nízkých a středních vykazují příznivé neuroendokrinní, hematologické a kardiovaskulární vlastnosti. Snižují koncentrace katecholaminů, a to i u již existujících kardiovaskulárních příhod, snižují LVEDP a koronární rezistenci u pacientů s ISCHS a blokují trombocytární agregaci indukovanou destičkovým aktivačním faktorem (Kornecki et al., 1986). Určité evidence existují i o tom, že BZD působí příznivě v prevenci i léčbě komorových arytmií, prokazatelně snižují riziko vzniku a rozvoje infarktu myokardu, zlepšují prognózu včetně kardiovaskulární mortality na srdeční selhání u pacientů po nově vzniklých infarktech myokardu (Wu et al., 2014; Melsom et al., 1976) a u nemocných s kongestivním srdečním selháním (Diez-Quevedo et al., 2018). Mohou být

nápomocny jako adjuvantní léčba u abnormalit krevního tlaku u pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou (Fontaine, Boisvert 1982) a u všech pacientů s komorbidní anxiétou. Přes jejich kardiiovaskulární benefity je třeba mít na paměti riziko rozvoje syndromu závislosti při dlouhodobém užívání, proto by měly být využívány v léčbě úzkosti jen přechodně a krátkodobě (ne déle než 4 týdny v kuse) a v co nejnižším, ještě účinném dávkování. Z dlouhodobého hlediska je k potlačení anxiety výhodný buspiron, který není zatížen rizikem vzniku závislosti a nevykazuje nežádoucí kardiiovaskulární účinky, lékem první volby jsou SSRI antidepressiva (Piňa et al., 2018).

Psychické nežádoucí účinky kardiologických farmak

Některá kardiologická farmaka (např. digoxin, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, amiodaron, lidokain a betablokátory) mohou vykazovat jako vedlejší nežádoucí účinky změny psychických funkcí (Brown a Stoudemire et al., 1998; Anders, Kitzlerová 2006; Anders, Kitzlerová 2008). Důležité jsou i možné interakce psychofarmak s kardiologickými preparáty. Za 90 % těchto farmakokinetických interakcí jsou zodpovědné izoenzymy CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4 cytochromu P450 (CYP450) (Ko et al., 2002; Piňa et al., 2018). Izoenzym 2D6 je např. odpovědný za metabolismus mnoha betablokátorů a antiarytmik a zároveň je inhibován řadou psychofarmak jako jsou např. haloperidol, fluoxetin nebo paroxetin. Jeho inhibitorem je také amiodaron, který pak může zvýšit plazmatické koncentrace amitriptylinu, klomipraminu, desipraminu, kodeinu, fluoxetinu a risperidonu (Anders, Kitzlerová 2006; Anders, Kitzlerová 2008; Kitzlerová 2012; Kitzlerová 2021). Klinicky významné interakce mezi antidepressivy a kardiologickými léčivy jsou shrnuty v Tabulce 3.

Z důvodů možných interakcí při současném podávání psychofarmak a kardiologických léčiv je třeba pečlivě monitorovat arteriální krevní tlak, zvláště v populaci starších nemocných a zabránit ortostatické hypotenzi, která může zhoršovat srdeční ischemii. Obecně jsou preferovaná antidepressiva typu SSRI pro jejich dobrý antidepressivní a anxiolytický efekt, nízkou toxicitu a nízký interakční potenciál, a to i v kombinacích s kardiologickými farmaky (Kitzlerová 2012,2021). SSRI antidepressiva jsou vhodná i u nemocných trpících chronickým srdečním selháním, kontraindikovaná jsou TCA pro riziko vzniku hypotenze a komorových arytmií s prolongací QT intervalu (Kitzlerová 2002). Nelze doporučit inhibitory monoaminoxidázy (MAO) z důvodu četných rizikových interakcí a možného rizika rozvoje závažné arteriální hypertenze (Piňa et al., 2018).

Tabulka 3 Interakce psychofarmak a kardiologických farmak (Piňa et al., 2018)

Psychofarmaka	Kardiologická farmaka	Interakce	Mechanismus	Monitoring
Fluoxetin Fluvoxamin	Warfarin	Zvýšená antikoagulační aktivita a zvýšené riziko krvácení	Inhibiční efekt CYP2C9 zprostředkovaný metabolismem warfarinu	Symptomy krvácení
SSRI* SNRI* Vilazodon Vortioxetin	Antiagregancia* Antikoagulancia*	Zvýšená antikoagulační aktivita a zvýšené riziko krvácení	Inhibice serotoninového uptake trombocyty	Symptomy krvácení
Citalopram Escitalopram Fluoxetin Fluvoxamin Duloxetin Bupropion	Carvedilol Metoprolol Nebivolol Propranolol Timolol	Zvýšená expozice beta-blokátoru	Inhibiční efekt CYP2D6 zprostředkovaný metabolismem beta blokátoru	Srdeční frekvence; doporučeno je snížení dávky beta blokátoru
SSRI* TCA* Trazodon	Amiodaron Antiarytmika Ia třídy	Zvýšené riziko kardiotoxicity	Vliv na QT interval	QT interval; torsade de pointes
Fluvoxamin	Simvastatin	Zvýšená plazmatická koncentrace simvastatinu	Inhibiční efekt CYP3A4 zprostředkovaný metabolismem simvastatinu	Symptomy myopatie a rhabdomyolýzy
Alprazolam	Amiodaron	Zvýšená biologická dostupnost a farmakodynamické efekty alprazolamu	Inhibiční efekt CYP3A4 zprostředkovaný metabolismem alprazolamu	Zvýšená ospalost, únava nebo nauzea, zvracení nebo průjem
Mirtazapin	Warfarin	Zvýšené INR	Není známo	Symptomy krvácení
Bupropion	Digoxin	Snížená plazmatická koncentrace digoxinu	Zvýšená renální clearance digoxinu	Standardní monitorování plazmatických koncentrací
TCA*	Quinidin	Zvýšená expozice TCA a riziko kardiotoxicity	Inhibiční efekt CYP2D6 zprostředkovaný metabolismem TCA	Vyhnout se kombinaci nebo snížit dávku TCA
TCA*	Nitroglycerin	Snížení absorpce NTG	Sucho v ústech blokuje absorpci NTG	Vyhnout se kombinaci
SSRI*	Thiazidová diuretika	Riziko závažné hyponatrémie	SSRI indukovaný syndrom SIADH ve spojení s efektem thiazidu sodného	Symptomy hyponatrémie, běžné kontroly sodíku

Pozn.: NTG – nitroglycerin; SIADH – syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormon

4.6 Úzkostné poruchy a kardiovaskulární onemocnění

Úzkostné poruchy patří mezi jedny z nejčastějších komorbidit depresivní poruchy. Jejich roční prevalence v populaci činí více než 50 % (Witchen 2005; Mineka et al., 1998) a prevalence sekundární depresivní poruchy u úzkostných poruch je 33 % - 65 % (Dealy et al., 1981). V populaci kardiologicky nemocných nebyla prevalence úzkostných poruch tak detailně zkoumána jako u depresivní poruchy. Symptomy anxiety jsou přítomné u 5–10 % nemocných trpících chronickými srdečními chorobami podobně jako při akutních kardiálních příhodách (Sullivan et al., 2000). Přítomnost komorbidní úzkostné poruchy hraje významnou roli v patogenezi depresivní poruchy a kardiovaskulárních chorob. Frasure –Smith a kol., 2008 zjistili, že anxiety představovala signifikantní nezávislý rizikový faktor při opakovaných srdečních příhodách (ischemická choroba srdeční, arytmie) u pacientů po prodělaném infarktu myokardu, bez ohledu na přítomnost depresivní poruchy či závažnost srdeční choroby. Prokázána byla pozitivní korelace mezi úzkostnými poruchami a náhlou srdeční smrtí a pravděpodobnou příčinou úmrtí byly komorové arytmie (Haines et al, 1987; Kawachi et al, 1994). Prognostický dopad anxiety na rozvoj KVO je považován za méně významný než u depresivní poruchy (Denollet et al, 1998). Jednoznačná asociace mezi anxiety a vznikem infarktu myokardu nebyla prokázána (Kawachi et al, 1994).

Patofyziologické mechanismy úzkostných poruch ve vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním se předpokládají být podobné jako u depresivní poruchy. V popředí stojí snížená variabilita srdečního rytmu (Kawachi et al, 1995) a snížená senzitivita baroreflexu související s protražovaným zvýšeným tonem sympatického nervového systému, excesivní aktivací HPA osy a se zvýšenou koncentrací katecholaminů v plazmě (Watkins et al, 1999; Landry et al, 1991; Rosenman, 1985; Rozanski, Blumenthal et al., 2005). Těmito mechanismy dochází k endoteliálnímu poškození, které vede k ateroskleróze, onemocnění věnčitých tepen a akutním koronárním příhodám. Anxiety bývá též spojena s kardiovaskulárními rizikovými faktory jako jsou arteriální hypertenze a nezdravý životní styl, změnami ve stravovacích návycích, kuřáctvím, abusem alkoholu a nadužíváním benzodiazepinů a sníženou tělesnou aktivitou (Di et al., 2005; Antonogeo et al., 2012). Na rozdíl od jiných psychických poruch není úzkost spojena s nedostatečnou adherencí k léčbě (DiMatteo et al., 2000).

Animální modely prokazují význam individuální reakce na stres modulující neurobiologické mechanismy vedoucí k poškození kardiovaskulárního systému. Zvířata, která reagují na stres pasivitou (nikoliv aktivně) mají zvýšenou aktivitu HPA osy, mají aktivovány prozánětlivé geny, hypertrofii myokardu a redukovanou variabilitu srdečního rytmu (Wood 2014). Četné evidence

potvrzují, že expozice chronickým, každodenním stresorům anebo silným psychologickým traumatům zvyšují riziko vzniku a úmrtí na kardiovaskulární onemocnění (Steptoe, Kimaki 2013). Dobře zdokumentovaná je posttraumatická stresová porucha, která zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění dvojnásobně. Toto riziko je nezávislé na běžných rizikových faktorech, depresivní poruše nebo závislosti na psychoaktivních látkách (Vaccarino et al., 2013). Čtyřnásobně vyšší riziko kardiovaskulárního onemocnění bylo prokázáno u válečných veteránů s mnohaletým odstupem od prožitých válečných zážitků (Scherrer et al., 2010). U postižených posttraumatickou poruchou bylo nalezeno pozitronovou emisní tomografií zpomalení myokardiální cirkulace, u skupiny veteránů bez známého onemocnění věnčitých tepen s přítomnou posttraumatickou stresovou poruchou byla pomocí computerové tomografie zjištěna vyšší míra kalcifikace věnčitých tepen a vyšší míra ischemie myokardu v zátěžových testech (Roest et al., 2010). Psychosociální stres u jedinců trpících kardiovaskulárním onemocněním prokazatelně narušuje perfúzi myokardu (Krantz, Burg 2014). Tato psychologicky podmíněná ischemie nezpůsobuje bolest na hrudi nebo jiné typické ischemické příznaky, ale zvyšuje rekurenci kardiovaskulárních potíží a mortalitu.

Koincenci úzkostných symptomů lze nalézt i v souvislosti s rozvojem moderních léčebných metod v kardiologii. Typickým příkladem je úzkostné prožívání v souvislosti s činností implantovaných automatických defibrilátorů. Defibrilační výboj je při maligní arytmii nemocnými popisován jako nepříjemný tělesný vjem provázený obavami z dalšího výboje a při opakovaných defibrilacích se u pacientů objevují úzkostné projevy (Schulz et al., 2013). Lze však konstatovat, že doprovodná psychopatologie postupně mizí (Crow et al., 1998) a benefity ze zvýšení kvality života nemocných s implantovaným přístrojem jsou nezpochybnitelné (Newman et al., 2003).

Úzkostné symptomy v podobě palpitací mohou provázet dále např. prolaps mitrální chlopně (Dager et al., 1986 Gorman et al., 1988) či paroxysmální supraventrikulární tachykardie (PSVT) (Larson et al., 1999; Booth-Kewley et al., 1987). Studie Anderse et al., 2002; Kitzlerové, Anderse et al., 2005; Kitzlerové, Anderse et al., 2007 u nemocných trpících PSVT však toto tvrzení nepotvrdily.

Léčba úzkostných poruch je obvykle kombinací farmakoterapie s kognitivně behaviorální psychoterapií. Behaviorální intervence by se měly zaměřovat na podporu zdravého životního stylu, omezení kouření tabákových výrobků, správnou skladbu stravy a fyzickou aktivitu. Farmakoterapie využívá antidepressiva typu SSRI a přechodně i benzodiazepiny. Zcela zásadní je včasná diagnostika (Wang et al., 2005). K tomu by mohly pomoci detekční a intervenční

programy, které mohou zkrátit dobu do zahájení adekvátní léčby. Součástí prevence kardiovaskulárních onemocnění by měly být intervence zaměřené na management stresu, které v kombinaci s klasickou kardiovaskulární rehabilitací snižují riziko rekurencí kardiovaskulárních příhod a infarktu myokardu až o 50 % (Batelaan et al., 2016).

4.6.1 Hodnocení psychopatologie u pacientů s paroxysmálními supraventrikulárními tachykardiemi – vlastní výzkum s komentářem

Anders M, Kitzlerová E, Kautzner J, Buncová M, Dohnalová A.: Anxiózně-depresivní symptomatika u pacientů se supraventrikulárními tachykardiemi. Česká a slovenská psychiatrie, č.4, 2002; str. 208-213. (Příloha str.139)

Kitzlerová E, Anders M, Kautzner J, Dohnalová A. Hodnocení psychopatologie u pacientů trpících paroxysmálními supraventrikulárními tachykardiemi za rok po provedené radiofrekvenční ablaci. Česká a slovenská psychiatrie 2005; 1:15-20. (Příloha str.145)

Kitzlerová E, Anders M, Kautzner J, Dohnalová A: Evaluation of psychopathology in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. Experimental and Clinical Cardiology 2007, No 1, volume 12, pp. 42-45. (Příloha str.150)

Úvod

Paroxysmální supraventrikulární tachykardie (PSVT) zahrnují několik typů arytmií s různým mechanismem vzniku (Helton 2015; Anders et al., 2002; Kitzlerová, Anders et al., 2005, 2007). Jednou z nejčastějších PSVT je tzv. atrioventrikulární uzlová reentry tachykardie (AVNRT), jejímž podkladem je rychlé kroužení elektrického vzruchu v perinodální tkáni, což je umožněno funkční disociací vedení vzruchu atrioventrikulárním uzlem. Druhou velmi častou PSVT je tzv. atrioventrikulární reentry tachykardie (AVRT), která vzniká díky přítomnosti tzv. přídatné dráhy (vývojová odchylna, kdy myokard síní a komor je spojen snopečkem svaloviny). Důsledkem je přítomnost elektrického zkratu, kterým vzruch může obcházet jedním nebo druhým směrem atrioventrikulární uzlem. Tato skutečnost predisponuje postižené jedince ke vzniku AVRT. Hemodynamické důsledky jsou však oběma typům PSVT obdobné a zahrnují především zkrácení času diastolického plnění komor a různý stupeň poruchy synchronizace mezi síňovou a komorovou kontrakcí (Nasir et al., 2023). Výsledkem je řada symptomů, zejména palpitace, dušnost, hyperventilace, točení hlavy, pocení, bolesti na hrudi a úzkost,

připomínajících panickou poruchu. Předpokládá se, že aktuální psychický stav a případně i typ osobnosti pacienta může sám o sobě přispívat k manifestaci některých forem PSVT (Peinado et al., 2004; Lessmeier et al., 1997; Anders et al., 2002; Kitzlerová, Anders et al., 2005, 2007). Z klinického hlediska je zásadní, že obě výše jmenované formy PSVT lze téměř ve 100 % případů odstranit radiofrekvenční katetrizační ablací (RFA) s trvalým přerušením reentry okruhu. To dává možnost sledování vybraných aspektů života nemocných jako je kvalita života, výskyt somatických potíží, množství poskytnuté zdravotní péče atd. a hodnocení příp. změn psychopatologie před a po tomto zákroku (Larson et al. 1999; Anders et al., 2002; Kitzlerová, Anders et al., 2005, 2007).

Studie Anderse et al., 2002; Kitzlerové, Anderse et al., 2005; Kitzlerové, Anderse et al., 2007 vycházely z hypotézy, že ve skupině pacientů s AVNRT bude díky indukci arytmií na podkladě sympoadrenální aktivace přítomen vyšší výskyt anxiety a depresivních příznaků než ve skupině nemocných s AVRT a potřeba psychofarmakologické intervence bude v této skupině nemocných větší. V celé skupině nemocných se předpokládal vyšší výskyt anxiózně-depresivních symptomů oproti zdravé populaci, a to zejména s ohledem na přítomnost minimálně jedné somatické choroby a na případný vedlejší účinek užívané medikace (např. možnost indukce depresivních symptomů betablokátory, blokátory kalciových kanálů aj.). Adekvátní psychofarmakologická intervence by stejně jako u pacientů po akutně proběhlém infarktu myokardu mohla snížit následnou morbiditu těchto nemocných (Anders et al., 2002; Batelaan et al., 2016).

Výsledky hodnocení psychopatologie před provedením radiofrekvenční katetrizační ablace

V práci Anderse et al., z roku 2002, byl hodnocen výskyt psychopatologie ve skupině 25 pacientů (17 žen a 8 mužů), kteří byli v průběhu jednoho roku hospitalizováni na Antiarytmické jednotce kliniky kardiologie IKEM Praha s PSVT a kteří byli indikováni k plánovanému provedení RFA. Součástí předablačního vyšetřovacího protokolu bylo se souhlasem pacientů provedeno psychiatrické vyšetření jednak klinickým rozhovorem a za pomoci psychiatrických posuzovacích stupnic. Zvolená baterie testů obsahovala Hamiltonovu psychiatrickou stupnici pro posuzování deprese-HAMD (Hamilton, et al., 1967), Hamiltonovu škálu úzkosti-HAMA (Hamilton et al., 1969), Self-report symptom inventory-SCL-90 (Derogatis, et al., 1976), Zungovu sebesposuzovací stupnici deprese-použit byl SDS index, který vyjadřuje míru depresivity v rámci maximálního skóre škály (Zung 1965), Beckovu sebesposuzovací stupnici deprese-BECK (Beck, Beamesderfer, 1974).

Dle elektrofyziologických nálezů bylo ve skupině AVRT 63,6 % mužů a 36,4 % žen, ve skupině AVNRT bylo 7,1 % mužů a 92,9 % žen (Anders et al., 2002). Průměrné hodnoty administrovaných psychiatrických stupnic zaměřených na přítomnost anxiety a depresivních symptomů (HAMA, BECK, SDS) nepotvrdily přítomnost závažné depresivní symptomatiky ani v jedné ze skupin pacientů. Pouze průměrný skóre psychiatrické stupnice HAMD byl u obou skupin pacientů na hranici 8 bodů, kdy je již možné uvažovat o významu přítomných depresivních symptomů. Stupnice SCL-90 sloužila jako „inventář“ symptomů a zjištěné hodnoty tvořily vstupní data pro srovnání časového vývoje psychopatologie v dalších etapách výzkumu. Pro úplnost byl proveden i výpočet syčení jednotlivých dimenzí této škály (somatizace, obsese-kompulze, interpersonální senzitivita, deprese, úzkost, vztek – hostilita, fobie, paranoidita, psychoticismus).

Pro žádný zjišťovaný parametr se nepodařilo prokázat, že by se průměrné hodnoty statisticky významně lišily ve skupinách AVRT a AVNRT. Ve skupině pacientů trpících AVNRT byl zaznamenán vyšší výskyt somatické komorbidity než ve skupině AVRT, a to zejména u žen, které tvořily 92,9 %. Pacienti trpící PSVT jen v ojedinělých případech užívali přídatnou psychofarmakologickou medikaci a jednalo se výhradně o benzodiazepiny, nikdo z vyšetřovaných nemocných nebyl před RFA v péči ambulantního psychiatra či psychologa. Radiofrekvenční katetrizační ablace přídatné dráhy byla první volbou kardiologické léčby.

Komentář

Evidencí o vztazích arytmií k anxiózně-depresivním poruchám u jedinců bez strukturálního postižení srdce existuje velmi málo a pouze okrajově byla pozornost věnována psychopatologickému profilu zkoumaného vzorku pacientů (Larson et al., 1999). Symptomy PSVT jsou významným stresorem, vedou k aktivaci sympatického nervového systému a vyvolávají tzv. „úzkostné kognice“, které ovlivňují celkový psychopatologický obraz (Anders et al., 2002). Podobně jako v případě panické poruchy (Roy-Byrne et al., 1992) může být první záchvat PSVT spouštěcím faktorem pro rozvoj úzkostné symptomatiky.

Navzdory svým limitům pilotní data ze studie Anderse et al., 2002 byla výchozím bodem pro další výzkum a možnost srovnání psychopatologického obrazu vyšetřených pacientů s časovým odstupem od provedené radiofrekvenční katetrizační ablace, včetně zhodnocení kvality života. Mezi hlavní limity patřil malý soubor zařazených pacientů, nerovnoměrné zastoupení pohlaví v obou skupinách a velký rozptyl hodnot v použitých stupnicích, pro které není jednoznačné vysvětlení. Otázkou zůstává jejich výtěžnost v případě hodnocení specifické psychopatologie.

Dalším limitem bylo ovlivnění míry anxiety externími vlivy souvisejícími s vlastním operačním zákrokem (situační nervozita před vyšetřením, pobyt v nemocničním prostředí, instrumentální výkony a vyšetření prováděné před ablací – zapojení na kontinuální elektrokardiografický monitor, zavedení periferní kanyly a odběry krve, echokardiografie).

Výsledky hodnocení psychopatologie za rok po provedení radiofrekvenční katetrizační ablace

Studie Kitzlerové, Anderse et al., z roku 2005 a 2007 hodnotily psychopatologii za rok po provedené radiofrekvenční katetrizační ablací ve stejné skupině nemocných jako ve studii Anderse et al., 2002. Cílem bylo prověřit hypotézu, že se průměrné hodnoty 4 autoevaluačních psychiatrických škál pozitivně mění (zejména v oblastech symptomů deprese a anxiety) a případně dochází ke zlepšení kvality života. Z původních 25 nemocných do této postkatetrizační fáze hodnocení vstoupilo 16 pacientů (10 žen a 6 mužů, průměrný věk celého souboru byl $38,2 \pm 16,5$ roků; 8 pacientů AVRT, 8 AVNRT; průměrná doba trvání obtíží udaná pacienty činila $14,00 \pm 14,42$ let). Hodnoceni byli pomocí vybraných autoevaluačních testů: Zungova sebeposuzovací stupnice deprese – SDS (19,20), Beckova sebeposuzovací stupnice deprese – BECK (Beck, Beamesderfer, 1974), Self – report symptom inventory – SCL–90 (Derogatis et al., 1976), Subjective Quality of Life Analysis – SQUALA (Zannotti, Pringuey 1992).

Průměrné hodnoty administrovaných autoevaluačních psychiatrických stupnic zaměřených na přítomnost anxiety a depresivních symptomů (BECK, SDS) nepotvrdily přítomnost závažné depresivní symptomatiky a anxiety ani před RFA ani s odstupem času po ní. Na stupnici SCL – 90 se prokázalo statisticky významné ($p=0,05$) snížení hodnoty jejího transformovaného skóru PST (počet nenulových odpovědí na otázky škály), což naznačuje celkový úbytek symptomů zachycených touto škálou. V hodnotách SCL – 90 (celkový skór) a indexech GSI a PSDI před a po RFA nedošlo ke statisticky významným změnám. Kvalita života byla hodnocena pomocí dotazníku SQUALA. Statistické vyhodnocení bylo provedeno ve všech jejích položkách a zároveň i v celkovém skóru před a po RFA. V celkovém skóru dotazníku SQUALA nebyly zjištěny statisticky významné změny, kvalita života pacientů po provedené RFA se statisticky významně zlepšila pouze v položkách kvality spánku a subjektivního hodnocení vnímání krásy a umění (Kitzlerová, Anders et al., 2005).

Komentář

Studie Kitzlerové et al., 2005 a 2007 neprokázaly statisticky významné zlepšení psychopatologie (ústup depresivních symptomů a anxiety) při sledování pacientů s PSVT s časovým odstupem 12 měsíců po provedené RFA. Dle skóre administrovaných autoevaluačních škál (BECK, SDS) po RFA nebyla prokázána přítomnost depresivní symptomatiky a anxiety stejně tak jako před tímto výkonem. Přesto došlo k určitému celkovému zlepšení subjektivního stavu nemocných (dle statisticky významného snížení hodnoty transformovaného skóru PST škály SCL – 90). Statisticky významné zlepšení kvality života (dle škály SQUALA) u pacientů po provedené radiofrekvenční katetrizační ablacii nebylo neprokázáno.

Lze konstatovat, že výsledky studií Kitzlerové et al., 2005 a 2007 mohly být obecně zkráceny malým souborem probandů, což ve druhé fázi studie (po RFA) bezpochyby souviselo se zvolenou formou administrace dotazníků (zaslání poštou), ke které bylo přistoupeno z technických a časových důvodů s ohledem na minimalizaci zátěže pro pacienty již propuštěné do domácí péče. Způsob administrace v této fázi studie byl zároveň limitujícím faktorem i z hlediska výběru psychiatrických stupnic, při kterém byly využity pouze autoevaluační škály. Dle výsledků statistického vyhodnocení se zdá, že pro přesnější hodnocení psychopatologie by u většího souboru nemocných byly prospěšnější specifitější formy stupnic, které jsou však časově a technicky náročnější (vyžadují administraci přes počítač atd.). Otázkou zůstává použití dotazníku kvality života SQUALA v této skupině nemocných. Škála kvality života SF-36 se jeví v této populaci nemocných jako perspektivnější, zachycující přesněji subjektivní spokojenost pacienta (Ware et al., 1993).

Obecně, vzhledem k nedostatku evidencí o vzájemných vztazích arytmií k anxiózně-depresivním poruchám u osob bez strukturálního postižení srdce by studie Anderse et al., 2002; Kitzlerové, Anderse et al., 2005 a 2007 mohly přispět do mozaiky poznání této mezioborové problematiky.

5. Somatické zdraví u nemocných trpících schizofrenií

5.1. Úvod – novinky v patofyziologii schizofrenie

Lupták M, Michaličková D, Fišar Z, Kitzlerová E, Hroudová J. Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. World J Psychiatr 2021; 11(7): 277-296.

Schizofrenie je závažné duševní onemocnění s celoživotní prevalencí cca 1 % a vrcholem rozvoje ve dvaceti letech u mužů a zhruba o tři až čtyři roky později u žen. Etiologie je multifaktoriální, mechanismy vzniku a rozvoje nejsou přesně známy. Zřejmý je podíl genetických, navzájem propojených biologických mechanismů (neurotransmitterové, zánětlivé, endoteliální a hormonální) a rizikových faktorů vnějšího prostředí (Velligan, Rao 2023; Lupták et al., 2021). Po mnoho desítek let mají zásadní roli v patofyziologii schizofrenie dvě neurotransmitterové hypotézy, dopaminová a glutamátová (McCutcheon et al., 2020). Pozitronová emisní tomografie (PET) a jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT) umožňují in vivo kvantifikaci dopaminergních funkcí v mozku, včetně syntézy, uvolnění dopaminu a jeho dostupnost na postsynaptických dopaminergních receptorech a transportérech (Cumming et al., 2021). Je prokázáno, že vztah mezi obsazeností D2 receptorů, klinickou responzí a vedlejšími účinky není lineární. Malá responze se objevuje při 50% obsazenosti receptorů, poté responze roste, ale zároveň roste i riziko extrapyramidových nežádoucích účinků (Nordström et al., 1993; Lupták et al., 2021). Tyto nálezy byly potvrzeny i ve dvojité slepé studii s nemocnými s první epizodou schizofrenie, kde 65% obsazenost D2 receptorů byla mezníkem mezi respondéry a nonrespondéry (Kapur et al., 2000). V posledních letech se výzkum soustřeďuje na prodromální fázi schizofrenie. Je prokázáno, že syntéza dopaminu roste během akutní fáze onemocnění. Stres a další rizikové faktory ovlivňují dopaminový systém, vedou k jeho dysregulaci a přispívají k rozvoji psychotického onemocnění (Howes et al., 2015). Excitační, glutamatergní neurotransmise probíhá přes metabotropní a jonotropní glutamátové receptory. Hlavní hypotézou je dysfunkce NMDA receptorů (Lupták et al., 2021). V posledních letech probíhá výzkum vlivu ketaminu na funkce mozku u zdravých dobrovolníků a studie zaměřené na koncentrace glutamátu v mozku u nemocných s prodromálními fázemi, prvními epizodami a rozvinutými fázemi schizofrenního onemocnění (Lahti et al., 2001; Etkin 2016). Kombinace hypofunkce NMDA receptorů a dysfunkce v syntéze presynaptického dopaminu přináší vysvětlení klinických projevů schizofrenie. Předpokládá se vztah presynaptického dopaminu k pozitivním příznakům a glutamátu k negativním a kognitivním příznakům schizofrenie (Howes et al., 2015; Lupták et al., 2021).

V současné době stojí v popředí zájmu studia neurobiologie schizofrenie význam imunitního systému a imunologických procesů, resp. zánětu (Müller 2018). Evidence o imunitní etiologii schizofrenie vycházejí z genomových asociačních studií, které prokazují signifikantní asociaci mezi schizofrenií a oblastí markerů hlavního histokompatibilního komplexu na chromozomu 6 (Khandaker et al., 2015). Úlohu zánětu u schizofrenie nejlépe dokládá model „vulnerabilita-stres-zánět“. U geneticky vulnerabilních jedinců může stres indukovat epizodu psychotického onemocnění a zároveň aktivovat imunitní systém k zánětlivé odpovědi (Ermakov et al., 2022). Známy je např. fakt, že infekce matek ve druhém trimestru gravidity může vést ke zvýšené vulnerabilitě jejich potomků k rozvoji schizofrenie (Brown 2006; Allswede et al., 2020).

Mediátory zánětu v mozku jsou prozánětlivé cytokiny, mikroglie, astrocyty a buňky periferního imunitního systému (monocyty, makrofágy, T a B lymfocyty). Mikroglie představuje nejdůležitější část imunitního systému v mozku, tvoří 10-20 % všech buněk a stojí v první linii obrany v případě nemoci či poranění (Rodrigues-Neves et al., 2022). Mikroglie produkuje prozánětlivé cytokiny, které se v případě infekce uvolní a mohou ovlivňovat duševní funkce. Mikroglie vykazuje též tzv. imunitní paměť, což se projevuje zvýšenou odezvou na každý další zánětlivý podnět (Müller et al., 2015; Müller 2018). Mechanismus zodpovědný za aktivaci imunitního systému v reakci na stres a za změny chování pod vlivem produkovaných cytokinů se nazývá „kindling“. Důležitou roli ve funkci neurotransmiterových systémů u schizofrenie hrají interleukiny (např. IL 1beta a IL6). Prokazatelný je vztah mezi zvýšenými koncentracemi interleukinu 6 v dětství a zvýšeným rizikem subklinických psychotických projevů v mladém dospělosti (Wedervang-Resell, Szabo 2023). U drug naive prvních epizod schizofrenie a relapsů psychotického onemocnění je též zvýšená koncentrace IL6 a dalších prozánětlivých cytokinů jako jsou TNF alfa, IL 1beta, interferon gama, které se normalizují v období remise po léčbě antipsychotiky (Dunleavy et al., 2022). Některá data naznačují asociaci sérových koncentrací cytokinů, včetně IL6, se závažností onemocnění, trváním a antipsychotickou terapií (Khandaker et al., 2015). Glutamát, klíčový faktor v patofyziologii schizofrenie, je zapojený do cytokiny řízeného tryptofan/kynureninového metabolismu, který je mimo jiné zprostředkovaný NMDA receptory (McCutcheon et al., 2020). Kyselina kynureninová funguje jako přirozený antagonist NMDA receptorů v lidském mozku a je jedním z neuroaktivních látek v kynureninové cestě, který následně blokuje glutamátovou neurotransmisi. Prozánětlivé cytokiny zvyšují koncentraci kyseliny kynureninové (Kindler et al., 2020). Zhruba 10 % nemedikovaných nemocných v akutní fázi schizofrenie má protilátky proti NMDA receptorům, což podporuje hypotézu, že NMDA receptorový antagonismus hraje roli v patofyziologii schizofrenie (Müller et al., 2015; Müller 2018; Lupták et al., 2021).

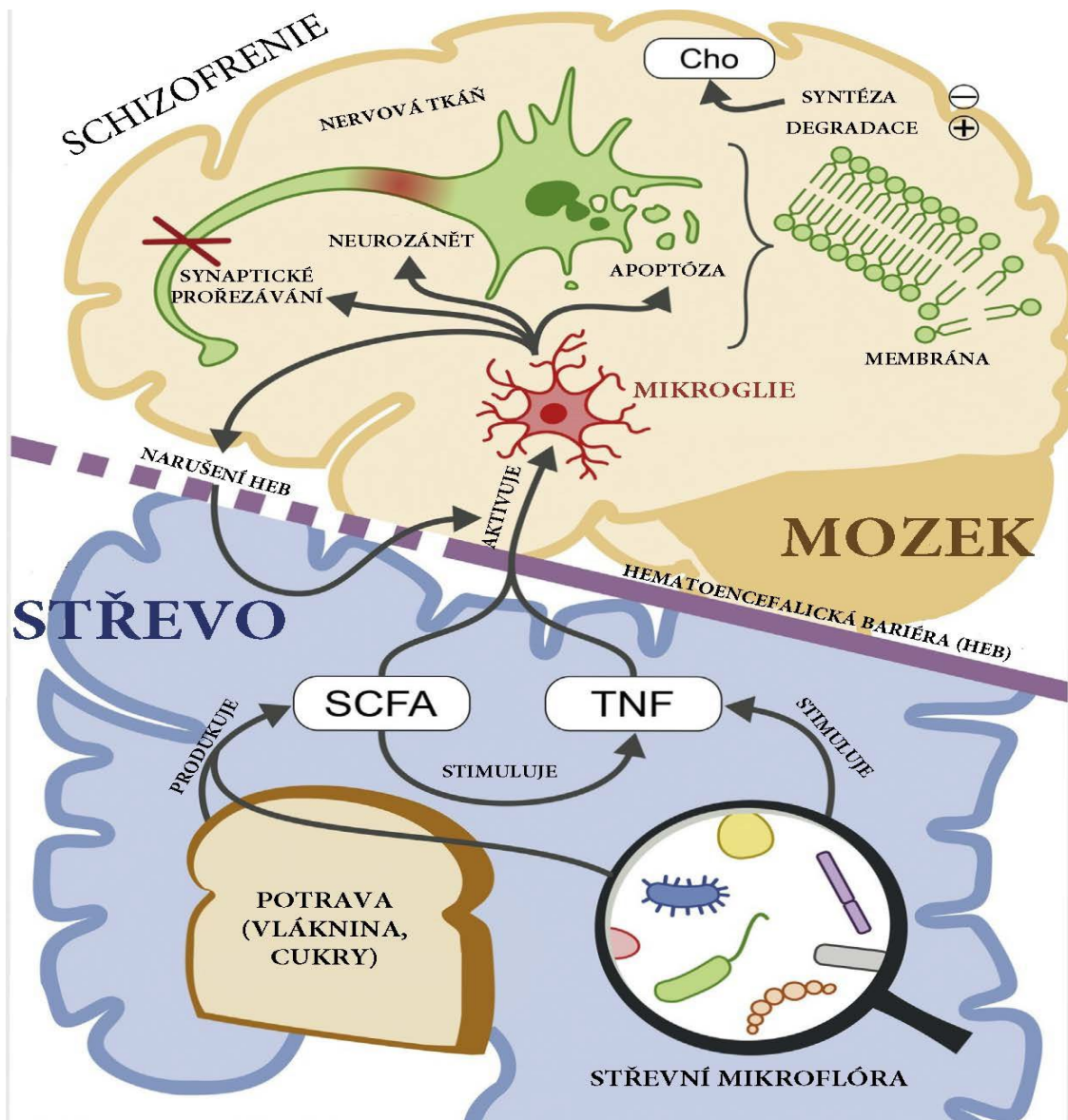
V souvislosti s patogenezí schizofrenie byly dále intenzivně zkoumány autoprotilátky v různých oblastech mozku, buněčné proteiny a dietní antigeny jako je gliadin a kasein v séru a mozkomíšním moku (Dickerson et al., 2016). Autoprotilátky proti NMDA receptorům v séru byly prokázány ve 3x vyšší koncentraci než u zdravých kontrol nejen u schizofrenie, ale i u depresivní poruchy a bipolární afektivní poruchy (Tong et al., 2019; Pearlman, Najjar 2014). Vztah mezi neurotransmitery a mediátory zánětlivé odpovědi může být reciproční, byla zaznamenána imunoregulační funkce dopaminu. Zvýšená exprese dopaminových D3 receptorů a zvýšená syntéza interferonu gama lymfocyty byla prokázána u dosud nemedikovaných nemocných trpících schizofrenií (Suridjan et al., 2013). Zcela zásadním nálezem v zobrazovacích studiích (PET) v souvislosti se zánětem, resp. elevací protizánětlivých cytokinů produkovaných mikroglíí je zmenšení objemu mozku (šedé hmoty mozkové) po první epizodě schizofrenie a zjevný je progresivní trend v dalším průběhu onemocnění (Bloomfield et al., 2015).

Imunitní systém může být modulován antioxidanty, které mohou hrát roli v prevenci rozvoje psychotického onemocnění (Yao, Keshavan 2011). Glutathion je antioxidantem, který hraje zásadní roli v myelinizaci a zrání bílé hmoty mozkové a lze ho nutričně suplementovat jeho aminokyselinovým prekurzorem N-acetylcysteinem, který má díky svým antioxidačním vlastnostem i mírný protizánětlivý efekt a podílí se na regulaci synaptického NMDA (Raffa et al., 2011). Protizánětlivý efekt a antioxidační kapacitu mají omega 3 nenasycené mastné kyseliny (Hsu et al., 2020), dalším modulátorem imunitní odpovědi jsou tzv. psychobiotika (pre/probiotika) (Vasilu 2023). Některé střevní bakterie jsou schopné produkovat neurotransmitery (GABA, acetylcholin, dopamin, noradrenalin), díky čemuž se střevní mikrobionta stává součástí klasických neurotransmiterových hypotéz schizofrenie (Dinan et al., 2015). Probiotika obsahující živé bifidobakterie a laktobacilus mohou potlačit prozánětlivé cytokiny, podpořit růst neurotrofních faktorů a snížit tak míru oxidativního stresu (Sommer et al., 2016; Frei et al., 2015; Rondanelli et al., 2017; Wu et al., 2018). Prebiotika (vláknina přítomná v některých druzích ovoce, zeleniny, ořechů) představují modulátor složení a aktivity střevní flóry a změna v jejich množství či rozmanitosti v potravě vede ke střevní dysbióze – společné patogenetické cestě k psychotickým poruchám (Davani-Davari et al., 2019; Carding et al., 2015).

V popředí zájmu odborníků stojí úloha střevní mikrobionty v membránové hypotéze schizofrenie, kdy dochází ke změnám v degradaci buněčných membrán a následnému abnormálnímu přenosu signálu (He et al., 2018), což představuje klíčové patofyziologické

propojení střevní mikrobioty s centrálním nervovým systémem (Horrobin et al., 1994; Ghomi, Rogers et al., 2016; Liu, et al., 2021; Munawar et al., 2021). Obrázek 19.

Obrázek 19 Střevní mikrobionta a membránová hypotéza schizofrenie (He et al., 2018)



Pozn.: Vlákny a sacharidy v potravě mohou být fermentovány střevní mikroflórou za vzniku mastných kyselin s krátkým řetězcem, které jsou schopné přestoupit hematoencefalickou bariéru, vstoupit do mozku s aktivovaným TNF a aktivovat mikroglie. Aktivace mikroglie v mozku může narušit membránový metabolismus v mozkových buňkách, které spouští membránovou hypotézu schizofrenie (prostřednictvím synaptického prořezávání, apoptózy, neurozánětu a narušením hematoencefalické bariéry), dochází ke zvýšení koncentrací cholinu a k rozvoji schizofrenie. Tato patofyziologická cesta může být posílena zvýšenou permeabilitou hematoencefalické bariéry.

Zkratky: SCFAs: mastné kyseliny s krátkým řetězem; TNF: tumor nekrosis faktor; HEB: hematoencefalická bariéra; Cho: cholin.

Nezdravé dietní návyky, především konzumace vysoce nasycených tuků, potravin s vysokým obsahem sacharózy, fruktózy získané z kukuřice a syčené nápoje se považují za časné nebo pozdní environmentální faktory, které jsou přímo spojeny s chronickým nízkoaktivním systémovým zánětem, obezitou a prozánětlivou imunitní odpovědí, narušením mozkové homeostázy cestou střevní dysmikrobie a dalšími závažnými imunitními změnami jako je aktivace mikrogliie a produkce zánětlivých cytokinů (Marrone, Coccorello, 2020; Munawar et al., 2021). Nutriční edukace spolu se specifickým výživovým poradenstvím vede k prokazatelně pozitivním efektu na dieteticko-nutriční profil nemocných a implementace těchto strategií do terapie psychotických onemocnění pak může představovat adjuvantní formu terapie s pozitivním vlivem na zdravý životní styl a tělesné zdraví takto duševně nemocných (Sevillano-Jiménez et al., 2022).

Imunitní systém je prokazatelně modulován antipsychotiky (Romeo et al., 2018; Lupták et al., 2021). Zřetelně to dokládá studie Haringa et al., z roku 2015 u prvních epizod schizofrenního onemocnění, kdy byly signifikantně elevovány cytokiny z interleukinové rodiny, interferon-gamma, tumor nekrosis faktor alfa a vaskulární endoteliální růstové faktory u pacientů trpících psychotickým onemocněním před nasazením antipsychotické medikace a podílely se na rozvoji onemocnění a dále byly hodnoceny po sedmi měsících jejich užívání. Po sedmi měsících léčby antipsychotika statisticky signifikantně snížila koncentrace cytokinů, zejména IL2, IL4, včetně endoteliálního růstového faktoru, vedla k ústupu psychotické symptomatiky, ale zároveň vedla ke statisticky významnému zvýšení BMI u pacientů s první epizodou psychózy (Haring et al., 2015). Elevace cytokinů z interleukinové rodiny byly nalezeny podobně i u pacientů s chronickými formami psychóz ve fázích relapsu i ve fázích remise (Momtazmanesh et al., 2019).

Výzvou do budoucnosti je vývoj farmak, která by mohla ovlivňovat imunitní systém, imunoterapie autoprotilátkami a stratifikace nemocných podle jejich imunitního fenotypu (Khandaker et al., 2015; Lupták et al., 2021). Již dlouhodobě známá asociace mezi vysokými koncentracemi IL-6 a následným rizikem rozvoje psychózy, depresivní poruchy, kardiovaskulárního onemocnění a diabetu 2. typu je příslibem, že modulace imunitního systému může snížit riziko vzniku a rozvoje některých chronických somatických onemocnění v dospělosti. Perspektivní možností centrální modulace imunitního systému by mohla být stimulace specifických oblastí mozku zapojených do systému odměn (neuronů ventrální

tegmentální oblasti středního mozku) stimulačními metodami, např. repetitivní transkraniální magnetickou stimulací, což by mohlo přinést pozitivní léčebné výsledky u řady tělesných onemocnění např. onkologických, autoimunitních aj. (Kwon 2023).

5.2. Léčba schizofrenie

Farmakologická léčba

Základem léčby schizofrenie, resp. psychóz, je farmakoterapie antipsychotiky. Antipsychotika ovlivňují koncentrace některých neurotransmiterů (dopaminu, serotoninu aj.) v mozku, které jsou díky probíhajícímu onemocnění narušeny, zajišťují jejich rovnováhu a tím odstraňují nebo alespoň zmírňují příznaky onemocnění (Boland et al., 2022). Starší preparáty tzv. typická antipsychotika jsou velmi dobře účinná na pozitivní příznaky v akutní i udržovací fázi léčby, nicméně neovlivňují příznaky negativní a kognitivní, které jsou významněji asociovány s narušením funkčních schopností. Vedlejší nežádoucí účinky jako přírůstek tělesné hmotnosti, extrapyramidové pohybové nežádoucí účinky (ztuhlost, přešlapování, syndrom neklidných nohou aj.) a sedace jsou nejčastějšími důvody nedostatečné adherence k léčbě (Leucht et al., 2012). Kromě toho řada nemocných vykazuje nedostatečnou či žádnou responzi na léčbu. Responze je striktně individuální, často idiosynkratická a velmi obtížně predikovatelná (Meltzer 2013).

Nová, tzv. atypická antipsychotika druhé generace (AP2G) jsou aktuálně lékem volby u psychotických onemocnění. Jsou dobře snášena, nemají extrapyramidové nežádoucí účinky, mají velmi dobrou efektivitu na pozitivní, negativní i kognitivní příznaky onemocnění, jsou ale zatíženy vyšším rizikem kardiometabolických nežádoucích účinků (Tandon et al., 2020). Pokud se tyto nežádoucí účinky objeví (např. metabolické) jsou řešitelné bez negativního dopadu na kvalitu života nemocných a benefity z jejich užívání převažují nad nevýhodami. Často je dostatečná např. úprava životního stylu (Leucht et al., 2013). V současné době se při dělení antipsychotik zohledňuje více heterogenita celé skupiny těchto farmak a jejich receptorový profil a od dělení na léky 1. a 2. generace se ustupuje (Zhou et al., 2022).

Základem úspěšné léčby psychóz je prevence relapsu onemocnění, jejíž podstatou je dlouhodobé užívání nastavené medikace. Při dlouhodobé udržovací léčbě je důležitým parametrem bezpečnost a snášenlivost terapie. Jednotlivá antipsychotika se mezi sebou liší v profilu nežádoucích účinků, které je třeba pečlivě sledovat hned od počátku léčby a případně léčbu upravit tak, aby se zabránilo rozvoji somatických komorbidit (Leucht et al., 2013). Antipsychotika nevyvolávají závislost ani nemění osobnost, jak se často mylně nemocní

domnívají. Důležité je též sledovat „signály“ návratu nemoci (tzv. časné varovné příznaky) a léčbu zahájit optimálně již ve stádiu počátečních příznaků (McGorry, Killackey et al., 2008). Včasná léčba je důležitá nejen pro dosažení brzké remise a zabránění dalším relapsům, ale i pro celkovou prognózu nemocných a kvalitu jejich života. K dosažení dlouhodobé remise je třeba v užívání léků pokračovat i po odeznění akutních příznaků, za kritické období se považuje 2-5 let po stanovení diagnózy psychotické poruchy (Kahn et al., 2008). V tomto období by se bezpodmínečně měla užívat vhodná antipsychotická medikace s minimálními riziky pro relaps onemocnění a měly by být zavedeny další intervence směřující k podpoře životního stylu a sociální a funkční úzdravě. Evidence dokládají, že s každou druhou a další epizodou psychotického onemocnění by antipsychotická medikace měla být trvalou, celoživotní součástí života nemocných (McGorry, Killackey et al., 2008; McGorry, Yung et al., 2008). Obecně platí, čím déle se léky užívají, tím je riziko relapsu onemocnění nižší. Každý relaps přináší větší komplikace, závažnější průběh, delší dobu hospitalizace a více tzv. reziduálních příznaků, které přecházejí do chronického stádia a mohou vést k závažným sociálním, pracovním dopadům až k invaliditě (Wei et al., 2022). K zajištění dlouhodobé udržovací léčby psychóz se jako velmi vhodná nabízejí tzv. dlouhodobě působící injekční antipsychotika, která se aplikují v pravidelných několika týdenních intervalech do hýžděového či pažního svalu, ze kterého se účinná látka velmi pomalu a plynule uvolňuje do krevního řečiště. Tím je zajištěna dlouhodobá a stabilní koncentrace léčiva v těle nemocného, což je zásadní faktor při prevenci relapsu onemocnění a důležitý faktor přispívající ke zlepšení kvality života nemocných trpících schizofrenií (Kim et al., 2020). V současné době jsou v udržovací léčbě schizofrenie preferovaná atypická dlouhodobě působící injekční antipsychotika před klasickými, staršími dlouhodobě působícími injekčními preparáty (Jann et al., 2018).

Nefarmakologické přístupy v léčbě psychotických onemocnění

I když základním pilířem léčby psychóz je léčba antipsychotiky, komplexní léčba zahrnuje psychosociální podporu nemocných. Návaznost na psychologické a sociální služby po propuštění nemocných z hospitalizace se daří díky multidisciplinárním týmům v psychiatrických nemocnicích a centrech duševního zdraví (van Os, Kapur 2009; Liberman et al., 2001). Zásadním nefarmakologickým přístupem v léčbě psychotických onemocnění je tzv. psychoedukace a zapojení rodin a rodinných edukací do léčebného procesu (Bighelli et al., 2021; Rodolico et al., 2022). Obecným cílem psychoedukace je poskytnutí komplexních informací o onemocnění, užívané medikaci, jejich formách a nežádoucích účincích a opatřeních

zaměřených na prevenci relapsu a tělesné zdraví nemocných (zásady zdravého životního stylu, vhodná životospráva, denní řád). U některých nemocných, zejména s delším průběhem onemocnění, je důležitý nácvik, resp. rehabilitace kognitivních funkcí a sociální podpora se zapojením do společnosti a nalezením vhodné formy pracovního uplatnění (Xia et al., 2011). S ohledem na trendy v reformě zdravotní péče o duševně nemocné ve smyslu deinstitucionalizace a důrazem na komunitní péči se nezanedbatelná část péče přesouvá na blízké nemocných a to i proto, že většina nemocných bývá po zaléčení akutního stavu oslabená ve svých kognitivních a funkčních schopnostech (Sales 2003; McFarlane et al., 2016). Nároky na rodinné příslušníky jsou u nemocných s psychózami značné, vlastní symptomy nemoci jsou stresující jak pro pacienty, tak pro příbuzné (Ostman 2004; Budiono et al., 2021; Rodolico et al., 2022). Negativní příznaky ve srovnání s pozitivními zasahují ve větší míře do života blízkých osob a představují tak pro ně větší zátěž (Provencher, Mueser, 1997). Dalším faktorem, který přispívá k psychické zátěži příbuzných, je nespolupráce pacienta při léčbě. Pokud se příbuzným pacientů dostane podpory od profesionálů a zaujmají-li aktivní přístup, pak se jejich psychická zátěž významně snižuje (Reinhard, 1994; Magliano et al., 1998; Rummel-Kluge, Kissling 2008; McFarlane et al., 2016). Zcela zásadní je poskytnutí dostatku informací o nemoci prostřednictvím rodinných psychoedukačních programů, které prokazatelně významně snižují frekvenci relapsů a rehospitalizací během dvou i víceletého sledování, vedou ke zvýšení zaměstnanosti, zlepšení sociální adaptace, snížení nákladů na péči, zmírnění zátěže příbuzných, zlepšení kvality života a snížení konzumace zdravotnické péče (Mueser et al., 2003; Lincoln et al., 2007; Bauml et al. 2007; Budiono et al., 2021; Rodolico et al., 2022). Primárním cílem rodinných intervencí je ale především zajistit pro pacienty bezpečné, podpůrné a přiměřeně stimulující prostředí.

5.3. Tělesné zdraví a životní styl u pacientů se schizofrenií

Kitzlerová E: Psychotická onemocnění a životní styl. In Raboch et al. Duševní zdraví a životní styl. Psychiatrie životním stylem. Mladá fronta 2019. Str. 154-163. ISBN 978-80-204-5501-7.

Životní styl a tělesné zdraví nemocných trpících duševními chorobami je obecně méně zdravější než u osob bez duševních poruch a riziko předčasné mortality je u nich téměř třikrát vyšší (Scheewe et al., 2019). Délka jejich života se zkracuje o 7-20 let oproti běžné populaci a nejčastějšími příčinami úmrtí jsou, kromě suicidií, kardiovaskulární choroby (Kilbourne et al., 2009; Robinson 2016; Liu et al., 2017; Tiihonen et al., 2009; Goldfarb, et al., 2022).

Výskyt kardiovaskulárních chorob je u pacientů se schizofrenií 2-3x vyšší než ve zdravé populaci. Nemocní trpící schizofrenií mají vyšší prevalenci kardiovaskulárních rizikových faktorů a dalších komorbidit jako jsou kouření (kouří 75-92% pacientů, tj. 2,5x více než jedinců bez duševního onemocnění), abusus psychoaktivních látek, nadváha až obezita (42% nemocných se schizofrenií oproti 27% v běžné populaci), vysoká konzumace alkoholu, nevhodné stravovací návyky, nedostatek fyzické aktivity, diabetes mellitus, dyslipidémie a arteriální hypertenze, na kterých mají částečně svůj podíl i vedlejší účinky antipsychotické medikace (Hert et al., 2009; Fan et al. 2013; Correll et al., 2017; Kitzlerová 2019; Momen et al., 2020). Obrázek 20.

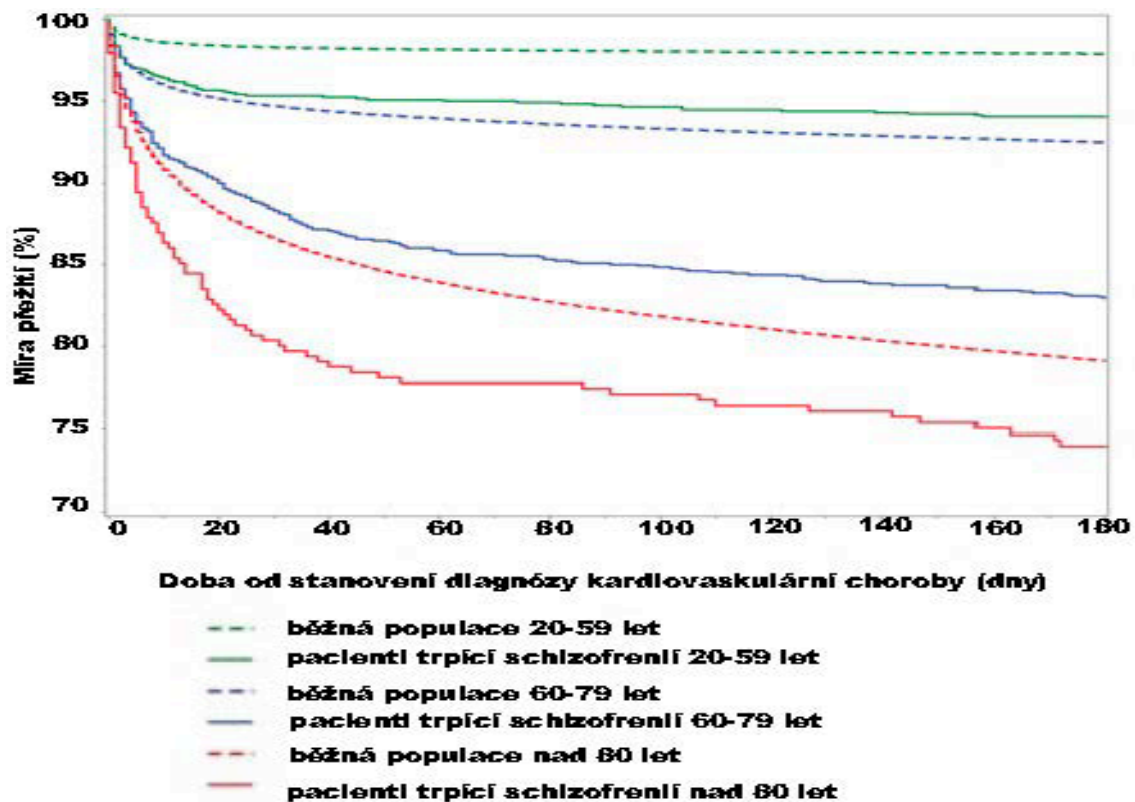
Mezi důvody nezdravého životního stylu u pacientů dlouhodobě trpících schizofrenií patří negativní příznaky schizofrenie především apatie, nedostatek iniciativy, pasivita, sociální stažení a nedostatečný náhled, ale často i neblahá sociální situace s nedostatkem finančních prostředků, která předurčuje nemocné ke konzumaci levných a nezdravých potravin (Liu et al., 2017; Vancampfort et al., 2019; Kitzlerová 2019). Současné metaanalýzy prokazují u nemocných trpících schizofrenií horší kardiopulmonální kondici a zvýšené kardiometabolické riziko ve srovnání se zdravou populací (Scheewe et al., 2019). Tito nemocní jsou obecně méně aktivní a mají výrazně méně pohybové aktivity během dne, komplikujícím faktorem mohou být i dlouhodobé hospitalizace, které nemocné vyřazují z běžných aktivit a přirozené fyzické zátěže (Stubbs et al., 2016; Bueno-Antequera et al., 2018). Kardiopulmonální kondice by měla být primárním cílem zájmu při řešení kardiometabolického rizika nemocných trpících schizofrenií. Intervence vedoucí k její podpoře účinně ovlivňují negativní symptomy schizofrenie a zároveň BMI, a tak ovlivňují současně psychické i fyzické zdraví nemocných se schizofrenií. Evidence o významu pohybové aktivity u nemocných se závažnými duševními chorobami (SMI) včetně schizofrenie shrnuje meta-review European Psychiatric Association (EPA) z roku 2018 (Stubbs et al., 2018). Pohybová aktivita by měla být součástí komplexní léčby schizofrenie, prokazatelně zlepšuje průběh onemocnění a kvalitu života nemocných, její efekt na kognitivní funkce je srovnatelný s jinými psychologickými metodami např. kognitivní remediací (Stubbs et al., 2018).

Obrázek 20 Příčiny zvýšené somatické morbidity u schizofrenie (volně dle Liu et al., 2017)



Ačkoliv existují evidence o tom, že psychotická onemocnění mají 2-3x vyšší riziko kardiovaskulární mortality než je tomu v běžné populaci (Crump, Winkleby et al., 2013), není dostatek informací o tom, v jakém věku se předčasná úmrtí vyskytují nejčastěji a nejsou známa ani fakta o vlivu jednotlivých typů kardiovaskulárních chorob ve vztahu k mortalitě. Tyto informace by bezpochyby přispěly ke správnému, resp. včasnému zahájení péče o somatické zdraví u nemocných trpících schizofrenií. Studie Westmana et al., z roku 2018 analyzovala data z národního švédského registru u 10 631 817 švédských rezidentů během 24 let, z toho bylo 46 911 pacientů s diagnózou schizofrenie, u kterých byla získána data o mortalitě ve všech věkových skupinách, příčinách úmrtí na sledované KV choroby, hospitalizacích aj. Bylo prokázáno, že vedoucí příčinou úmrtí u těchto nemocných se schizofrenií byly kardiovaskulární choroby (více než suicidia) bez ohledu na jejich typ a to ve všech věkových kategoriích a průměrný věk úmrtí byl 70,5 let ve srovnání s běžnou populací bez duševních onemocnění 80,7 let. Četnost hospitalizací z důvodu kardiologických onemocnění byla nižší u nemocných se schizofrenií než u osob bez duševních onemocnění. Ve všech věkových skupinách nemocných se schizofrenií byla délka přežití po přijetí k první hospitalizaci z důvodu KV chorob signifikantně kratší než v běžné populaci bez duševních chorob. Graf. 2.

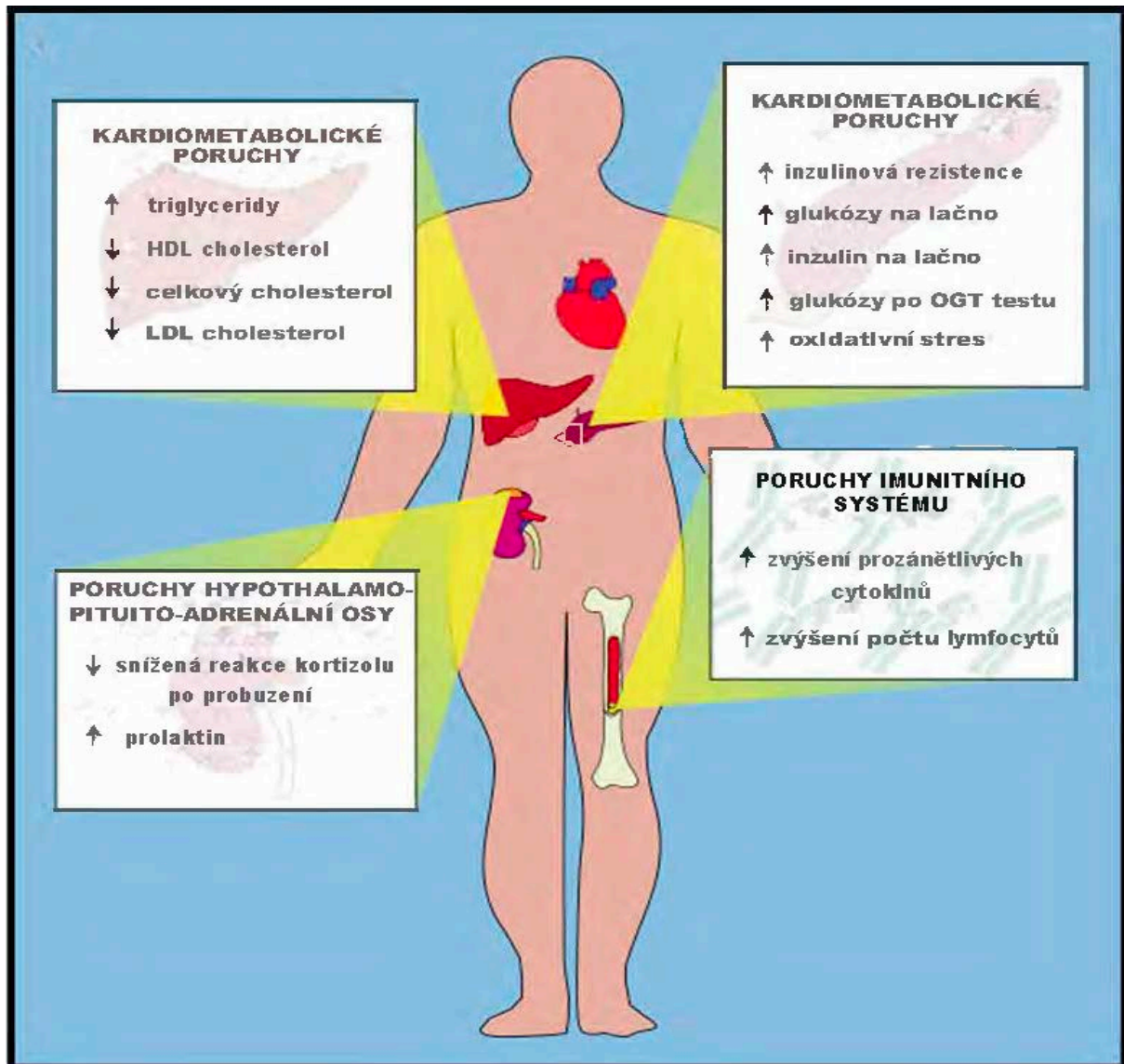
Graf 2 Zvýšená kardiovaskulární mortalita u nemocných trpících schizofrenií (Westman et al., 2018)



Patofyziologické mechanismy kardiovaskulárního zdraví a psychotických onemocnění jsou v určitých aspektech společné a řadí se mezi ně dysregulace hypothalamo-pituito-adrenální (HPA) osy, mitochondriální dysfunkce, aktivace imunitního systému se změnami exprese cytokinů (tzv. nízkoaktivní chronický systémový zánět), neurozánět, oxidativní a nitrosativní stres, podobně jako genetické a epigenetické faktory (Correll et al., 2017; Rozanski et al., 1999; 2005; Pillinger et al., 2019; Kitzlerová 2019). Genetické studie poukazují na pleiotropii (sdílené genetické riziko) pro psychotické poruchy a KV choroby, dyslipidémii, DM 2. typu a autoimunitní choroby, což podporuje abnormality v glukózovém metabolismu a inzulínových signálních cestách u dosud nemedikovaných nemocných se schizofrenií (Dieset et al., 2016). Dnes se za nejvýznamnější mechanismus propojení duševního a tělesného zdraví u psychóz považují zásahy do imunitního systému v různých věkových obdobích (dětství, dospívání). Zvyšuje se imunitní reaktivita, každá epizoda schizofrenie je doprovázena novou neurozánětlivou aktivací s prostupem cytokinů do mozku a vlivem na neurotransmisi prostřednictvím enzymů, které se uplatňují v jejich metabolismu (Fourrier et al., 2019). To vše vede k dalšímu zhoršování kognitivních funkcí a k degradaci mozkových struktur prokazatelné pomocí zobrazovacích metod. Tito nemocní mají 2,9x vyšší riziko vzniku onemocnění demencí

a schizofrenie se pak označuje jako tzv. syndrom zrychleného stárnutí mozku (Bloomfield et al., 2015; Aheam et al., 2020; Hagi et al., 2021).

Obrázek 21 Multisystémové patofyziologické změny u prvních epizod schizofrenie (volně dle Pillinger et al., 2019)



Pozn.: Diabetes mellitus 2 může být důsledkem dysfunkčního metabolismu při imunitních, endokrinních a mitochondriálních změnách charakteristických pro schizofrenii. Nízkoaktivní chronický systémový zánět a stres alterují integritu CNS, zvyšují permeabilitu hematoencefalické bariéry pro průnik antineuronálních protilátek do mozku.

Abychom předešli rozvoji kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií je vhodné se zaměřit na jejich životní styl. Jelikož kardiopulmonální kondice (resp. vitální kapacita plic) pozitivně koreluje s výsledky léčby schizofrenie doporučuje se do léčebného plánu nemocných se schizofrenií implementovat především edukace a intervence vedoucí ke zvýšení kardiopulmonální kondice, a to v souladu s doporučeními odborníků (Melkerson et al., 2004;

Rimes et al., 2015; Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes 2004). Aerobní fyzická aktivita (minimálně 150minutový trénink střední intenzity nebo 75minutový intenzivní trénink týdně) dokáže prokazatelně zlepšit celkový kognitivní výkon, zvětšit objem šedé i bílé hmoty mozku a zvýšit neuroplasticitu díky nárůstu neurotrofních faktorů (Hagi et al., 2021; Falkai et al., 2021). Vhodná je středomořská strava s vysokým obsahem omega 3 nenasycených mastných kyselin, dostatek sociálních kontaktů, redukce stresu, kvalitní spánek, podpora nekuřáctví. Velmi pečlivě by měly být sledovány modifikovatelné kardiovaskulární (KV) rizikové faktory, zejména androidní obezita, jejichž včasné ovlivnění může významně snížit rozvoj dalších kardiometabolických komplikací a zabránit poklesu kognitivních funkcí (Hert et al., 2009; Kitzlerová 2019) (Tabulka 4).

Tabulka 4 Prevalence a relativní riziko (RR) modifikovatelných KV rizikových faktorů u nemocných trpících schizofrenií ve srovnání s běžnou populací (volně dle studie Hert et al., 2009; Kitzlerová 2019)

Modifikovatelné KV rizikové faktory	Schizofrenie	
	Prevalence (%)	Relativní riziko (RR)
Obezita	45–55%	RR: 1.5–2
Kouření	50–80%	RR: 2–3
Diabetes mellitus II	10–15%	RR: 2
Hypertenze	19–58%	RR: 2–3
Dyslipidémie	25–69%	RR: 5
Metabolický syndrom	37–63%	RR: 2–3

5.4. Tělesné zdraví a antipsychotika

Kitzlerová E: *Psychotická onemocnění a životní styl. In Raboch et al. Duševní zdraví a životní styl. Psychiatrie životním stylem. Mladá fronta 2019. Str. 154-163. ISBN 978-80-204-5501-7.*

Z hlediska kardiometabolického rizika a chronického nízkoaktivního systémového zánětu (jednoho z nejvýznamnějších patofyziologických mechanismů v etiologii schizofrenie) je při léčbě schizofrenie zcela zásadní správná volba antipsychotické farmakoterapie (Kitzlerová 2019). Nutné je zohlednit profil nežádoucích účinků antipsychotik, především s ohledem na jejich obezitogenní potenciál (Menza et al., 2004). V popředí zájmu odborníků stojí oblast

poruch metabolismu u atypických antipsychotik druhé generace (AP2G), kdy stále nejsou známy všechny souvislosti a jednoznačný mechanismus vzniku těchto nežádoucích účinků (Melkerson et al., 2004; Vancampfort et al., 2019). Přírůstek tělesné hmotnosti jako vedlejší účinek antipsychotické medikace během akutní a udržovací léčby schizofrenie byl zaznamenán u 15-72 % pacientů, jeho výskyt je striktně individuální a nelze ho dopředu předvídat (Haddad 2005; Kitzlerová 2019). Po zahájení léčby schizofrenie dochází u pacientů často ke zvýšení tělesné hmotnosti průměrně o 10 kg (Allison, Casey 2001). Přesto ale existují rizikové faktory predikující váhový přírůstek a jejich včasné rozpoznání by mělo být zásadní při rozhodování o výběru vhodného antipsychotika (De Hert et al., 2009; Kitzlerová 2019) (Tabulka 5).

Tabulka 5 Rizikové faktory predikující váhový přírůstek (volně dle studie Hert et al., 2009; Kitzlerová 2019)

Klinické	Demografické
Medikace antipsychotiky	Mladší věk
První epizoda psychózy	Nižší vstupní BMI
Nemocní, kteří přibírají na váze v prvních týdnech léčby	Ženy častěji než muži
Jedinci se zvýšenou chutí k jídlu	Obezita v osobní a rodinné anamnéze
	Sklony k přejídání se při stresu
	Abusus kanabisu

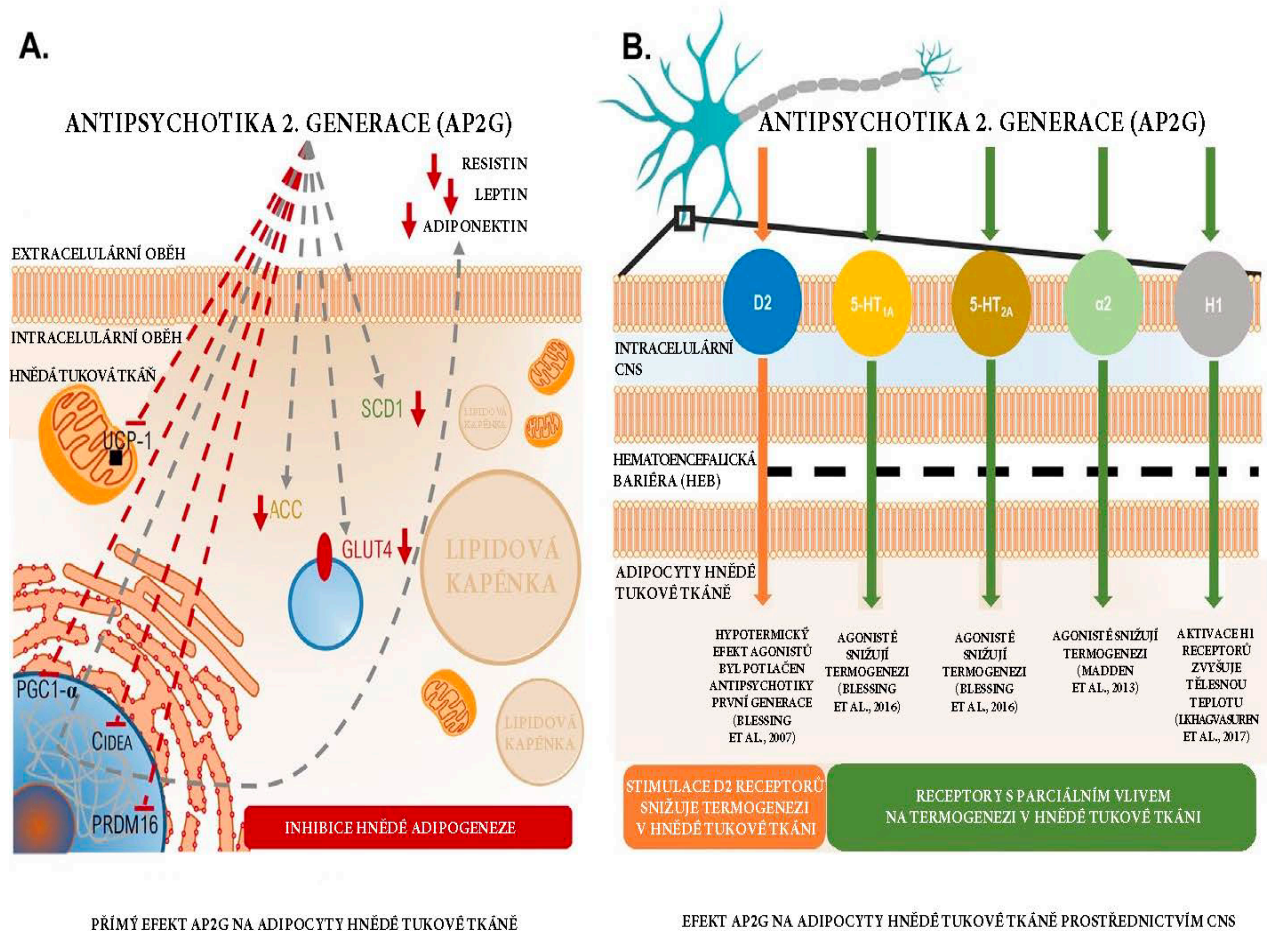
Za hlavní mechanismus přírůstku tělesné hmotnosti se považuje zvýšená chuť k jídlu se zvýšením energetického příjmu. Antipsychotika interagují s různými receptory modulujícími chuť k jídlu a tělesnou hmotnost, např. H1, 5HT2C, beta 3 a alfa 1 adrenergní receptory (De Hert et al., 2009; Tighe, Dinan 2005; Wirshing et al., 1999; Kitzlerová 2019), genetická predispozice určuje klinickou závažnost váhového přírůstku. Řada studií u závažných duševních onemocnění, včetně schizofrenie, však dokládá, že obezita, metabolické změny v inzulin senzitivních tkáních (s výskytem diabetu mellitu 2. typu) a změny v lipidovém metabolismu jsou přítomny i u tzv. drug naive pacientů, tedy ještě před zahájením antipsychotické léčby u prvních atak schizofrenie, což by naznačovalo možnost sdílené genetické predispozice pro tato onemocnění, evidence ale nejsou dostatečně průkazné

(Venkatasubramanian et al., 2007; Vancampfort et al., 2013, 2016; Perry et al., 2016; Pillinger et al., 2017; Fleischhacker et al., 2013; Polcwiartek et al., 2017; Li et al., 2018).

Antipsychotika AP2G vykazují přímý vliv na tukovou tkáň na úrovni adipocytů (Sarsenbayeva et al., 2019; Ferreira et al., 2020). Tuková tkáň představuje vysoce specializovaný orgán regulující energetickou homeostázu a metabolismus a zahrnuje tři základní třídy adipocytů, které se liší svým vývojovým původem, morfologií, zastoupením mitochondrií a genovou expresí. Bílá tuková tkáň jako zásobárna přebytečné energie ve formě triglyceridů se skládá z adipocytů s velkou lipidovou kapkou, málo mitochondriemi, představuje 5-50% celkové tělesné hmotnosti a je tukovou ochranou orgánů jako jsou játra a svaly. Hnědá tuková tkáň je lokalizovaná především v podkožních interkapsulárních oblastech a je charakterizovaná přítomností malých multiokulárních adipocytů. Dříve se předpokládalo, že hnědá tuková tkáň existuje jen u novorozenců, ale v současné době je prokázáno, že existuje i u dospělých a její funkce se intenzivně zkoumají. Nově objevená béžová tuková tkáň je přítomna v podkožních tukových depotech a v omezeném množství v bílém viscerálním tuku a její adipocyty jsou podobné adipocytům hnědé tukové tkáně. Hlavní funkcí béžových adipocytů je ochrana proti zvýšení bílé tukové tkáně v těle vyvolané stravou s vysokým obsahem tuku, čímž se spolu s hnědou tukovou tkání stávají do budoucna slibnou cestou k léčbě obezity. Tuková tkáň jako endokrinní orgán je zapojena do zánětlivých procesů sekrecí velkého množství aktivních peptidů zahrnujících cytokiny a adipokiny jako je leptin a adiponektin. Tyto peptidy mají vliv na modulaci lipidového a glukózového metabolismu a energetickou rovnováhu, prozánětlivé cytokiny vyvolávají chronický nízkoaktivní systémový zánět spojený s obezitou, metabolické komplikace, inzulinovou rezistenci a rozvoj diabetu mellitu 2. typu (Sarsenbayeva et al., 2021).

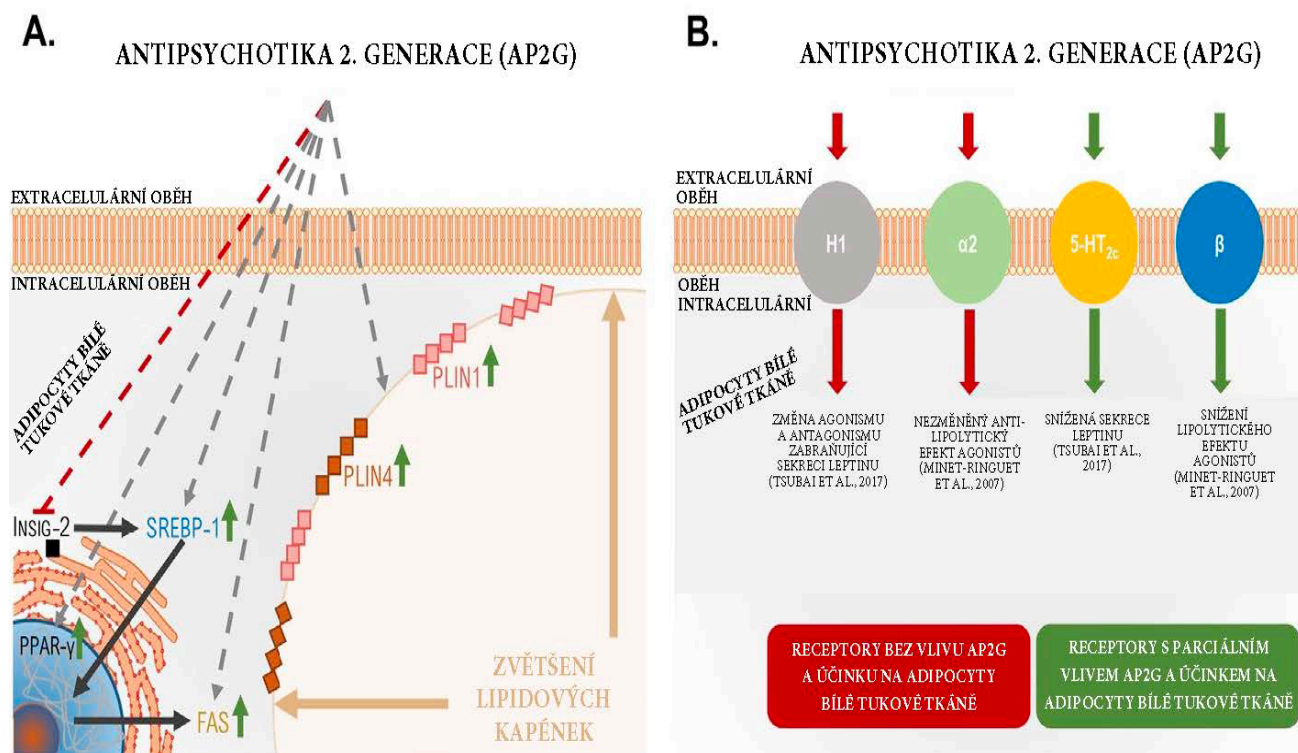
Na molekulární úrovni zasahují AP2G prostřednictvím specifických lipidových proteinů (transkripčních faktorů) do diferenciací bílých preadipocytů na zralé adipocyty, vedou ke zvětšení lipidových kapének, zvyšují lipidogenezi a vedou ke změnám v ukládání lipidů v adipocytech. V hnědých adipocytech zasahují na úrovni lipidových a termogenních proteinů, blokují hnědou adipogenezi a tak ovlivňují homeostázu modulací termogeneze (Ferreira et al., 2020). Obrázek 22, 23.

Obrázek 22 Vliv AP2G na adipogenezi a termogenní funkce hnědé tukové tkáně (Ferreira et al., 2020)



Pozn.: A. Schéma molekulárně buněčných účinků AP2G v adipocytech hnědé tukové tkáně, především jejich účinky v lipidových a termogenních proteinech s následnou inhibicí hnědé adipogeneze. B. Přehled receptorů v CNS, přes které AP2G ovlivňují hnědou tukovou tkáň. UCP-1 - uncoupling protein-1; SCD1, stearyl-CoA desaturáza-1; GLUT4, glukózový transporter-4; ACC, acetyl-CoA carboxyláza; PGC-1 α , peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha; CIDE-A – Cell death activator; gen PRDM16 – koregulátor transkripcie v hnědých adipocytech.

Obrázek 23 Vliv AP2G na bílou tukovou tkáň (Ferreira et al., 2020)



Pozn.: A. Schéma molekulárních účinků AP2G v adipocytech bílé tukové tkáně zaměřené na lipidové proteiny a zvětšení lipidových kapiček. B. Přehled receptorů v CNS, přes které AP2G ovlivňují bílou tukovou tkáň. SREBP-sterol regulatory element-binding protein; PLIN – ge kódující protein perilipin (lipid droplet-associated protein); FAS receptor; PPAR – γ peroxisome proliferator- activated receptor gamma; INSIG-2- Insulin induced gene 2.

AP2G narušují glukózovou homeostázu nezávisle na tělesné hmotnosti a změnách v lipidovém metabolismu v důsledku přímých molekulárních změn v inzulin senzitivních tkáních jako jsou játra (Han et al., 2016) a kosterní svaly (Kim et al., 2010). Antagonismus 5HT1 a 5HT2A receptorů a inhibice glykogen fosforylázy v játrech snižují syntézu glykogenu a zároveň stimuluji glukoneogenezi. Snižením uptake glukózy kosterními svaly ovlivňují transport

glukózy, syntézu glykogenu, zvyšují glykémii a následně indukují inzulinovou rezistenci. AP2G mají dále přímý vliv na sekreci inzulinu beta buňkami a na sekreci glukagonu alfa buňkami pankreatu (Farino et al., 2020). Komplexita působení AP2G na sekreci inzulinu je založena především na jejich receptorovém antagonismu. Antagonismus D2 a 5HT2C receptorů zvyšuje sekreci inzulinu, antagonismus M3 a 5HT2A receptorů tento efekt naopak inhibuje a sekreci snižuje. Rozvoj inzulinové rezistence a přímý vliv na beta buňky pankreatu vysvětlují diabetogenní vliv AP2G (Grajales et al., 2019; Stahl 2021).

Užívání antipsychotik je sice prokazatelně spojeno s vyšším rizikem rozvoje kardiovaskulárních chorob a rozvojem metabolických komplikací, včetně zvýšení BMI, ale evidence konzistentně dokládají, že antipsychotická medikace snižuje mortalitu na KV choroby, potlačuje symptomy nemoci, zlepšuje funkční schopnosti nemocných a pozitivně ovlivňuje nízkoaktivní chronický systémový zánět (Taipale et al., 2017; Haring et al., 2015; Kitzlerová 2019). Vždy je třeba pečlivě poměřovat benefity z pozitivního ovlivnění psychického stavu při léčbě antipsychotiky vůči jejich potenciálním kardiometabolickým rizikům (Correll et al., 2017). Po odeznění akutní fáze léčby se nedoporučuje vysazovat antipsychotika, ani pokud se vyskytne některá z metabolických komplikací, a to z důvodu vysokého rizika relapsu onemocnění (Kitzlerová 2019). Z farmakologických intervencí se v souvislosti s redukcí hmotnosti doporučují augmentace medikace aripiprazolem, topiramatem, fenfluraminem a příp. metforminem. S ohledem na redukcí obvodu pasu vykazovala nejlepší efekt augmentační léčba aripiprazolem a topiramatem (Khera et al., 2016; Kitzlerová et al., 2019). Nedoporučuje se užívání anorektik, které mohou vést k relapsu duševního onemocnění a zároveň mohou vyvolat arteriální hypertenzi. Krajiní možností redukce tělesné hmotnosti může být chirurgická metoda (bandáž žaludku), která je však vhodná pouze pro minimum pacientů trpících duševním onemocněním (Das et al., 2012; Kitzlerová 2019).

Přehled antipsychotik s jejich potenciálem ovlivnění metabolických parametrů u nemocných trpících schizofrenií, především rozvojem kardiometabolického rizika, přináší recentní meta review metaanalýz randomizovaných kontrolovaných studií Vancampforta et al., 2019 a systematické review a metaanalýza Pillinger et al. 2020 (Obrázek 24).

Obrázek 24 Antipsychotika a změny metabolických parametrů (Pillinger et al., 2020)

	Tělesná hmotnost	BMI	Glykémie	LDL cholesterol	Celkový cholesterol	HDL cholesterol	Triglyceridy
Haloperidol	0.10	0.08	0.59		0.59		0.63
Ziprasidon	0.10		0.42	0.12	0.25	0.24	0.33
Aripiprazol	0.26	0.11	0.55	0.48	0.50	0.26	0.33
Lurasidon	0.32	0.37	0.09	0.27	0.27	0.45	0.26
Cariprazin	0.37		0.70	0.07	0.16	0.47	0.28
Fluphenazin	0.38						
Amisulprid	0.41		0.14		0.64	0.83	0.42
Brexipiprazol	0.45		0.40	0.66	0.52	0.18	0.23
Flupenthixol	0.44						
Asenapin	0.56		0.22				
Risperidon a Paliperidon	0.58	0.56	0.46	0.54	0.55	0.51	0.39
Quetiapin	0.65	0.68	0.47	0.91	0.82	0.59	0.71
Iloperidon	0.70		0.73		0.19		0.63
Sertindol	0.81	0.72	0.36		0.26		0.29
Zotepin	0.88		0.94				0.94
Klozapin	0.90	0.85	0.97		0.97		0.97
Olanzapin	0.92	0.93	0.67	0.96	0.91	0.76	0.83

0 0.50 1.0
 P-score

Pozn.: p-skóre se pohybuje v rozmezí 0-1. Vyšší hodnota p-skóru značí statisticky signifikantní elevaci metabolických parametrů a je zobrazena červenou barvou, šedivá pole– data nejsou k dispozici.

5.5 Tělesné zdraví a nefarmakologické přístupy v léčbě psychotických onemocnění

Kitzlerová E, Motlová: Program pro dobré zdraví – první zkušenosti a výsledky v ČR. *Psychiatrie pro praxi* 2005; 6; 292-296. (Příloha str. 154)

Bankovská Motlová L., Dragomirecká E., **Kitzlerová E.**, Hynková T. Improving physical health of people with schizophrenia. *Die Psychiatrie* 2010; 7: 33-36. (Příloha str. 163)

Kitzlerová E: Psychotická onemocnění a životní styl. In Raboch et al. *Dušení zdraví a životní styl. Psychiatrie životním stylem. Mladá fronta* 2019. Str. 154-163. ISBN 978-80-204-5501-7.

Podstatou úspěšné léčby chronických onemocnění je dostatečná edukace. Studie dokládají, že edukační programy u pacientů trpících chronickým interním onemocněním např. arteriální hypertenzí, kardiovaskulárními onemocněními, bronchiálním astmatem, diabetem mellitem 2. typu prokazatelně pozitivně ovlivňují zdravotní stav pacientů, snižují počet a délku

hospitalizací, počet ambulantních kontrol a ve svých důsledcích snižují i náklady na léčbu (De Hert et al., 2009; van der Heide et al., 2018; Kitzlerová 2019).

S ohledem na metabolická rizika a zdůrazňovanou komplexnost léčby duševních poruch je prospěšné včasné zařazení edukačních programů zaměřených na zdravý životní styl, prevenci váhového přírůstku a prevenci obezity do léčby schizofrenie (Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes 2004; Kitzlerová 2019). European Psychiatric Association (EPA) s podporou European association for the Study of Diabetes (EASD) a European Society of cardiology (ESC) publikovali stanovisko s cílem zlepšení péče o nemocné trpící závažnými duševními chorobami, sdílení péče mezi různými odborníky a zvýšení povědomí mezi psychiatry a praktickými lékaři o nutnosti screeningu a léčby KV rizikových faktorů a diabetu mellitu (De Hert et al., 2009, 2011). Zařazení takto fokusované edukace do komplexní léčby psychotických onemocnění přináší jednoznačné benefity (Bankovská Motlová et al., 2010; de Hert et al., 2011; Gurusamy et al., 2018).

Přírůstek tělesné hmotnosti se považuje za specifický prognostický indikátor efektivity léčby pacientů během akutní fáze léčby schizofrenie, neboť koreluje s pozitivními změnami klinického stavu pacientů (Kitzlerová, Motlová 2005), ale kromě závažného negativního dopadu na tělesné zdraví nemocných má i závažné negativní psychologické dopady. Pacienti mají snížené sebevědomí, horší kvalitu života, což může přispívat k horší compliance a zvýšenému riziku relapsu onemocnění (Allison et al., 1999). Zároveň však dosažení úbytku tělesné hmotnosti může být pro samotné nemocné velmi problematické a obtížně zvladatelné. Proto behaviorální a edukační psychoterapeutické techniky zahrnující změnu životního stylu, resp. kombinaci úprav stravovacích návyků a cvičení, zejména jsou-li poskytovány preventivně, mají u nemocných trpících psychotickým onemocněním prokazatelný efekt (Menza et al., 2004; Kitzlerová, Motlová 2005; Feldman et al., 2002; Sibitz et al., 2007; Bauml et al., 2007; Lincoln et al., 2007; Rummel-Kluge et al., 2007; Ventriglio et al., 2014; Gurusamy et al., 2018). Pokud jsou tyto intervence rizikovým pacientům řádně objasněny a do léčby začleněny ideálně ještě před nebo hned při zahájení léčby antipsychotiky je přírůstek tělesné hmotnosti statisticky významně nižší ve srovnání s nemocnými, kterým tyto informace poskytnuty nejsou (Ventriglio et al., 2014; Gurusamy et al., 2018; Kuo et al., 2020). Pokud i navzdory těmto preventivním intervencím dojde k nárůstu hmotnosti, je vhodné pacienty zařadit do strukturovaného edukačního programu (Vancampfort, et al., 2019; Bonfioli et al., 2012). Důležité je tedy identifikovat rizikové jedince, zahájit preventivní opatření s edukací o zásadách zdravého životního stylu a dále sledovat tělesný stav s případnými specifickými

úpravami léčby v souladu s Doporučenými postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČSL JEP (2020/update 2023) (<http://postupy-pece.psychiatrie.cz/obecna-psychiatrie/sledovani-telesneho-zdravi>).

Váhový přírůstek příznivě ovlivňuje jak skupinová, tak i individuální edukace. Zásadní je zahájení optimálně v době prvních 3 měsíců po nasazení antipsychotické medikace, kdy dochází k přírůstku tělesné hmotnosti nejčastěji (Bonfioli et al., 2012; Bankovská Motlová et al., 2010). Individuální intervence v podobě osobního poradenství zaměřené na konkrétní potřeby pacienta, vytvoření individuálního akčního plánu a zařazení specifických nutričních intervencí jsou prokazatelně efektivní (Vancampfort et al., 2019; Kitzlerová 2019). Skupinové edukace cílené na zdravý životní styl naopak přinášejí navíc benefity sdíleného problému a sociální začleněnosti. Kombinovaný přístup zahrnující skupinovou edukaci s řešením individuálních potřeb nemocných a vytvořením individuálního akčního plánu se jeví jako nejvíce efektivní (Kuo et al., 2020; De Hert et al., 2011) Obrázek 25.

Obrázek 25 Dopad ovlivnění KV rizikových faktorů na tělesné zdraví (DeHert et al., 2011)

Intervence	Dopad na tělesné zdraví
udržení ideální tělesné hmotnosti	35-60 % ↓ KVO
snížení hmotnosti 4-5 % 5-7 % 6-7 % 10 %	omezení potřeby antihypertenzní medikace 58 % ↓ DM2 ↓ hladiny LDL a inzulínu ↓ celoživotního rizika KVO o 4 % a prodloužení života o 7 měsíců
snížení plazmatické koncentrace cholesterolu o 10 %	30 % ↓ KVO
snížení vysokého TK o 4-6 mm Hg	16 % ↓ KVO a 42 % ↓ CVO
stop kouření	50-70 % ↓ KVO
dostatek pohybu (alespoň 30 minut chůze denně)	35-55 % ↓ KVO (ženy) 18 % ↓ KVO (muži) 27 % ↓ CVO 40-50 % ↓ riziko vzniku nádoru 33-50 % ↓ riziko rozvoje DM

KVO – kardiovaskulární onemocnění, CVO – cerebrovaskulární příhody, TK – krevní tlak, LDL – low density lipoprotein, DM – diabetes mellitus

5.6. Program pro dobré zdraví v České republice

Kitzlerová E, Motlová: Program pro dobré zdraví – první zkušenosti a výsledky v ČR. Psychiatrie pro praxi 2005; 6; 292-296. (Příloha str. 154)

Kitzlerová E, Motlová L: Program pro dobré zdraví – ohlédnutí za prvním rokem. Česká a Slovenská psychiatrie 2006, 2, ss. 91-94.

Bankovská Motlová L., Dragomirecká E., Kitzlerová E., Hynková T. Improving physical health of people with schizophrenia. Die Psychiatrie 2010; 7: 33-36. (Příloha str. 163)

Ze zahraničí je známo, že edukační programy s behaviorálními intervencemi zaměřenými na stravovací návyky a pohybovou aktivitu tzv. wellness programy jsou prokazatelně vhodné pro nemocné trpící schizofrenií a účinnost těchto programů se zvyšuje zapojením rodinných příslušníků (Hoffmann et al., 2005; Hoffmann et al., 2008). Jejich podstatou je změna, resp. úprava životního stylu (snížení energetického příjmu a zvýšení energetického výdeje). Po zapojení nemocných do těchto programů dochází k minimalizaci přírůstku tělesné hmotnosti na rozdíl od pacientů, kterým se těchto informací nedostane a důležité je zjištění, že nemocní je většinou akceptují a rádi a ochotně se jich účastní (Van Metre et al., 2011; Bankovská Motlová et al., 2010; Bradshaw et al., 2005).

V roce 2005 byl do praxe v České republice uveden skupinový edukační program s názvem „Program pro dobré zdraví“ (Kitzlerová, Motlová 2005, 2006). Jednalo se o 16týdenní bezplatný, strukturovaný program zaměřený na zdravý životní styl u pacientů trpících schizofrenií, který se v základních bodech inspiroval zahraničními zkušenostmi (Bradshaw et al., 2005; Fogarty et al., 2005; Brönnner et al., 2010; Ward et al., 2015; Lambden et al., 2018; Deenink et al., 2022). V ČR probíhal ve 13 centrech, na Slovensku v 8 centrech a byl veden vyškolenými instruktory (nejčastěji se jednalo o zdravotní sestry, sociální pracovníky, psychology). Tito instruktoři byli speciálně proškoleni v zásadách psychoedukace a v základních mechanizmech vzniku kardiometabolických komplikací souvisejících s psychotickými onemocněními (Vancampfort et al., 2019; Bueno-Antequera et al., 2018; Kitzlerová, Motlová 2005, 2006).

Program se skládal z celkem 10 skupinových sezení v trvání 8 týdnů (jednou týdně), poté dvakrát za sebou vždy s odstupem měsíce opakovací hodina. Setkání trvalo obvykle 60–90 minut, účastníků bylo zhruba 8–12. Program byl obsahově designován na část zaměřenou na výživu a zdravý životní styl a část týkající se kondice a správné fyzické aktivity. Hlavními cíli

bylo udržení zdravé tělesné hmotnosti, dobré tělesné kondice a nalezení cesty ke zdravému způsobu života (Kitzlerová, Motlová 2005, 2006).

Součástí programu bylo měření parametrů tělesného zdraví, arteriálního krevního tlaku, tepové frekvence a pravidelné měření tělesné hmotnosti na začátku každého sezení. V průběhu programu nemocní vyplňovali jednoduché, k tomuto účelu vytvořené dotazníky (dotazník kvality života, kontrolní test Výživa, kontrolní test Fyzická kondice) (Edukační materiál Programu pro dobré zdraví). Instruktoři pak hodnotili závažnost klinických symptomů onemocnění na škále GAF, ke kterým došlo během programu (Hall 1995). Naměřené veličiny se staly základem statistického vyhodnocení, dle výsledků testů nemocní obdrželi zpětnou vazbu o efektu programu.

Mezi základní benefity programu patřila nízkoprahovost a bezplatnost. Přihlásit se mohli všichni pacienti trpící psychotickým onemocněním, kteří byli motivováni ke změně životního stylu. Významným přínosem programu byla důkladná edukace pacientů o nutnosti dlouhodobé léčby antipsychotiky s akcentací na časné varovné příznaky a prevenci relapsu psychóz. Program naplňoval i sociální aspekt, stal se prostorem pro společné setkávání nemocných se stejným zdravotním problémem a možností sdílení, přispíval k podpoře jejich sebedůvěry, snižoval stigmatizaci (Kitzlerová, Motlová 2005; Bankovská Motlová et al., 2009, 2010).

5.7 Vyhodnocení Programu pro dobré zdraví v ČR vlastní výsledky

Pilotní data

Kitzlerová E, Motlová L.: Program pro dobré zdraví – první zkušenosti a výsledky v ČR. Psychiatrie pro praxi 2005, 6, ss. 292–296. (Příloha str. 154)

Práce Kitzlerové, Motlové z roku 2005 přináší data od pacientů z prvních dvou pilotních běhů Programu pro dobré zdraví s dokončenými 8 hodinami v každém z nich. Celkový soubor tvořilo 10 žen a 3 muži; průměrný věk v souboru byl 39 let (rozmezí 27–54 let). Po dobu účasti pacientů v programu nedošlo k přírůstku jejich tělesné hmotnosti, většina účastníků naopak zhubla a průměrný úbytek tělesné hmotnosti za 8 týdnů činil 3 kg (Kitzlerová, Motlová 2005). Tento fakt byl v souladu se zahraničními výsledky edukačních intervencí a programů u pacientů se schizofrenií (Faulkner et al. 2003; Werneke et al., 2003). Neočekávaným zjištěním bylo, že řadě pacientů se nedostávalo podpory rodiny či blízkých, naopak čelili nechotě stravovací zvyklosti

v rodině měnit, což ve dvou případech vedlo k předčasnému ukončení programu. Dalším důležitým zjištěním bylo, že většina účastníků byla přesvědčena o tom, že pokud vysadí užívanou medikaci, dojde k úbytku jejich tělesné hmotnosti a dále pak to, že úroveň jejich znalostí o zdravé výživě/kondici byla již při zahájení programu uspokojivá a na konci programu se jejich znalosti ještě prohloubily (Kitzlerová, Motlová 2005). Pravidelné, byť jen krátké, edukace o nutnosti dlouhodobého užívání antipsychotické medikace, rizicích plynoucích z jejich vysazení a jejich vztahu k obezitě byly pacienty pozitivně přijímány stejně jako fakt, že kontrola a redukce tělesné hmotnosti je u psychotických onemocnění možná, a to právě za pomoci behaviorálních intervencí. Adherence pacientů k programu byla vysoká, pečlivě dodržovali pravidelnou docházku, na hodiny chodili rádi a ve svém přístupu k programu byli až překvapivě aktivní – sami navrhovali nejrůznější inovace pro zpestření, někteří z nich se scházeli i mimo program, čímž program plnil i rozměr sociální (Kitzlerová et al., 2005, 2006).

Výsledky po prvním roce existence programu

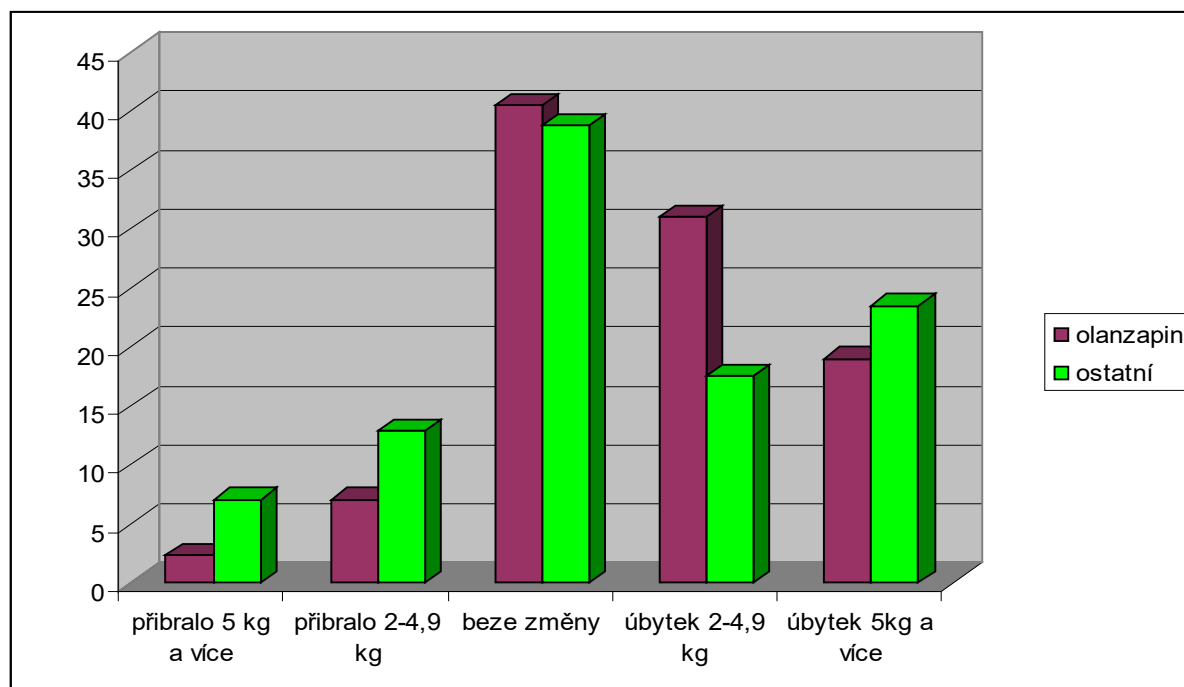
Kitzlerová E, Motlová L, Dragomirecká E: I pacienti se schizofrenií mohou být fit: Roční výsledky Programu pro dobré zdraví v České republice. Psychiatrie 2008, 12(2), str. 78-81. (Příloha str. 159)

Ucelenější výsledky a zhodnocení životaschopnosti Programu pro dobré zdraví po prvním roce jeho existence v reálných podmínkách psychiatrické praxe v České republice přináší práce Kitzlerové, Motlové et al. z roku 2008. Cílem bylo 1) posoudit faktory ovlivňující motivaci účasti a setrvání v programu; 2) zjistit, zda si pacienti pamatují, co se během programu o výživě a kondici učí a 3) ověřit, zda jsou schopni získané informace použít v praxi a pozitivně tak ovlivnit svoji tělesnou hmotnost.

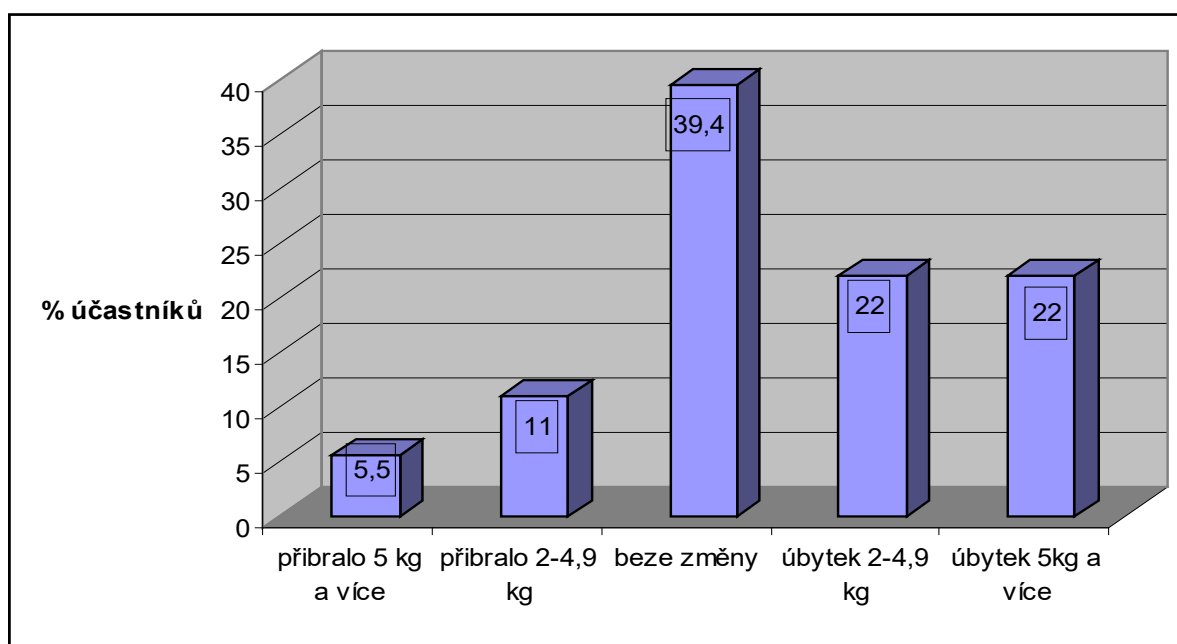
V hodnoceném období od ledna 2005 do ledna 2006 vstoupilo do programu celkem 210 pacientů. Alespoň 2/3 programu (tj. 7 lekcí) absolvovalo 127 pacientů (2/3 ženy, 1/3 muži) a tito pacienti pak byli zařazeni do statistického hodnocení. V souboru žen byl průměrný věk 38,3 let a průměrná vstupní tělesná hmotnost $89,3 \pm 17,0$ kg, v souboru mužů byl průměrný věk 34,8 let, průměrná vstupní tělesná hmotnost $104,3 \pm 18,9$ kg (Kitzlerová, Motlová et al., 2008). Všichni nemocní užívali psychofarmaka, včetně antipsychotik, řada z nich byla léčena kombinovanou farmakoterapií, což se velmi pravděpodobně podílelo na změnách jejich tělesné hmotnosti. V případě kombinace antipsychotik bylo, při hodnocení vlivu na tělesnou hmotnost, zohledněno vždy první podávané, průměrné vstupní i výstupní hodnoty tělesné hmotnosti se v souboru 127 pacientů podle typu užívané antipsychotické medikace statisticky významně

nelišily (Kitzlerová, Motlová et al., 2008), přestože existuje řada prací prokazujících změny v tělesné hmotnosti v souvislosti s jednotlivými antipsychotickými preparáty (Allison, Casey, 2001; Haddad, 2005; O'Keefe et al., 2003; Pillinger 2019). Nejvýznamnější rozdíl v tělesné hmotnosti na konci programu byl zaznamenán mezi pacienty užívajícími olanzapin ve srovnání s ostatními antipsychotiky (Graf 3). Pacienti se vstupní nadváhou až obezitou (89 % pacientů) byli motivovanější setrvat v programu, podobně jako pacienti s vyššími vstupními skóry ve vědomostních testech o výživě a kondici. Znalosti pacientů v obou testech se na konci programu statisticky signifikantně zvýšily a získané informace byli nemocní schopni aplikovat v praxi, což dokládají změny tělesné hmotnosti na konci programu. U 83,4 % pacientů byl zaznamenán pokles tělesné hmotnosti nebo se jejich tělesná hmotnost nezměnila. U 39,4 % nemocných nebyly zaznamenány váhové změny během doby sledování 8-16 týdnů, u 22 % nemocných došlo k váhovému úbytku 2–5 kg a 22 % zhublo více než 5 kg v daném období. Naopak u 11 % nemocných došlo k váhovému přírůstku 2-5 kg, u 5,5 % nemocných 5 kg a více (Kitzlerová, Motlová et al., 2008) (Graf 4).

Graf 3 Změna tělesné hmotnosti pacientů na konci programu ve vztahu k užívané medikaci: olanzapin (N= 42), ostatní antipsychotika (N=85)



Graf 4 Změna tělesné hmotnosti pacientů na konci programu (N=127)



Komentář

Vyhodnocení Programu pro dobré zdraví za sledované období přineslo pozitivní výstupy. Vzhledem k tomu, že se jednalo o terénní sběr dat, účastníky byli pacienti z mnoha míst celé České republiky a jejich zařazení do hodnocení nebylo vymezeno žádnými vstupními kritérii, lze předpokládat, že výzkumný vzorek odrážel skutečnou populaci pacientů se schizofrenií (real-world evidence). 89 % účastníků trpělo nadváhou nebo obezitou a jejich hlavní motivací při vstupu do programu byla redukce hmotnosti. 11 % účastníků s tělesnou hmotností v normě (dle BMI) bylo motivováno ke zdravému životnímu stylu a udržení zdravé tělesné hmotnosti preventivně, což naplňovalo primární účel wellness programů. Zároveň vyšší informovanost o zdravém životním stylu ještě před zahájením programu zvyšovala motivaci program následně dokončit. Úroveň znalostí o zdravém životním stylu byla u nemocných trpících psychickým onemocněním srovnatelná s běžnou populací bez duševních chorob, ale tyto informace pacienti v běžném životě nepoužívali (Kitzlerová, Motlová et al., 2008).

V post hoc analýze dvou odlišných typů center (klasické centrum s docházkou do Programu pro dobré zdraví a centrum jako součást denního stacionáře s Programem pro dobré zdraví v rámci programu stacionáře) nebyly zaznamenány rozdíly v úrovni znalostí o zdravém životním stylu, včetně jejich zlepšení na konci programu, ani v úbytku tělesné hmotnosti (Bankovská Motlová et al., 2009). Hodnoceno bylo 732 pacientů zařazených do programu v letech 2005-2007. Minimálně 7 lekcí absolvovalo 499, centrum jako součást denního

stacionáře navštěvovalo 103 účastníků a 396 navštěvovalo klasické centrum. Předpokládalo se, že v případě klasického centra bude motivace nemocných k nástupu do programu výrazně vyšší než u účastníků programu, který byl běžnou součástí programu denního stacionáře. Motivace setrvání v programu se nelišily v jednotlivých centrech, což predikuje to, že kvalita programu byla ve všech centrech srovnatelná a materiály, podle kterých instruktoři program vedli, byly univerzálně použitelné a přesně strukturovaná povaha programu byla výhodou. U většiny absolventů programu se tělesná hmotnost nezměnila (39,4 %) nebo se snížila (44 %). Je zřejmé, že instruktoři dokázali vést program zábavnou, srozumitelnou a jednoduchou formou a informace, které předali pacientům o zdravém životním stylu si pacienti dobře pamatovali a byli schopni je použít v praxi. Limitem při hodnocení výstupů byla absence kontrolní skupiny, limitovaná velikost hodnoceného vzorku nemocných, nebyla zohledněna délka užívání antipsychotické medikace, včetně počtu proběhlých epizod psychotického onemocnění (Bankovská Motlová et al., 2009).

Závěrem lze konstatovat, že pacienti měli zájem o informace poskytované psychoedukačním Programem pro dobré zdraví zaměřeným na zdravý životní styl, přistupovali k němu aktivně a se zájmem (a to nejen ti, co trpěli nadváhou), o čemž svědčí poměrně vysoký počet účastníků (210) za prvních 12 měsíců existence programu. Získané informace si pamatovali a byli schopni je aplikovat v praxi. Přidanou hodnotou byl pravidelný monitoring tělesných funkcí v průběhu programu (měření arteriálního krevního tlaku, pulsu, tělesné hmotnosti, včetně stanovení obvodu pasu atd.), čímž program plnil důležitou preventivní roli v rámci screeningu tělesných onemocnění u pacientů trpících duševními chorobami.

5.8 Preventivní programy zaměřené na životní styl u pacientů s psychózami v ČR – aktuální situace v praxi

I přes jasné evidence, že edukační programy na podporu zdravého životního stylu jsou více než prospěšné, mají pozitivní vliv na tělesné zdraví nemocných trpících schizofrenií a přispívají k prevenci sociální izolovanosti v současné době takto zaměřený strukturovaný program pro pacienty s psychózami v ČR neexistuje. Program pro dobré zdraví ve své původní podobě existoval do roku 2012, v současné době se z něj využívají jednotlivé prvky v rámci individuálních a skupinových edukací. Přesto komplexnost péče o nemocné se závažnými duševními poruchami, včetně somatického zdraví s důrazem na prevenci stojí v popředí zájmu odborníků a psychoedukační programy zaměřené na životní styl, ideálně se začleněním specifických nutričních strategií, by měly být jejich nedílnou součástí.

Konkrétní postupy, jak překonat překážky na cestě ke zdravému životnímu stylu, včetně receptů na tělesnou a duševní pohodu lze nalézt v knize „Kuchařka pro nemocné psychózou“ (Bankovská Motlová, Kitzlerová et al., 2011), která přináší i konkrétní recepty na přípravu zdravých pokrmů a je doplněna řadou fotografií, kulinářských zajímavostí a užitečných rad.

Nově vzniklým edukačním materiálem je publikace „Životní styl u pacientů s psychózou aneb „Je ve zdravém těle zdravý duch?“ (Kitzlerová, Suchánek 2022), která vychází ze základních léčebných doporučení u psychóz jako jsou užívání léků, vyhýbání se stresu, abstinence od psychoaktivních látek a alkoholu a pěstování zdravého životního stylu. Přináší rady a návody, jak těchto cílů dosáhnout, jak se vyvarovat nejčastějším chybám a jak překonat rizika na cestě k jejich dosažení. Součástí edukačního materiálu je sada dvou praktických sešitů s nejčastějšími otázkami a odpověďmi na téma „Jak si udržet zdravý životní styl“ (Kitzlerová, Suchánek 2023). Materiály jsou určeny pacientům a rodinným příslušníkům, ale mohou sloužit i jako pomůcka pro terapeuty při individuálně i skupinově vedené edukaci zaměřené na tělesné zdraví a životní styl u nemocných trpících psychotickým onemocněním.

6. Závěr

Tělo a duše jsou spojené nádoby a pokud má být „zdraví“ komplexní, musí být jeho tělesná i duševní složka v rovnováze. Přítomnost somatického onemocnění představuje stresor, který může vést ke vzniku a rozvoji duševních onemocnění a přítomnost duševního onemocnění, zejména s dlouhodobým, chronickým průběhem, pak může vést k rozvoji somatických chorob. K dlouhodobému udržení „zdraví“ je zásadní prevence a to napříč všemi medicínskými obory. Platí to i pro psychiatrii, ikdyž ta je oproti somatickým oborům v preventivních opatřeních upozaděna. Nezbytnou součástí preventivních opatření u duševních onemocnění je zdravý životní styl v kombinaci se screeningem KV rizikových faktorů a pravidelným monitoringem tělesných funkcí v souladu s doporučenými postupy psychiatrickými (Doporučené postupy Psychiatrické péče 2020/update2023) i kardiologickými (ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice) (Visseren et al., 2021). Každý, kdo chce, může ovlivnit svůj životní styl – zlepšit stravovací návyky, zvýšit konzumaci vlákniny a vitamínů, snížit příjem energie, tuků a cukrů, omezit alkohol, nekouřit a zvýšit pohybovou aktivitu. Nemocní trpící duševními chorobami jsou v dosahování těchto cílů znevýhodněni a podpora okolí je u nich žádoucí (Liu et al., 2017). Ideálně záhy po stanovení diagnózy duševního onemocnění a nastavení medikace je vhodné vyhodnotit přítomnost rizikových

faktorů přírůstku tělesné hmotnosti, poskytnout nemocným dostatek informací a pomoci jim vytvořit individuální reálný plán zaměřený na zdravý životní styl. Nutný je přísně individualizovaný výběr psychofarmakologické léčby, řádná edukace o užívané medikaci a nežádoucích účincích a včasné zapojení edukačních programů zaměřených na zdravý životní styl, prevenci obezity, odvykání kouření a abstinenci od psychoaktivních látek.

Je prokázáno, že edukace pacientů trpících chronickým onemocněním pozitivně ovlivňuje zdravotní stav, snižuje počet a délku hospitalizací, počet ambulantních kontrol a ve svých důsledcích snižuje i náklady na léčbu (Rodolico et al., 2022; De Hert et al., 2009; van der Heide et al., 2018). Psychoterapeutické techniky, konkrétně kombinace úpravy stravovacích návyků a fyzické aktivity, jsou-li poskytovány preventivně, mají u nemocných trpících psychózami prokazatelný efekt, vedou k minimalizaci váhového vzestupu a zamezují rozvoji následných kardiometabolických komplikací. Edukace o výživových doporučeních (ideálně se specifickým nutričním poradenstvím se zaměřením na optimalizaci střevní dysmikrobie a potlačením imunitních změn s produkcí zánětlivých cytokinů) zejména během prvních 3 měsíců po zahájení psychofarmakologické medikace mají pozitivní vliv na prevenci přírůstku tělesné hmotnosti, snížení BMI, zlepšení kvality života a vnímání vlastního těla (Ventriglio et al., 2014; Gurusamy et al., 2018). Zásadní součástí primární i sekundární prevence a komplexní léčby všech SMI by měla být podpora kardiorespirační kondice, resp. zvýšení aerobní fyzické aktivity. Pohybová aktivita prokazatelně snižuje incidenci, zlepšuje průběh onemocnění, má pozitivní vliv na kognitivní funkce a zlepšuje kvalitu života nemocných (Stubbs et al., 2018; Schuch, Vancampfort 2021; Pearce et al., 2022).

Součástí preventivních opatření v psychiatrii by měly být intervence zaměřené na odvykání kouření, abstinenci od alkoholu a psychoaktivních látek. Komorbidita duševních onemocnění s abusem psychoaktivních látek je vysoká a odhaduje se celkově na 30-50 % (Regier et al. 1990). Prevalenci dle jednotlivých psychických komorbidit potvrzuje studie Weavera et al., 2002 - psychotické poruchy: 7,9 %, poruchy osobnosti: 37 %, těžká depresivní porucha: 26,9 %, mírná depresivní porucha: 40,3 %, úzkostná porucha: 19 %, smíšená depresivní porucha a úzkostná porucha: 18,5 %, depresivní porucha a/nebo úzkostná porucha: 67,6 %.

Vliv kouření tabákových výrobků a jeho negativní dopad na somatické zdraví je znám z mnoha oborů medicíny, ale jeho patofyziologické konsekvence s dopadem do oblasti duševního zdraví byly upozaděny, přestože má kouření negativní vliv na imunitní, endokrinní systém, negativně ovlivňuje gastrointestinální trakt, způsobuje deficit vitamínu D, který je uváděn jako rizikový faktor pro rozvoj neurodegenerativních onemocnění (Boksa et al., 2017). Kouření podporuje

zánětlivé procesy (tzv. chronický nízkoaktivní systémový zánět), zvyšuje oxidativní stres, snižuje metabolismus neurotransmiterů, způsobuje strukturální nebo funkční změny v centrálním nervovém systému, ovlivňuje metabolismus farmak. Kuřáctví se v populaci duševně nemocných vyskytuje dva až třikrát častěji než v běžné populaci. Nemocní trpící duševními chorobami kouří větší počet cigaret, inhalují hlouběji a delší dobu než ostatní kuřáci a často naplňují kritéria pro diagnózy z okruhu F17 (dle MKN-10 - Poruchy vyvolané užíváním tabáku) (Taylor et al., 2021). Výdaje vynaložené na nákup cigaretových produktů zhoršují dále jejich ekonomickou nestabilitu a mohou zhoršovat jejich často i tak již nízký socioekonomický statut, což představuje významný stresor, který může být spouštěcím i udržovacím faktorem jejich duševního onemocnění. Kouření je významný rizikový faktor pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. Osvěta za účelem prevence nekuřáctví, ale i intervence směřující k redukci kouření a účinné léčbě by měly být nedílnou součástí komplexní léčby všech onemocnění, včetně duševních (Minichino et al., 2013).

Podobně škodlivé užívání nebo syndrom závislosti na alkoholu patří mezi další z nejčastějších psychických komorbidit. Jejich prevalence se v běžné populaci pohybuje v rozmezí 12-17 %. U pacientů trpících závažnými duševními chorobami (afektivní, úzkostné, psychotické poruchy) je prevalence v rozmezí 30-40 % (Regier et al., 1990; Drake, Mueser 1996; Racková et al., 2018). Tuto skutečnost potvrdila i naturalistická observační studie (real-world study) Anderse et al., 2021, provedená u pacientů akutně přijatých na mužské psychiatrické oddělení (Anders, Kitzlerová et al., 2021). 45,3 % pacientů s diagnózami F1x.x, F2x.x, F3x.x, a F4x.x (dle MKN-10) vykazovalo vysoké riziko abusu či syndromu závislosti na alkoholu a 54,7% nízké riziko dle skóru dotazníku AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test) (Babor et al., 2001). Abusus alkoholu či syndrom závislosti na alkoholu zvyšoval počet komorbidních diagnóz, vedl ke komplikacím v léčbě, prodlužoval délku hospitalizace nemocných a měl negativní dopad na jejich somatické zdraví (zvyšoval koncentraci jaterních enzymů a celkového cholesterolu v plazmě) (Anders, Kitzlerová et al., 2021). Tyto závěry byly v souladu se studiemi Regiera et al. 1990 a Weavera et al., 2002 a podporují důležitost motivace k abstinenci od alkoholu.

Závěrem lze shrnout, že součástí komplexní péče o nemocné trpící duševními poruchami v 21. století musí být péče o jejich tělesné zdraví s důrazem na prevenci včetně odvykání kouření, abstinenci od alkoholu a dalších psychoaktivních látek (Visseren et al., 2022; Filardi et al., 2022). Nezbytnou součástí léčby by měla být opatření zaměřená na zdravý životní styl především na podporu aerobní fyzické kondice a stravovací návyky, které mohou účinně zasáhnout do

patofyziologie vzniku a léčby duševních chorob. Algoritmy screeningu a monitoringu somatického stavu nemocných se SMI přináší Doporučené postupy psychiatrické péče vydané Psychiatrickou společností ČLS JEP v roce 2020/update 2023 (<http://postupy-pece.psychiatrie.cz/obecna-psychiatrie/sledovani-telesneho-zdravi>). Dle těchto guidelinů by měl psychiatr u nemocných se SMI pravidelně 1x za tři měsíce monitorovat tělesnou hmotnost, obvod pasu a boků a arteriální krevní tlak, nejméně jednou ročně kontrolní laboratorní vyšetření biochemie (včetně glykémie, lipidogramu) a EKG (některá antipsychotika mohou prodlužovat interval QT s rizikem komorových arytmií). V případě zachycení abnormálních hodnot metabolických parametrů či krevního tlaku je nutná jejich pravidelná kontrola a pokud je to indikováno, je vhodné nasměrování do péče kardiologů, diabetologů a dalších specialistů. Pokud má být poskytována kvalitní komplexní péče nemocným trpícím duševními chorobami je jisté, že bez mezioborové spolupráce s dobře poučenými specialisty a praktickými lékaři a bez trvalého zvyšování osvěty se neobejdeme. Podaří-li se nám do léčby duševních chorob rutinně implementovat zásady zdravého životního stylu a péči o tělesné zdraví přispějeme k efektivnější úzdravě, zlepšení kvality života a celkového zdraví nemocných a významně přispějeme k destigmatizaci nemocných trpících duševními chorobami.

7. Seznam literatury

- Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al.: Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41: 737-42.
- Abel RM, Reis RL, Staroscik RN. Coronary vasodilatation following diazepam (Valium). *Br J Pharmacol* 1970; 38:620–31.
- Aheam EP, Szymanski BR, Chen P, et al.: Increased risk of dementia among veterans with bipolar disorder or schizophrenia receiving care in the VA Health System. *Psychiatr Serv* 2020; 71:998-1004.
- Albus C, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. Psychocardiology: clinically relevant recommendations regarding selected cardiovascular diseases. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014, 139(12):596-601. German. doi: 10.1055/s-0033-1360102.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, et al.: Vascular Depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (10): 915-922.
- Al-Hekeim HK, Al-Rammahi DA, AlDujaili AH: IL6, IL18, sIL2R nad TNF alfa proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation, *J Affect Disord* 2015, 182: 106-114.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686–1696.
- Allison DB, Casey DE: Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl7): 22-31.
- Allswede MD, Yolken RD, Buka SD: Cytokine concentrations throughout pregnancy and risk for psychosis in adult offspring: a longitudinal case-control study. *The Lancet Psychiatry* 2020, Volume 7, Issue 3, pp. 254-261.
- Al-Sukhni M, Maruschak NA & McIntyre RS: Vortioxetine: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on cognitive symptoms in major depressive disorder. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015, 10.1517/14740338.2015.1046836.
- Amare AT, Schubert KC, Klingler – Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baume BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic disease: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry* 2017; 7 (1) e 1007.
- Anders M, Kitzlerová E, Kautzner J, Buncová M, Dohnalová A.: Anxiózně-depresivní symptomatika u pacientů se supraventrikulárními tachykardiemi. *Česká a slovenská psychiatrie, č.4, 2002; str. 208-213.*
- Anders M, Kitzlerová E: Vztah mezi depresivní poruchou a kardiovaskulárními chorobami je oboustranný. *Remedia* 2006, 3, ročník 16, ss. 282-285.
- Anders M, Kitzlerová E: Depresivní porucha a chronická srdeční onemocnění. *Kardiologie v primární péči, 2008,3/4, ss. 139-144.*
- Anders M, Kitzlerová E, Racková S, Čapek V: A Real-World Study on the Use of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in Men Admitted to a Psychiatric Hospital. *Med Sci Monit* 2021; 27: e 929667: DOI: 10.12659/MSM.929667
- Anseau M, Dierick M, Buntinx F, et al.: High prevalence of mental disorders in primary care. *J Affect Disord* 2004; 78: 49-55.
- Antonogeorgos G, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al.: Understanding the role of depression and anxiety on cardiovascular disease risk, using structural equation modeling; the mediating effect of the Mediterranean diet and physical activity: the ATTICA study. *Ann Epidemiol.* 2011; 22: 630-637.
- Aronow WS, Shamliyan TA: Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders. *Arch Med Sci* 2020; 16 (4): 727–741.
- Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for use in primary care. 2nd Edition. Geneva: World Health Organization. 2001.
- Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, et al.: The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *Journal of Psychopharmacology* 2016, Vol. 30(3) 242–252.
- Bankovská Motlová L, Dragomirecká E, Kitzlerová E. Weight control programme for schizophrenia: Bridge between psychiatrists and primary care physicians. Letter to the Editor. *Eur Psychiatry* 2009; 24, pp.490-491

- Bankovská Motlová L., Dragomirecká E., Kitzlerová E., Hynková T. Improving physical health of people with schizophrenia. *Die Psychiatrie* 2010; 7: 33-36
- Bankovská Motlová L, Kitzlerová E, Suchánek P, Mudrová H: *Kuchařka pro nemocné psychózou*. Ed. Psychiatrické centrum Praha 2011, ISBN 978-80-87142-12.
- Barbey JT, Roose SP: SSRI Safety in Overdose. *J Clin Psychiatry* 1998, 59 (suppl 15),42-48.
- Batelaan NM, Seldenrijk A, Bot M, et al.: Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 2016; 208, 223–231. doi: 10.1192/bjp.bp.114.156554.
- Baumann BM, Perrone J, Hornig SE, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of diazepam, nitroglycerin, or both for treatment of patients with potential cocaine-associated acute coronary syndromes. *Acad Emerg Med* 2000; 7:878–85.
- Bauml J, Pitschel-Walz G, Volz A, et al.: Psychoeducation in schizophrenia: rehospitalization and hospital days: 7 year follow-up of the Munich Psychosis Information Project Study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68, no. 6, p. 854-861.
- Beck, A.T., Beamesderfer, A.: Assessment of depression: The depression inventory. In: *Psychological Measurements in Psychopharmacology*, Ed.P.Pichot. Basel, Karger 1974, s. 151-169.
- Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM: The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. *CNS Drugs* 2020, <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00763-z>.
- Benjamin Lambden, Jonas Berge, Yvonne Forsell, Structured physical exercise and recovery from first episode psychosis in young adults, the FitForLife study, *Psychiatry Research* 2018, 10.1016/j.psychres.2018.06.001, 267, (346-353).
- Bennett, J. M., Reeves, G., Billman, G. E. & Sturmberg, J. P. Inflammation– nature’s way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing “the epidemic” of chronic diseases. *Front. Med.* 2018, 5, 316.
- Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020 Jul 22;107(2):234-256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.
- Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H, et al.: Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2021 Nov;8(11):969-980.
- Bloomfield PS, Sudhakar Selvaraj MS, Veronese M, et al: Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [11 C] PBR28 PET Brain Imaging Study. *AJP in Advance* 2015; ajp.psychiatryonline.org; (doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101358).
- Boksa P. Smoking, psychiatric illness and the brain. *J Psychiatry Neurosci*. 2017 May;42(3):147-149. doi: 10.1503/jpn.170060.
- Boland RJ, Verduin ML, Ruiz P (Eds.) In: Kaplan& Sadock’s synopsis of psychiatry (Twelfth edition) 2022. *Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders*.pp. 1090-1172.
- Bonfioli E, Berti L, Goss C, et al.: Health promotion lifestyle interventions for weight management in psychosis: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *BMC Psychiatry* 2012; 12:78.
- Booth-Kewley, S., Friedman, HS.: Psychological predictors of heart disease: A quantitative review. *Psychol. Bull.* 1987, 101, s. 343-362.
- Bottigliery T, Hyland K, Laundry M, et al.: Folate deficiency, biopterin and monoamine metabolism in depression. *Psychol Med* 1992; 22: 871-6.
- Bottigliery T, Hyland K: S-adenosylmethionine levels in psychiatric nad neurological disorders: a review. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 154:19-26.
- Bradshaw T, Lowel K, Harris N: healthy living interventions and schizophrenia: a systematic review. *J Adv Nurs* 2005; 49(6): 634-654)
- Braithwaite RA, Crome P, Dawling S: Amitriptyline overdosage: plasma concentrations and clinical features. *Br J Clin Pharamcol* 1979, 8: 388–389.
- Bressa GM: S-adenosyl-L-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 154:19-26.

- Brønner M, Betz C, Christ S, Froböse T, et al.: Wellness-orientierte Massnahmen zur Prophylaxe metabolischer Störungen bei schizophren erkrankten Patienten [Wellness-activities to prevent metabolic syndrome among patients with schizophrenia]. *Psychiatr Prax.* 2010 Jan;37(1):7-19. German. doi: 10.1055/s-0029-1220352.
- Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS: The Cardiovascular toll of stress. *Lancet* 2007, 140: 1-12.
- Brown TM, Stoudemire A. Cardiovascular agents, in *Psychiatric Side Effect of Prescription Over the Counter Drugs*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1988, ss.209-238.
- Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006 Apr;32(2):200-2. doi: 10.1093/schbul/sbj052.
- Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM, et al: Greater toxicity in overdose of dothiepin than of other tricyclic antidepressants. *The Lancet* 1994, 343, 159–162.
- Budiono W, Kantono K, Kristianto FC, et al.: Psychoeducation Improved Illness Perception and Expressed Emotion of Family Caregivers of Patients with Schizophrenia. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jul 15;18(14):7522. doi: 10.3390/ijerph18147522.
- Bueno-Antequera J, Oviedo-Caro MA, Munguia-Izquierdo D: Sedentary behaviour, physical activity, cardiorespiratory fitness and cardiometabolic risk in psychosis: the psychiactive project. *Schizophr Res.* 2018; 195:142–8.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36:71-93.
- Calder PC: Dietary fatty acids and the immune system. *Lipids* 1999;34: S137–140.
- Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F. Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur J Pharmacol* 2010;626(1):64–71.
- Carding S, Verbeke K, Vipond DT, et al.: Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015, 26, 26191.
- Carney RM, Freedland KE, Rich MW, et al: Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. *Ann Behav Med* 1995; 17:142–149.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC, et al.: Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 1999; 45:458–463.
- Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, et al.: Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104:2024–2028.
- Cirimele V, Kintz P, Tracqui A, et al: A fatal dothiepin overdose. *Forensic Science International* 1995; 76, 205–209.
- Cohen H, Kotler M, Matar M, et al: Normalization of heart rate variability in post-traumatic stress disorder patients following fluoxetine treatment: preliminary results. *Isr Med Assoc J* 2000; 2:296–301.
- Cojocariu SA, Mastaleru A, Sascau RA, et al.: Relationships between Psychoeducational Rehabilitation and Health Outcomes—A Systematic Review Focused on Acute Coronary Syndrome. *J. Pers. Med.* 2021, 11, 440. <https://doi.org/10.3390/jpm11060440>.
- Connelly PJ, Prentice NP, Cousland G, Bonham J. A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23:155-160.
- Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 596–601.
- Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A. & Campisi, J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu. Rev. Pathol.* 2010, 5, 99–118.
- Correll CHU, Solmis M, Veronese N, 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.
- Correll CU, Solmi M, Croatto G, et al.: Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry.* 2022 Jun;21(2):248-271. doi: 10.1002/wps.20994.
- Cote P, Campeau L, Bourassa MG. Therapeutic implications of diazepam in patients with elevated left ventricular filling pressure. *Am Heart J* 1976; 91:747–51.
- Cote P, Noble J, Bourassa MG. Systemic vasodilatation following diazepam after combined sympathetic and parasympathetic blockade in patients with coronary artery disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1976; 2:369–80.

- Crellin R, Bottiglieri T, Reynolds EH: Folates and psychiatric disorders, *Clinical potential*. *Druha* 1993; 45:623-36.
- Crome P, Newman B: The problem of tricyclic antidepressant poisoning. *Postgraduate Medical Journal*, August 1979, 55, 528–532.
- Crome P.: Antidepressant Overdosage. *Drugs* 1982, 23, 431–461.
- Crow SJ, Collins J, Justic M, et al.: Psychopathology following cardioverter defibrillator implantation. *Psychosomatics* 1998; 39:305-10.
- Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, et al.: Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013 Sep;70(9):931-9. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1394.
- Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, et al: Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry*. 2013 Mar;170(3):324-33. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12050599.
- Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, et al. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry* 2014; 171:453-62.
- Cumming P, Abi-Dargham A, Gründer G: Molecular imaging of schizophrenia: Neurochemical findings in a heterogeneous and evolving disorder. *Behavioural Brain Research* 2021,
- Curtis BM, O' Keefe JH: Autonomic Tone as a Cardiovascular Risk Factor: The Dangers of Chronic Fight or Flight. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77:45-54.
- Dager SR, Combes KA, Dunner DL. Differentiation of anxious patients by two-dimensional echocardiographic evaluation of the mitral valve. *Am J Psychiatry* 1986; 143:533-535.
- Das C, Mendez G, Jagasia S, et al.: Second-generation antipsychotic use in schizophrenia and associated weight gain: a critical review and meta-analysis of behavioral and pharmacologic treatments. *Ann Clin Psychiatry*. 2012 Aug;24(3):225-39.
- Daskalopoulou M, George J, Walters K, et al: Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Peripheral Arterial Diseases: Data Linkage Study of 1.9 Million Women and Men. *PLoS One*. 2016 Apr 22;11(4):e0153838. doi: 10.1371/journal.pone.0153838.
- Daumit GL, Pronovost PJ, Anthony CB. Adverse events during medical and surgical hospitalizations for persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:267-72.
- Davani-Davari, D.; Negahdaripour, M.; Karimzadeh, I.; et al.: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods* 2019, 8, 92.
- Day CP, McComb JM, Campbell RWF: QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63: 342-344.
- De Hert M, Dekker JM, Wood D, et al.: 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). *European Psychiatry* 2009, 24: 412–424.
- De Hert M, Correll CHU, Bobes J, et al.: Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011 Feb;10(1):52-77.
- De Hert M, Detraux J, Vancampfort D: The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018; 20:31-39.
- De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, et al: Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27:592-600.
- Dealy RS, Ishiki DM, Avery DH: Secondary depression in anxiety disorders. *Comp Psychiatry* 1981; 22:612–8.
- Denollet J, Brutsaert DL: Personality, disease severity and risk of long-term cardiac events in patients with decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:167–73.
- Derogatis, L.R., Lipman, R.S., Covi, L.: SCL-90: Self-report symptom inventory. In: Guy, W.: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rev. Ed. Rockville, DHEW 1976, s. 313-331.
- Di TW, Chapman DP, Kobau R, et al.: Associations of self-reported anxiety symptoms with health-related quality of life and health behaviors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005; 40:432-438.
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al.: Inflammatory Markers in Recent Onset Psychosis and Chronic Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2016 Jan;42(1):134-41. doi: 10.1093/schbul/sbv108.

- Dieset I, Andreassen OA, Haukvik UK: *Schizophrenia Bulletin* 2016, 42/6, 1316-1319.
- Diez-Quevedo C, Lupon J, de Antonio M, et al.: Benzodiazepine Use and Long-Term Mortality in Real-Life Chronic Heart Failure Outpatients: A Cohort Analysis. *Psychother Psychosom.* 2018;87(6):372-374. doi: 10.1159/000491879.
- DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW: Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 2000; 160:2101-2107.
- Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, et al.: Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res* 2015; 6:3, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.021>.
- Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of Disease study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–858
- Dixon LB, Holoshitz Y, Nossel I. Treatment engagement of individuals experiencing mental illness: review and update. *World Psychiatry* 2016; 15:13-20.
- Doporučené postupy Psychiatrické společnosti ČLS JEP 2020: <http://postupy-pece.psychiatrie.cz/obecna-psychiatrie/sledovani-telesneho-zdravi>. Update 2023.
- Drake RE, Mueser KT. Alcohol-Use Disorder and Severe Mental Illness. *Alcohol Health Res World.* 1996;20(2):87-93. PMID: 31798150; PMCID: PMC6876498.
- Dunleavy C, Elsworth JR, Upthegrove R: Inflammation in first-episode psychosis: The contribution of inflammatory biomarkers to the emergence of negative symptoms, a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2022;146; pp. 6–20.
- Dwyer BE, Raina AK, Perry G, et al.: Homocysteine and Alzheimer 's disease: a modifiable risk? *Free Radic Biol Med* 2004; 36: 1471-5.
- Ermakov EA, Melamud MM, Buneva VN, et al.: Immune System Abnormalities in Schizophrenia: An Integrative View and Translational Perspectives. *Front Psychiatry.* 2022; 13:880568. doi: 10.3389/fpsy.2022.880568.
- Etkin A: Connecting the dots on ketamine and schizophrenia. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8,353ec134-353ec134. DOI:10.1126/scitranslmed.aah5498.
- Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al.: Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry.* 2005;58(3):175–89.
- Falkai P, Schmitt A, Rosenbeiger CP, et al.: Aerobic exercise in severe mental illness: requirements from the perspective of sports medicine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022 Jun;272(4):643-677. doi: 10.1007/s00406-021-01360-x.
- Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, et al.: Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *Journal of Psychiatric Research* 2013; 47, 1549–1556.
- Faraci FM, Lentz SR: Hyperhomocysteinemia, oxidative stress and cerebral vascular dysfunction. *Stroke* 2004; 35: 345-8.
- Farino ZJ, Morgenstern TJ, Maffei A, et al.: New roles for dopamine D₂ and D₃ receptors in pancreatic beta cell insulin secretion. *Mol Psychiatry.* 2020 Sep;25(9):2070-2085. doi: 10.1038/s41380-018-0344-6.
- Faulkner G, Soundy AA, Lloyd K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight [Review] *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2003; 108(5): 324–332.
- Fava M, Borus JS, Albert JE, et al.: Folate, B12 and Homocysteine in Major Depressive Disorder. *Am J Psychat* 1997; 154:426-8.
- Fekadu A, Medhin G, Kebede D et al. Excess mortality in severe mental illness: 10year population-based cohort study in rural Ethiopia. *Br J Psychiatry* 2015; 206:289-96.
- Feldman R, Hornung WP, Prein B, et al.: Timing of psychoeducational psychotherapeutic interventions in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002, vol. 252, no.3, 115-119.
- Ferreira V, Grajales D, Valverde ÁM. Adipose tissue as a target for second-generation (atypical) antipsychotics: A molecular view. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2020 Feb;1865(2):158534. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.158534.
- Ferrucci, L. & Fabbri, E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018, 15, 505–522.
- Filardi PP, Basile C, Paolillo S: European guidelines on cardiovascular disease prevention: what's new?]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2022 Jun;23(6):414-418.

- Fleischhacker WW.; Siu, C.O.; Boden, R.; et al.: EUFEST Study Group. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: Baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013, 16, 987–995.
- Fogarty M, Happell B. Exploring the benefits of an exercise program for people with schizophrenia: a qualitative study. *Issues Ment Health Nurs.* 2005 Apr;26(3):341-51. doi: 10.1080/01612840590915711. PMID: 16020051.
- Follick MJ, Gorkin L, Capone RJ: Psychological distress as a predictor of ventricular arrhythmias in a post – myocardial infarction population. *Am Heart J* 1988; 116:32–36.
- Folstein M, Liu T, Peter I, Buell J, Arsenault L, Scott T, et al. 2007. The homocysteine hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 164:861-867.
- Fontaine R, Boisvert D: Psychophysiological disorders in anxious patients: hypertension and hypotension. *Psychother Psychosom* 1982; 38: 165–172.
- Fourrier C, Singhal G, Baune BT: Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions. *CNS Spectr* 2019;24: 4-15.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6month survival. *JAMA.* 1993; 270:1819-25.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18month prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1995; 91:999-1005.
- Frasure-Smith N, Lesperance F: Depression and anxiety as predictors of 2year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 62–71.
- Frederickson, BL: Gratitude like other positive emotions. In: Emmina, RA, Mc Cullough, ME (Eds.): *The Psychology of gratitude.* New York, Oxford University Press 2004, 145-166.
- Frei, R.; Akdis, M.; O’Mahony, L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: Experimental data and clinical evidence. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2015, 31, 153–158.
- Fu Y, Wang Y, Gao H, et al.: Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. *Mediators Inflamm.* 2021 Jan 2; 2021:8879227. doi: 10.1155/2021/8879227.
- Fullerton, J. N. & Gilroy, D. W. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016, 15, 551–567.
- Furman M, Detraux J, Vancapfort D: The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2018; 20:31-39.
- Furman D, Campisi J, Verdin E, et al.: Chronic Inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature medicine* 2019; vol. 25, 1822-1832.
- Gehi A, Mangano D, Pipkin S: Depression and Heart Rate Variability in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:661-666.
- Ghomi, R.; Nemani, K. The Influence of Diet and the Gut Microbiota in Schizophrenia. *Gut Brain Axis* 2016, 339–362.
- Glassman AH, Roose SP, Rivelli SK, et al: Cardiovascular effects of antidepressant drugs. *Nord J. Psychiatry Suppl* 1993,30: 41-47.
- Glassman AH, Shapiro PA: Depression and the course of coronary disease. *Am J Psychiatry* 1998, 155: 4–11.
- Glassman AH, O’Connor CHM, Califf RM, et al.: Sertralin Treatment of Major Depression in Patients with Acute MI or Unstable Angina. *Jama* August 14, 2002, vol. 288, No. 6, 701–709.
- Godfrey PSA, Toone BK, Carney MWP, et al.: Enhancement of recovery from psychiatric illness by methyl folate. *Lancet* 1990; 336:392-5.
- Goldfarb M, De Hert M, Detraux J, et al.: Severe Mental Illness and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Aug, 80 (9) 918–933.
- Gorman JM, Goetz RR, Fyer M, et al: The mitral valve prolapse-panic disorder connection. *Psychosom Med* 1988; 50:114–122.
- Grabe HJ, Lange M, Wolff B, et al.: Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Molecular Psychiatry* 2005; 10:220–224.
- Grajales D, Ferreira V, Valverde MA: Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain; *Cells* 2019, 8, 1336; doi:10.3390/cells8111336).

- Grunau GL, Ratner PA, Goldner EM, et al.: Is Early- and Late-onset depression after acute myocardial infarction associated with long-term survival in older adults? A population –based study. *Can J Cardiol* 2006; 22(6): 473-478.
- Grundemar L, Wohlfart B, Lagerstedt C, et al.: Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *The Lancet* May 31, 1997, vol. 349, 1602.
- Gurusamy J, Gandhi S, Damodharan D, et al.: Exercise, diet and educational interventions for metabolic syndrome in persons with schizophrenia: A systematic review. *Asian J Psychiatr* 2018; 36:73-85.
- Guy W (ed.): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, U.S. DHEW 1976.
- Haddad P: Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 2005; 19(6):16-27.
- Hagi K, Nosaka T, Dickinson D, et al.: Association between cardiovascular risk factors and cognitive impairment in people with schizophrenia: a systematic review and metaanalysis. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 510-518.
- Haines AP, Imeson JD, Meade TW: Phobic anxiety and ischemic heart disease. *Br Med J* 1987; 295: 297–299.
- Hajat C, Stein E: The global burden of multiple chronic conditions a narrative review. *Prev Med Reports* 2018; 12: 284-293.
- Hall RC. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics*. 1995;36(3):267-75. doi: 10.1016/S0033-3182(95)71666-8.
- Hamilton, M.: Development of a rating scale for primary depressive illness. *Brit. J. Soc. Clin. Psychol.*, 1967, 61, s. 278-296.
- Hamilton, M.: Diagnosis and rating of anxiety. In: Lader, M.H.: *Studies of anxiety*, *Brit.J. Psychiat., Spec.Pub.*, 1969, 3, s. 76-79.
- Han, HS.; Kang, G; Kim, JS.; et al.: Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp. Mol. Med.* 2016, 48, e218.
- Haring L, Koido K, Vasar V, et al.: Antipsychotic treatment reduces psychotic symptoms and markers of low-grade inflammation in first episode psychosis patients, but increases their body mass index. *Schizophr Res.* 2015 Dec;169(1-3):22-29. doi: 10.1016/j.schres.2015.08.027.
- Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, et al.: Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on alcoholism and related conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(10):1097–106.
- Hayes JF, Miles J, Walters K et al. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 131:417-25.
- He Y, Kosciolk T, Tang J et al.: Gut microbiome and magnetic resonance spectroscopy study of subjects at ultra-high risk for psychosis may support the membrane hypothesis. *Eur Psychiatry* 2018; 53, 37-45.
- Helton M: Diagnosis and management of common types of supraventricular tachycardia. *Am Fam Physician.*2015; 92(9): 793-802.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150:1115–21.
- Herrmann W, Obeid R: Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2011, 49: 435–441.
- Hii JTY, Wyse GD, Gillis AM, et al: Precordial QT interval dispersion as a marker of torsades de pointes. *Circulation* 1992, 86: 1376-82.
- Hirschfeld RM. The comorbidity of major depression and anxiety disorders: recognition and Management in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001;3(6):244–54.
- Hodes GE, Menard C, Russo SJ: Integrating interleukin 6 into depression: diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress* 2016; 4: 15-22.
- Hoffmann VP, Ahl J, and Meyers A. et al. Wellness intervention for patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry.* 2005 66(12):1576–1579.
- Hoffmann VP, Bushe C, Meyers AL, et al.: A wellness intervention program for patients with mental illness: self-reported outcomes. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2008;10(4):329-31. doi: 10.4088/pcc.v10n0411c.
- Honig A, Maes M: Psychoimmunology as a common pathogenetic pathway in myocardial infarction, depression and cardiac death. *Curr Opin Psychiatry* 2000; 13:661-664.

- Hooshmand B, Solomon A, Kareholt I, et al.: Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* 2010; 75:1408-14.
- Hooshmand B, Solomon A, Kåreholt I, et al.: Associations between serum homocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study. *J Intern Med* 2012, 271:204-212.
- Horrobin DF, Glen AIM, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 13:195–207, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)90043-4](http://dx.doi.org/10.1016/0920-9964(94)90043-4).
- Howes O, McCutcheon R, Stone J: Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol.* 2015; 29(2): 97–115. doi:10.1177/0269881114563634.
- Hsu, MC., Huang, YS. & Ouyang, WC. Beneficial effects of omega-3 fatty acid supplementation in schizophrenia: possible mechanisms. *Lipids Health Dis* 19, 159 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01337-0>.
- Huffman JC, Stern AT: The Use of Benzodiazepines in The Treatment of Chest Pain: A Review of The Literature. *The Journal of Emergency Medicine*, 2003; Vol. 25, No. 4, pp. 427–437.
- Chen YH, Lin HC, Lin HC. Poor clinical outcomes among pneumonia patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011; 37:1088-94.
- Jacobi F, Hofler M, Siebert J, et al. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the mental health module of the German health interview and examination survey for adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res.* 2014;23(3):304–19.
- Jacobi F, Hofler M, Strehle J, et al. Twelve-months prevalence of mental disorders in the German health interview and examination survey for adults – mental health module (DEGS1-MH): a methodological addendum and correction. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2015;24(4):305–13.
- Jann MW, Penzak SR. Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics: An Update and Comparison Between Agents. *CNS Drugs.* 2018 Mar;32(3):241-257. doi: 10.1007/s40263-018-0508-6. Erratum in: *CNS Drugs.* 2018 Jun;32(6):603.
- Jeroen Deenik, Chris van Lieshout, Harold F van Driel, et al.: Cost-Effectiveness of a Multidisciplinary Lifestyle-Enhancing Treatment for Inpatients With Severe Mental Illness: The MULTI Study V, *Schizophrenia Bulletin Open*, 10.1093/schizbullopen/sgac022, 3, 1, (2022).
- Jiang W, Krishnan RRR, O'Connor CHM: Depression and heart disease. *CNS Drugs* 2002, 16(2): 111–127.
- Jonge P, van den Brink RHS, Spijkerman TA, et al.: Only Incident Depressive Episode After Myocardial Infarction Are Associated with New Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2204-8).
- Jouven X, Empana JP, Schwarz PJ, et al.: Heart-Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Death. *N Engl J Med* 2005; 352:1951-8.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* 2008;371(9618):1085–1097
- Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, et al.: Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 62(2):275-80.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, et al.: Relationship between dopamine D (2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 514-520 [PMID: 10739409 DOI: 10.1176/appi.ajp.157.4.514]
- Kaufman J, Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety.* 2000;12(Suppl 1):69–76.
- Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS: Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The normative aging study. *Circulation* 1994; 90: 2225–2229.
- Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS: Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety. *Am J Cardiol* 1995;75: 882–885.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al.: Comorbidity Survey R: the epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289(23):3095–105.
- Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol.* 2007; 3:137–58.

- Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, et al.: Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2(3): 258–270. doi:10.1016/S2215-0366(14)00122-9.
- Khaykin Y, Dorian P, Baker B, et al: Autonomic correlates of antidepressant treatment using heart-rate variability analysis. *Can J Psychiatry* 1998; 43:83–186.
- Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al.: Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Jun 14;315(22):2424-34. doi: 10.1001/jama.2016.7602. Erratum in: *JAMA*. 2016 Sep 6;316(9):995.
- Kilbourne AM, Morden NE, Austin K, et al.: Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders: identifying modifiable risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009; 31(6): 555–563.
- Kim, JH.; Lee, JO.; Lee, SK.; et al: Clozapine activates AMP-activated protein kinase (AMPK) in C2C12 myotube cells and stimulates glucose uptake. *Life Sci*. 2010, 87, 42–48.
- Kim SW, Kang HJ, Bae KY, et al.: Interactions between pro-inflammatory cytokines and statins on depression in patients with acute coronary syndrome. *Progress in neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2018; 80: 250-254
- Kim, H.O., Seo, G.H. & Lee, B.C. Real-world effectiveness of long-acting injections for reducing recurrent hospitalizations in patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 2020; 19, 1. <https://doi.org/10.1186/s12991-019-0254-2>.
- Kindler, J., Lim, C.K., Weickert, C.S. et al. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2020; 25, 2860–2872. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0401-9>
- Kittnar O, Šťovíček P: Contemporary Body Surface Potential Mapping in Electrocardiology and its Perspectives. *Physiol Res* 1993, 42: 141-143.
- Kittnar O, Paclt I, Kitzlerová E, et al.: QT dispersion and electrical heart field morphology in patients treated with dosulepin. *Physiol Res* 2004;53(4):379-86.
- Kitzlerová E., Paclt I., Slavíček J.: Antidepressiva a jejich účinek na kardiovaskulární aparát. *Česká a Slovenská psychiatrie* 2002, 8, s. 429–433.
- Kitzlerová E., Slavíček J., Pišvejcová K., et al.: Plasma levels of dosulepine and heart electric field. *Physiological Research* 2003, 52 (3), 319–325.
- Kitzlerová E: Morfologické změny elektrického srdečního pole v rámci terapie depresivní poruchy antidepressivy. *Doktorská dizertační práce*, 2004.
- Kitzlerová E: Společné patofyziologické mechanismy deprese a kardiovaskulárních onemocnění. *Česká a Slovenská psychiatrie* 2004, 6, ss. 360–367.
- Kitzlerová E, Kittnar O, Paclt I, a kol.: Morfologické změny elektrického srdečního pole u pacientů trpících depresivní poruchou a léčených dosulepinem. *Česká a Slovenská psychiatrie* 2004, 8, ss. 472–480.
- Kitzlerová E, Kittnar O, Paclt I, a kol.: Morphologic changes of heart electric field in depressive patients treated with dosulepin. *European Neuropsychopharmacology* 2005, vol. 15, No 1, pp. 75-76
- Kitzlerová E, Motlová L.: Program pro dobré zdraví – první zkušenosti a výsledky v ČR. *Psychiatrie pro praxi* 2005, 6: 292–296.
- Kitzlerová E, Anders M, Kautzner J, Dohnalová A. Hodnocení psychopatologie u pacientů trpících paroxysmálními supraventrikulárními tachykardiemi za rok po provedené radiofrekvenční ablacii. *Česká a slovenská psychiatrie* 2005; 1:15-20.
- Kitzlerová E, Motlová L: Program pro dobré zdraví – ohlédnutí za prvním rokem. *Česká a Slovenská psychiatrie* 2006, 2, ss. 91-94.
- Kitzlerová E, Anders M: Depresivní porucha a kardiovaskulární onemocnění. In: *Deprese z různých úhlů pohledu*, edit. Galén 2006, ss. 87–99 (ISBN 80-7262-421-0).
- Kitzlerová E: Patofyziologické souvislosti kardiovaskulárních onemocnění a depresivní poruchy a trendy v jejich léčbě. *Psychiatrie* 2007, 1, str. 31-38.
- Kitzlerová E, Anders M, Kautzner J, et al: Evaluation of psychopathology in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Experimental and Clinical Cardiology* 2007, No 1, volume 12, pp. 42-45.
- Kitzlerová E, Anders M: The role of some new factors in the pathophysiology of depression and cardiovascular disease: Overview of Recent Research. *Neuroendocrinol Lett* 2007; 28(6):832–840.
- Kitzlerová E, Motlová L, Dragomirecká E: I pacienti se schizofrenií mohou být fit: Roční výsledky Programu pro dobré zdraví v České republice. *Psychiatrie* 2008, 12(2), str. 78-81.

- Kitzlerová E, Anders M: Deprese a kardiovaskulární choroby – společný průnik na rovině psychosociální a behaviorální. *Česká a Slovenská Psychiatrie* 2010, 106(2): 87–92.
- Kitzlerová E.: Deprese a kardiovaskulární onemocnění. *Interní Medicína* 2012; 14(2); str. 73-77.
- Kitzlerová E, a kol: Homocystein v etiopatogenezi depresivní poruchy a Alzheimerovy nemoci. *Česká a Slovenská Psychiatrie* 2013; 109 (5): 233-243.
- Kitzlerová E, et al. Plasma homocysteine in Alzheimer's disease with or without co-morbid depressive symptoms. *Neuro Endocrinol Lett* 2014; 35 (1): 42-49.
- Kitzlerová E, a kol.: Význam homocysteinu a kortizolu v diagnostice depresivní poruchy – výsledky z výzkumného záměru. *Čes a slov Psychiat* 2015; 111(6): 275–281.
- Kitzlerová E: Psychotická onemocnění a životní styl. In Raboch et al. Duševní zdraví a životní styl. *Psychiatrie životním stylem. Mladá fronta* 2019. Str. 154-163. ISBN 978-80-204-5501-7.
- Kitzlerová E: Deprese u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním – lze léčit bezpečně? *Medicína pro praxi* 2021; 18(5): 316-321.
- Kitzlerová E, Suchánek P: Životní styl u pacientů s psychózami aneb platí“ Ve zdravém těle zdravý duch?“ *Kap CZ, s. r. o. 2022 (1. díl)*. ISBN: 978-80-905210-4-9.
- Kitzlerová E, Suchánek P: Životní styl u pacientů s psychózami. *Praktická doporučení v otázkách a odpovědích. Kap CZ, s. r. o. 2023 (2. díl)* in press.
- Kiviniemi M, Suvisaari J, Pirkola S, et al. Fiveyear follow-up study of disability pension rates in first-onset schizophrenia with special focus on regional differences and mortality. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33:1445-52.
- Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al.: Beta-Blocker Therapy and Symptoms of Depression, Fatigue, and Sexual Dysfunction. *JAMA* 2002; 288:351-7
- Kornecki E, Ehrlich YH, Lenox RH. Platelet-activating factor-induced aggregation of human platelets specifically inhibited by triazolobenzodiazepines. *Science* 1986; 225:1454–6.
- Kotas, M. E. & Medzhitov, R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell* 2015, 60, 816–827.
- Krantz AM, Martens EJ, de Jonge P, et al.: Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*.2010; 56: 38-46.
- Krantz DS, Burg MM: Current perspective on mental stress-induced myocardial ischemia. *Psychosom Med*. 2014; 76: 168-170.
- Kubzansky LD, Sparrow D, Vokonas P, et al.: Is the glass half empty or half full? A prospective study of optimism and coronary heart disease in the normative aging study. *Psychosom Med* 2001; 63:910-916.
- Kuo MW, Yeh SH, Chang HM, et al.: Effectiveness of oral health promotion program for persons with severe mental illness: a cluster randomized controlled study. *BMC Oral Health*. 2020 Oct 27;20(1):290. doi: 10.1186/s12903-020-01280-7.
- Kwon D. How the Brain Controls Sickness and Health. *Nature* 2023; vol. 614, pp. 613-615.
- Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, et al.: Elevated platelet factor 4 and β -thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biological Psychiatry* 1997; 42 (4): 290-295.
- Lahti, A., Weiler, M., Tamara, M. et al. Effects of Ketamine in Normal and Schizophrenic Volunteers. *Neuropsychopharmacol* 2001;25,455–467. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00243-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00243-3).
- Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H, et al.: Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychol Med*. 2012 Nov;42(11):2275-85. doi: 10.1017/S0033291712000396.
- Landry MJ, Smith DE, Steinberg JR: Anxiety, depression, and substance use disorders: diagnosis, treatment, and prescribing practices. *J Psychoactive Drugs* 1991; 23: 397–416.
- Larsen KK, Christensen B, Søndergaard J, et al.: Depressive Symptoms and Risk of New Cardiovascular Events or Death in Patients with Myocardial Infarction: A Population-Based Longitudinal Study Examining Health Behaviors and Health Care Interventions. *PLOS ONE* 2013, 8(9): e74393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074393>.
- Larson MS, McDonald K, Young C, et al.: Quality of life before and after radiofrequency catheter ablation in patients with drug refractory atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *American Journal of Cardiology* 1999, 84: 471-473.

- Lauer MS, Okin PM, Larson MG, et al.: Impaired heart rate response to graded exercise: prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study, *Circulation* 1996; 93:1520-6.
- Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS One* 2011;6: e24597.
- Laursen TM, Mortensen PB, MacCabe JH et al. Cardiovascular drug use and mortality in patients with schizophrenia or bipolar disorder. A Danish population-based study. *Psychol Med* 2013; 12:1-13.
- Laursen TM, Musliner KL, Benros ME et al. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord* 2016; 193:203-7.
- Lawrence D, Holman CDJ, Jablensky AV et al. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980–1998. *Br J Psychiatry* 2003; 182:31-6.
- Lehto S, Koukkunen H, Hintikka J, et al: Depression after coronary heart disease events. *Scand Cardiovasc J* 2000, 34: 580–583.
- Leonard BE: *Fundamentals of Psychopharmacology*, John Wiley & sons, ltd., 1994, p.267.
- Lesperance F, Frasure – Smith N: Depression in patients with cardiac disease: A practical review. *J Psychosom Res* 2000, 48: 379–391.
- Lessmeier TJ, Gamperling D, Johnson-Liddon V, et al.: Unrecognized paroxysmal supraventricular tachycardia. Potential for misdiagnosis as panic disorder. *Arch Intern Med* 1997, 157 (5): 537-543
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9831):2063–2071.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382(9896):951–962.
- Li, Z.; Chen, P.; Chen, J.; et al.: Glucose and Insulin-Related Traits, Type 2 Diabetes and Risk of Schizophrenia: A Mendelian Randomization Study. *EBioMedicine* 2018, 34,182–188.
- Liberman RP, Hilty DM, Drake RE, et al.: Requirements for multidisciplinary teamwork in psychiatric rehabilitation. *Psychiatr Serv* 2001 Oct; 52(10): 1331-42.doi: 10.1176/appi.ps.52.10.1331.
- Liebelt EL, Ulrich A, Francis PD, et al: Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant overdoses. *Crit Care Med* 1997, 25: 1721–1726.
- Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al.: Depression as a risk factor for prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129 (12):1350-1369).
- Lilja AM, Röjdner J, Mustafiz T, et al.: Age-Dependent Neuroplasticity Mechanisms in Alzheimer Tg2576 Mice Following Modulation of Brain Amyloid- β Levels. *PLoS One* 2013;8(3): e58752.
- Lincoln TM, Wilhelm K, Nestoriuc Y: Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-analysis. *Schizophrenia Res.* 2007, vol. 96, no. 1-03, p.232-245.
- Linker NJ, Colonna P, Kekwick CA, et al: Assessment of QT dispersion in symptomatic patients with congenital long QT syndromes. *Am J Cardiol* 1992, 69: 634-638.
- Liu NH, Daumit GH, Dua T, et al.: Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry* 2017; 16:30–40.
- Liu, JCW.; Gorbovsckaya, I.; Hahn, MK, et al.: The Gut Microbiome in Schizophrenia and the Potential Benefits of Prebiotic and Probiotic Treatment. *Nutrients* 2021, 13, 1152
- Lovallo WR, Gerin W: Psychophysiological Reactivity: Mechanisms and Pathways to Cardiovascular Disease. *Psychosomatic Medicine* 2003; 65:36-45.
- Lundmark J, Bengtsson F Nordin, et al.: Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 2000, 101, 354–359.
- Ľupták M, Michaličková D, Fišar Z, Kitzlerová E, et al.: Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. *World J Psychiatr* 2021; 11(7): 277-296.
- Mack S, Jacobi F, Gerschler A, et al.: Self-reported utilization of mental health services in the adult German population--evidence for unmet needs? Results of the DEGS1-mental health module (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res.* 2014;23(3):289–303.

- Maes M, Kubera M, Obuchowiczwa E, et al.: Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32(1):7–24.
- Magliano L, Fadden G, Madianos M: Burden on the families of patients with schizophrenia: results of the BIOMED I study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 1998, vol. 33, no.9, p. 405-12.
- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299–312.
- Malhotra S, Tesar GE, Franco K: The Relationship between Depression and Cardiovascular Disorders. *Current Psychiatry Reports* 2000, 2: 241–246.
- Malzberg B: Mortality among patients with involution melancholia. *Am J Psychiatry* 1937, 93: 1231–1238.
- Marrone MC, Coccurello R: Dietary Fatty Acids and Microbiota-Brain Communication in Neuropsychiatric Diseases. *Biomolecules* 2020, 10, 12; doi:10.3390/biom10010012.
- MattinaGF, Ryan J Van Lieshout, Steiner M: Inflammation, depression and cardiovascular disease in women: the role of the immune system across critical reproductive events. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2019, Vol. 13: 1–26.
- Mavrides N, Nemeroff C. Treatment of depression in cardiovascular disease. *Depress Anxiety*. 2013 Apr;30(4):328-41. doi: 10.1002/da.22051.
- McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD: Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry* 2020; 19(1): 15-33. doi: 10.1002/wps.20693.
- McFarlane WR: Family Interventions for Schizophrenia and the Psychoses: A Review. *Fam Process*. 2016 Sep;55(3):460-82. doi: 10.1111/famp.12235.
- McGinty EE, Baller J, Azrin ST et al. Interventions to address medical conditions and health-risk behaviors among persons with serious mental illness: a comprehensive review. *Schizophr Bull* 2016; 42:96-124.
- McGorry PD, Killackey E, Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry*. 2008;7(3): 148–156).
- McGorry PD, Yung AR, Bechdolf A, et al.: Back to the future: predicting and reshaping the course of psychotic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):25–27.
- McGrady H, Rees JA: Toxicity of dothiepin in overdose. *The Lancet* January 29, 1994, Vol.343, 292–293.
- Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, et al.: Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta – analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33(3): 203-216.
- Melkersen K, Dahl ML: Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* 2004; 64(7): 701–723.
- Melsom M, Andreassen H, Melsom H, et al.: Diazepam in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1976; 38: 804–810.
- Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annual review of medicine*. 2013; 64:393–406.
- Mendels J, Chernoff RW, Blatt M: Alprazolam as an adjunct to propranolol in anxious outpatients with stable angina pectoris. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 8–11.
- Menza M, Vreeland B, Minsky S, et al.: Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multinodal weight control antipsychotic program. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 471-477.
- Mezinárodní klasifikace nemocí. 10.revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Diagnostická kritéria pro výzkum. Praha, Psychiatrické centrum 1996.
- Miller KA, Siscovick DS, Shepard L, et al.: Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Eng J Med* 2007; 356: 447-58.
- Mineka S, Watson D, Clark LA: Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annu Rev Psychol* 1998; 49: 377–412.
- Minichino A, Bersani FS, Calò WK, et al.: Smoking behaviour and mental health disorders--mutual influences and implications for therapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Oct 10;10(10):4790-811. doi: 10.3390/ijerph10104790.
- Mischoulon D, Dunlop BW, Kinkead B, et al.: Omega-3 Fatty Acids for Major Depressive Disorder With High Inflammation: A Randomized Dose-Finding Clinical Trial. *J Clin Psychiatry* 2022; 83(5): 21m14074.
- Mitchell AJ, Vaze A, Rao S: Clinical diagnosis of depression in primary care: a metaanalysis. *Lancet* 2009; 374 (9690): 609-619.

- Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E, et al.: Association between Mental Disorders and Subsequent Medical Conditions. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1721-1731. doi: 10.1056/NEJMoa1915784.
- Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezae N: Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. *Front. Psychiatry* 2019; 10:892. doi: 10.3389/fpsy.2019.00892
- Montgomery SA, Baldwin D, Green M: Why do amitriptyline and dothiepin appear to be so dangerous in overdose? *Acta Psychiatr. Scand.* 1989, 80 (suppl.354), 47-53.
- Moon E, Lee SH, Kim DH, Hwang B: Comparative study of heart rate variability in patients with schizophrenia, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder or major depressive disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013; 11(3): 137-143.
- Morillas-Ruiz JM, Rubio-Perez JM, Albaladejo MD, et al.: Effect of an antioxidant drink on homocysteine levels in Alzheimer's patients. *J Neurol Sci.* 2010; 299: 175–178.
- Muesser KT, Torrey WC, Lynde D, et al.: Implementing Evidence-Based Practices for People With Severe Mental Illness. *Behavioral Modification* 2003, vol. 27, no. 2, p. 387-411.
- Müller N, Weidinger E, Leitner B: The role of inflammation in schizophrenia. *Front. Neurosci.* 2015, 9:372., doi: 10.3389/fnins.2015.00372.
- Müller N: Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophrenia Bulletin* 2018, vol. 44 no. 5 pp. 973–982, doi:10.1093/schbul/sby024.
- Munawar N, Ahsan K, Muhammad K, et al.: Hidden Role of Gut Microbiome Dysbiosis in Schizophrenia: Antipsychotics or Psychobiotics as Therapeutics? *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 7671. <https://doi.org/10.3390/ijms22147671>.
- Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB: The relationship of depression to cardiovascular disease. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:580–592.
- Mykletun A, Bjerkeset O, Dewey M, et al.: Anxiety, depression and Cause-Specific Mortality: The HUNT Study. *Psychosomatic Medicine* 2007; 69: 1-9.
- Nasir M, Sturts A, Sturts A: Common Types of Supraventricular Tachycardia: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2023 Jun;107(6):631-641. PMID: 37327167.
- Netea, M. G. et al. A guiding map for inflammation. *Nat. Immunol.* 2017, 18, 826–831.
- Newman DM, Dorian P, Paquette M, et al: Effect of an implantable cardioverter defibrillator with atrial detection and shock therapies on patient-perceived, health-related quality of life. *Am Heart J.* 2003; 145:841, 846.
- Niemann JT, Bessen HA, Rothstein RJ, et al.: Electrocardiographic Criteria for Tricyclic Antidepressant cardiotoxicity. *Am J cardiol* 1986, 57,1154-1159.
- Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J, et al: Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One.* 2013;8(1):e55176. doi: 10.1371/journal.pone.0055176.
- Nordström AL, Farde L, Wiesel FA, et al.: Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 227-235 PMID: 8097114 DOI: 10.1016/0006-3223(93)90288o.
- O'Keefe CD, Noordsy DL, Liss TB, et al.: Reversal of antipsychotic-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 907-912.
- Ostman, M: Family burden and participation in care: differences between relatives of patients admitted to psychiatric care for the first time and relatives of re-admitted patients. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2004, vol. 11, no.5, p.608-613.
- Osvaldo PA, Kieran McPaul, Hankey GJ, et al.: Homocysteine and depression in later life. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(11):1286-1294.
- Paclt I, Slavíček J, Kittnar O, et al: Electrocardiological changes during the treatment with antidepressants in man, *Homeostasis* 1995,36: 223–227.
- Paclt I, Slavíček J, Dohnalová A, et al: Elektrokardiografické změny v průběhu léčby antidepresivy, *Neurobiologie duševních poruch, Galén* 1999: 172–178.
- Paclt I, Slavíček J, Kitzlerová E, et al: Electrocardiographic dose-dependent changes in prophylactic doses of dosulepine, lithium and citalopram. *Physiol Res* 2003, 52: 311–317.
- Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, et al.: The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127-137.

- Parashar S, Rumsfeld JS, Spertus JA, et al.: Time Course of Depression and Outcome of Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166:2035-2043.
- Pearce M, Garcia L, Abbas A, et al.: Association Between Physical Activity and Risk of Depression A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(6):550-559.
- Pearlman DM, Najjar S. Meta-analysis of the association between N-methyl-d-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Schizophr Res*. 2014 Aug;157(1-3):249-58. doi: 10.1016/j.schres.2014.05.001.
- Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D: Depletion of omega - 3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43:315–319.
- Peinado L, Merino JL, Gnoatto M et al.: Spontaneous transition of four different types of supraventricular tachycardias in one patient. *Europace* 2004 6(3):220-221.
- PelleCarney RM, Freedland KE, Rich MW, et al.: Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. *Ann Behav Med* 1995, 17: 142–149.
- Pelletier R, Bacon SL, Arsenault A, et al.: Relative associations between depression and anxiety on adverse cardiovascular events: does a history of coronary artery disease matter? A prospective observational study. *BMJ Open*. 2015 Dec 15;5(12): e006582. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006582.
- Penninx BWJH, Beekman ATF, Honig A, et al: Depression and Cardiac Mortality. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58: 221 – 227.
- Peppers GS, Lee RW: Sympathetic activation in heart failure and its treatment with beta – blockade. *Arch Intern Med* 1999,159:225–34.
- Perry, B.I.; McIntosh G.; Weich, S.; et al.: The association between first-episode psychosis and abnormal glycaemic control: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2016, 3, 1049–1058.
- Pillinger, T.; Beck, K.; Gobjila, C.; et al.: Impaired Glucose Homeostasis in First-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017, 74, 261–269.
- Pillinger T, D’Ambrosio E, McCutcheon R, et al.: Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. *Molecular Psychiatry* 2019; 24, 776–794.
- Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al.: Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020, 7(1):64-77.
- Piña IL, Di Palo KE, Ventura HO: Psychopharmacology and Cardiovascular Disease. *Journal of The American College of Cardiology* 2018; No 20, Vol 71; No. 20; 2346–59.
- Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, et al. Meta-analysis of SSRIs in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 107 (7): 972-9
- Polcwiartek, C.; Kragholm, K.; Rohde, C.; et al: Diabetic ketoacidosis and diabetes associated with antipsychotic exposure among a previously diabetes-naïve population with schizophrenia: A nationwide nested case-control study. *Diabetologia* 2017, 60, 1678–1690.
- Pouwer F, Nijpels G, Beekman AT, et al.: Fat food for a bad mood. Could we treat and prevent depression in Type 2 diabetes by means of ω -3 polyunsaturated fatty acids? A review of the evidence. *Diabetic Medicine* 2005, 22, 1465–1475, pp. 153-175.
- Prasitlumkum R, Siontis GCM, Nikolakopoulou A, et al.: Antidepressant treatment in patients following acute coronary syndromes: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *ESC Heart Failure* 2020; 7: 3610–3620.
- Prescorn SH, Fast GA: Therapeutic drug monitoring for antidepressants: Efficacy, safety and effectiveness, *J Clin Psychiatry* 1991, 52: 23–33.
- Priori SG, Napolitano C, Diehl L, et al: Dispersion of the QT interval: a marker of therapeutic efficacy in the long QT syndrome. *Circulation* 1994, 89: 1681-89.
- Provencher HL, Mueser K. Positive and negative symptom behaviors and caregiver burden in the relatives of persons with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1997; 26; pp. 71-80.
- Racková S, Kitzlerová E, Anders M, et al.: Screeningové hodnocení míry závažnosti zneužívání alkoholu. *Čes a slov Psychiatr* 2018;114(1): 24–28.
- Raffa, M., Atig, F., Mhalla, A. et al. Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naïve first-episode schizophrenic patients. *BMC Psychiatry* 11, 124 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-124>.

- Rasmussen SL, Overo KF, Tanghøj P: Cardiac safety of Citalopram: Prospective Trials and Retrospective analyses. *J ClinPsychopharmacology*, October 1999, vol 19/ No 5, 407–415.
- Refsum H, Nurk E, Smith AD, et al.: The Hordaland Homocysteine Study: a community based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr.* 2006; 136: 1731 S–1740 S.
- Regier, D. A. et al.: Comorbidity of Mental Disorders with Alcohol and Other Drug Abuse: Results from the Epidemiological Catchment Area (EDA) Study. *Journal of the American Medical Association*, 1990, 2511-2518.
- Reinhard SC: Living with mental illness: effects of professional support and personal control on caregiver burden. *Res Nurs Health.* 1994; vol. 17, no. 2, p.79-88.
- Reynolds EH, Carney MWP, Toone BK: Methylation and mood. *Lancet* 1984; ii: 196-98.
- Richards D. Prevalence and clinical course of depression: a review. *Clin Psychol Rev.* 2011;31(7):1117–25.
- Rimes RR, de Souza Moura AM, Lamego MK, et al.: Effects of exercise on physical and mental health, and cognitive and brain functions in schizophrenia: clinical and experimental evidence. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* (2015) 14:1244–54.
- Robinson DG: Early Mortality Among People With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 554–555.
- Rodolico A, Bighelli I, Avanzato C, et al: Family interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2022 Mar;9(3):211-221.
- Rodrigues-Neves, A.C., Ambrósio, A.F. & Gomes, C.A. Microglia sequelae: brain signature of innate immunity in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2022; 12, 493. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02197-1>.
- Rodriguez de la Torre B, Dreher J, Malevany I, et al: Serum levels and Cardiovascular Effects of Tricyclic Antidepressants and Selective Serotonin reuptake Inhibitors in Depressed Patients, *The Drug Monitoring* 2001, 4 (23): 435–440.
- Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al.: Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 29;56(1):38-46. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.034.
- Rogers GB, Keating DJ, Young RL, et al.: From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry.* 2016 Jun;21(6):738-48. doi: 10.1038/mp.2016.50.
- Romeo B, Brunet-Lecomte M, Martelli C, et al.: Kinetics of cytokine levels during antipsychotic treatment in schizophrenia: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018; 21: 828-36. doi: 10.1093/ijnp/pyy062.
- Rondanelli, M.; Faliva, M.A.; Perna, S.; et al.: Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut Microbes* 2017, 8, 521–543
- Roness A, Mykletun A, Dahl AA: Help-seeking behavior in patients with anxiety disorder and depression. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111:51-8.
- Roose SP, Glassman AH, Attia E: Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1998;155(5):660–665.
- Rosenman RH: The impact of anxiety on the cardiovascular system. *Psychosomatics* 1985;26(Suppl.):6-15.
- Roy-Byrne, P.P., Geraci, M., Uhde, T.W.: Life events and the onset of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1992, 143, s. 1424-1427.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J: Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implication for Therapy. *Circulation* 1999; 99:2192-2217.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, et al.: The epidemiology, pathophysiology and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll cardiol.* 2005; 45: 637-651.
- Rozanski A, Kubzansky LD: Psychological functioning and physical health: a paradigm of flexibility. *Psychosom Med* 2005;67(Suppl1): S47-S53.
- Rummel-Kluge CH, Pitschel Waltz G, Baumi J, et al.: Psychoeducation in schizophrenia-Results of a Survey of All Psychiatric Institutions in Germany, Austria, and Switzerland. *Schizophrenia Bulletin.* 2007, vol. 32, no.4, 765-75.
- Rummel-Kluge C, Kissling W. Psychoeducation for patients with schizophrenia and their families. *Expert Rev Neurother.* 2008 Jul;8(7):1067-77. doi: 10.1586/14737175.8.7.1067. PMID: 18590477.

- Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia: Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1123–1131. doi:10.1001/archpsyc.64.10.1123
- Sales E: Family burden and quality of life. *Quality of life research*. 2003, vol. 12, suppl. 1, p.33-41.
- Sarsenbayeva A, Marques-Santos CM, Thombare K, et al.: Effects of second-generation antipsychotics on human subcutaneous adipose tissue metabolism. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 110:104445. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104445.
- Sarsenbayeva A, Dipta P, Lundqvist M, et al.: Human macrophages stimulate expression of inflammatory mediators in adipocytes; effects of second-generation antipsychotics and glucocorticoids on cellular cross-talk. *Psychoneuroendocrinology*. 2021; 125:105071. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.105071.
- Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE.: SSRIs and myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104:1894–1898.
- Severus WE, Littman AB, Stoll AL: Omega – 3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harvard Rev Psychiatry* 2001; 9:280–293.
- Sevillano-Jiménez A, Romero-Saldaña M, García-Rodríguez M et al.: Nutritional Impact and Eating Pattern Changes in Schizophrenic Spectrum Disorders after Health Education Program on Symbiotic Dietary Modulation Offered by Specialised Psychiatric Nursing-Two-Arm Randomised Clinical Trial. *Nutrients* 2022; 14(24):5388. doi: 10.3390/nu14245388.
- Shao M, Lin X, Jiang D, Tian H et al.: Depression and cardiovascular disease: Shared molecular mechanisms and clinical implications; *Psychiatry Research* 2020; 285; 112802.
- Shapiro PA, Lesperance F, Frasure – Smith N, et al.: An open – label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHART Trial). *Am Heart J* 1999; 137:1100–1106.
- Shapiro PA: Heart disease. In: Levenson JL (Ed.). *Textbook of Psychosomatic Medicine*, Richmond (Virginia) – Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc. 2005:423-444.
- Shell WE, Swan HJ. Treatment of silent myocardial infarction with transdermal nitroglycerin added to beta-blockers and alprazolam. *Cardiol Clin* 1986; 4:697–704.
- Sheps DS, Sheffield D: Depression, Anxiety, and the Cardiovascular System: The Cardiologist's Perspective. *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (suppl 8): 12–16.
- Scheewe TW, Jorg F, Takken T, et al.: Low Physical Activity and cardiorespiratory Fitness in people With Schizophrenia: A Comparison With matched healthy Controls and Associations With Mental and Physical Health. *Frontiers in Psychiatry* 2019; vol 10, Article 87.
- Scherrer JF, Chrusciel T, Zeringue A, et al: Anxiety disorders increase risk of incident myocardial infarction in depressed and nondepressed Veterans Administration patients. *Am heart J*.2010; 159:772-779.
- Schuch FB, Vancampfort D. Physical activity, exercise, and mental disorders: it is time to move on. *Trends Psychiatry Psychother*. 2021 Jul-Sep;43(3):177-184. doi: 10.47626/2237-6089-2021-0237.
- Schulz SM, Massa C, Grzbiela A, et al.: Implantable cardioverter defibrillator shocks are prospective predictors of anxiety. *Heart & Lung* 2013; Volume 42, Issue 2, Pages 105-111.
- Sibitz I, Amering M, Gossler R, et al.: Patient's perspective on what works in psycheducational groups for schizophrenia. *Soc Psychiatr Epidemiol* .2007, vol. 42, no. 11, 909-915.
- Sidi A, Rush W. Midazolam's effects on myocardial load and coronary perfusion: reduced regional O₂ consumption and lactate production during ischemia in dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8:302–9.
- Silvers KM, Scott KM: Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public Health Nutr* 2002; 5(3):427-31.
- Singh N, Singh HK, Khan IA: Serial Electrocardiographic Changes as a Predictor of Cardiovascular Toxicity in Acute Tricyclic Antidepressant Overdose. *Am J Ther* 2002, 9, 75–79.
- Slaviček J, Paclt I, Kittnar O, et al: Some electrocardiographic side effects of antidepressant drugs, *Cor Vasa* 1995, 37: 212–216.
- Slaviček J, Paclt I, Hamplová J, et al: Antidepressant Drugs and Heart Electric Field. *Physiological Research* 1998, 47,297-300.
- Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, et al.: Cardiac Autonomic Control Buffers Blood Pressure Variability Responses to Challenge: A Psychophysiological Model of Coronary Artery Disease. *Psychosomatic Medicine* 1999; 61:58–68.

- Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al.: Homocystein-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5(9): e12244.
- Sommer IE, Bearden CE, Dellen E, et al.: Early interventions in risk groups for schizophrenia: what are we waiting for? *npj Schizophrenia* (2016) 2, Article number: 16003; doi:10.1038/npjischz.2016.3.
- Stahl SM: Targeting Dopamine and Serotonin Receptors for Psychosis, Mood, and Beyond: So-Called “Antipsychotics”. In: *Stahl’s Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Eds. Cambridge University Press.2021, pp. 159-244.
- Steffen A, Nübel J, Jacobi F, et al.: Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. *BMC Psychiatry* 2020 Mar 30;20(1):142-157
- Steptoe A, Kimaki M: Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health*.2013; 34:337-354.
- Stordal E, Bjelland I, Dahl AA, Mykletun A: Anxiety and depression in individuals with somatic health problems. The Nord-trondelag health study (HUNT). *Scand J Prim Health Care* 2003; 21: 136-41.
- Straub, R. H. The brain and immune system prompt energy shortage in chronic inflammation and ageing. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017, 13, 743–751.
- Strik JMH, Honig A, Lousberg R, et al.: A double – blind placebo – controlled study of efficacy and safety of fluoxetine in patients with major depression following a first myocardial infarction (abstract). Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatry Association. Washington DC, 1999, May 15–20.
- Stubbs B, Vancampfort, Hallgren M, et al.: EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *European Psychiatry* 2018, 54:124–144.
- Stubbs B, Williams JE, Gaughran F, et al.: How sedentary are people with psychosis? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2016; 171:103–9.
- Suchopár J, Prokeš M: Polypragmázie a lékové interakce. *Vnitřní lékařství* 2011; 57(9): 755-759.
- Suchopár J, Prokeš M, Suchopár Š: Obecné aspekty lékových interakcí. In: *Lékové interakce* (Eds.) Drug Agency, s.s. 2023. ISBN: 978-80-908788-1-5.
- Sullivan M, LaCroix A, Spertus J, et al.: Five-year prospective study of the effects of anxiety and depression in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 86:1135-8.
- Suridjan I, Rusjan P, Addington J, et al.: Dopamine D2 and D3 binding in people at clinical high risk for schizophrenia, antipsychotic-naïve patients and healthy controls while performing a cognitive task. *J Psychiatry Neurosci* 2013;38(2): pp. 98-106.
- Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben R, et al.: Prospective cohort study of hostility and the risk of cardiovascular disease mortality. *Int J Cardiology* 2005; 100:155-161.
- Sweda N, Cheungpasitporn W, Tokavanich N, et al.: *Med. Sci.* 2021, 9, 26.
- Švestka, J.: Third-, fourth and fifth generation antidepressants (In Czech). *Čs psychiatr* 1994, 90: 3-19.
- Švestka J.: Antidepresiva a QT interval. *Psychiatrie v praxi* 2001,2,84.
- Taipale H, Mittendorfer ER, Alexanderson K, et al.: Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2017; 197: 274–280.
- Tandon R., Lenderking WR, Weiss C, et al. The impact on functioning of second-generation antipsychotic medication side effects for patients with schizophrenia: a worldwide, cross-sectional, web-based survey. *Ann Gen Psychiatry* 2020; 19, 42. <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00292-5>
- Taniguchi, K. & Karin, M. NF-κB, inflammation, immunity and cancer coming of age. *Nat. Rev. Immunol.* 2018, 18, 309–324.
- Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. *Acta Psychiatr Scand.* 2018 Dec;138(6):492-499. doi: 10.1111/acps.12913.
- Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, et al: ENRICH Investigators. Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62, 792–798.
- Taylor GM, Lindson N, Farley A, et al.: Smoking cessation for improving mental health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD013522. doi: 10.1002/14651858.CD013522.pub2.

- Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, et al.: Increased intra – abdominal fat depression in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry* 1997; 41:1140–1142.
- Tighe S, Dinan T: An overview of the central control of weight regulation and the effect of antipsychotic medication. *J Psychopharm* 2005; 19(6): 36-46.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al.: 11 year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009 ;374(9690):620-7. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60742-X.
- Todaro JF, Noc A, Niaura R, et al.: Combined Effect of the Metabolit Syndrome and Hostility on the Incidence of Myocardial Infarction (The Normative Aging Study). *Am J Cardiol* 2005; 96:221-226.
- Tong J, Huang J, Luo X, et al.: Elevated serum anti-NMDA receptor antibody levels in first-episode patients with schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2019; 81:213-219. doi: 10.1016/j.bbi.2019.06.017.
- Topic R, Davor M, Štimac Z, et al: Somatic comorbidity, metabolic syndrome, cardiovascular risk and CRP in patients with recurrent depressive disorders. *Croat med J* 2013; 54: 453-9.
- Ueland PM, Refsum H: Plasma homocysteine, a risk factor for premature vascular disease: plasma levels in healthy persons during pathologic conditions and drug therapy. *Nord Med* 1989; 104: 293-298.
- Vacarino V: The association between depression and coronary heart disease incidence. *Drugs of Today* 2000, 36 (10): 715–724.
- Vacarino V, Goldberg J, Rooks C, et al.: Post-traumatic stress disorder and incidence of coronary heart disease: a twin study. *J Am Coll Cardiol*.2013; 62:970-978.
- Vaidya VA: Stress, depression, and hippocampal damage. *J Biosci* 2000; 25:123–4.
- Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH: Variability of QT Dispersion Measurements in the Surface Electrocardiogram in Patients with Acute Myocardial Infarction and in Normal Subjects. *Am J Cardiol* 1994, 74: 1113-1118.
- Van de Loo SC, Taggart P, Sutton PM, et al: Acute ischaemia: a dynamic influence on QT dispersion. *Lancet* 1997, 349: 306-309.
- Van den Brink, van Melle JP, Honig A et al.: Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the myocardial Infarction and depression – intervention Trial (MIND-IT). *Am heart J* 2002, 144 (2): 219-225.
- Van der Heide I, Poureslami I, Mitic W, et al.: Health literacy in chronic disease management: a matter of interaction. *J Clin Epidemiol*. 2018 Oct; 102:134-138. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.05.010.
- Van Loon GR. Ventricular arrhythmias treated by diazepam. *Can Med Assoc J* 1968; 98:785–7.
- Van Melle JP, Verbeek DE, van den Berg MP, et al.: Beta-blockers and depression after myocardial infarction: a multicenter prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 5;48(11):2209-14. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.056.
- Van Metre L, Chiappetta L, Siedel B, et al.: Educating for wellness: a wellness education group intervention for adults with chronic severe mental illness living in the community. *Issues Ment Health Nurs*. 2011;32(7):408-15. doi: 10.3109/01612840.2011.553771.
- Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009; 374(9690):635–645.
- Vancampfort, D.; Wampers, M.; Mitchell, AJ.; et al.: meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 2013, 12, 240–250.
- Vancampfort, D.; Correll, C.U.; Galling, B.; et al.: Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016, 15, 166–174.
- Vancampfort D, Firth J, Correll CHU, et al.: The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019; 18:53–66.
- Vasiliiu O. The current state of research for psychobiotics use in the management of psychiatric disorders – A systematic literature review. *Frontiers in Psychiatry* 2023, Volume 14, DOI 10.3389/fpsy.2023.1074736.
- Velligan DI, Rao S. Schizophrenia: salient symptoms and pathophysiology. *J Clin Psychiatry*. 2023;84(1):MS21078COM7.
- Venkatasubramanian, G.; Chittiprol, S.; Neelakantachar, N.; et al.: Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naive schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2007, 164, 1557–1560.

- Ventriglio A, Gentile A, Baldessarini RJ, et al.: Improvements in metabolic abnormalities among overweight schizophrenia and bipolar disorder patients. *Eur Psychiatry* 2014 Sep;29(7):402-7
- Verrier RL, Lown B: Behavioral stress and cardiac arrhythmias. *Ann Rev Physiol* 1984; 46:155–76.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468.
- Vogiatzoglou A, Refsum H, Johnston C, et al.: Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology* 2008; 71:826-32.
- Voinov B, Richie WD, Bailey RK. Depression and chronic diseases: it is time for a synergistic mental health and primary care approach. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013; 15:2. Volume 398, 113004.
- Wang PS, Berglund P, Olfson M, et al.: Failure and delay in initial treatment contact after first onset of mental disorders in the National Comorbidity Survey replication. *Arch gen Psychiatry*. 2005; 62: 603-613.
- Ward HE, Tueth M, Sheps D: Depression and cardiovascular disease. *Current Opinion in Psychiatry* 2003, 16 (2): 221–225.
- Ward MC, White DT, Druss BG. A meta-review of lifestyle interventions for cardiovascular risk factors in the general medical population: lessons for individuals with serious mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2015 Apr;76(4): e477-86. doi: 10.4088/JCP.13r08657.
- Ware et al. How to Score the SF-36 Health Survey. Medical Outcomes Trust. 1993. *Dotazník kvality života Short Form – 36 (SF-36)*
- Warrington SJ, Pacham C, Lader M: The cardiovascular effect of antidepressants. *Psychol Med* 1989, 16: (Suppl.): 1-40.
- Watanabe H, Kodama M, Okura Y, et al.: Impact of earthquakes on Takotsubo cardiomyopathy. *JAMA* 2005, 294: 305-307.
- Watkins LL, Grossman P, Krishnan R, et al.: Anxiety vagal control of heart risk. *Psychosom Med* 1998; 60:498–502.
- Watkins LL, Grossman P: Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J* 1999; 137: 453–7.
- Weaver, T., Charles, V., Madden, P., et al.: Co-morbidity of Substance Misuse and Mental Illness Collaborative Study (COSMIC). A study of the Prevalence and Management of Co-Morbidity amongst Adult Substance Misuse & Mental Health Treatment Populations. London: Imperial College of Science 2002.
- Wedervang-Resell K, Szabo A: In *Adolescent Psychosis*, Academic Press 2023, Editor(s): Ingrid Agartz, Runar Elle Smelror, Chapter 7 - The immunopsychiatry of early-onset psychosis,
- Wei Y, Yan VKC, Kang W, et al. Association of Long-Acting Injectable Antipsychotics and Oral Antipsychotics With Disease Relapse, Health Care Use, and Adverse Events Among People With Schizophrenia. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7): e2224163. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.24163.
- Welch CA, Czerwinski D, Ghimire B, et al.: Depression and costs of health care. *Psychosomatics*. 2009;50(4):392–401.
- Werneke, D Taylor, T.A.B. Sanders, et al.: Behavioural management of antipsychotic – induced weight gain: A review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003; Vol. 108(4): 252–259.
- Westman J, Eriksson SV, Gissler M, et al.: Increased cardiovascular mortality in people with schizophrenia: a 24year national register study. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 2018; 27, 519–527.
- Wheatley D. The value of anti-anxiety drugs in the management of cardiac disease. *Acta Med Scand Suppl* 1982; 660:219–30.
- Wheatley D. Anxiolytic drug use in cardiovascular disease: an overview. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20:649–59.
- Wiethoff K, Bauer M, Baghai TC, et al: Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German algorithm project. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(8):1047–54.
- Williams RB Jr: Do benzodiazepines have a role in the prevention or treatment of coronary heart disease and other major medical disorders? *J Psychiatr Res* 1990; 24: 51–56.
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et al.: Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358-363.
- Witcher HU, Jacobi F: Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology* 2005; 15 (4): 357-376.

- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(9):655–79.
- Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al.: Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Eng J Med* 2005, 352:539-48.
- Wolters M, Strohle A, Hahn A: Age-associated changes in the metabolism of vitamin B12 and folic acid: prevalence, aetiopathogenesis nad pathophysiological consequences. *Gerontol Geriatr* 2004; 37:109-135.
- Wood SK: Individual differences in the neurobiology of social stress: implications for depression-cardiovascular disease comorbidity. *Curr Neuropharmacol.*2014; 12: 205-211.
- World Health Organization. Mental health gap action programme. Geneva: World Health Organization, 2008.
- Wu CHK, Huang YT, Lee YK et al.: Anti-anxiety drugs use and cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction: A national wide assessment. *Atherosclerosis* 2014; 235; 496–502.
- Wu, D.; Lewis, E.D.; Pae, M.; et al: Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front. Immunol.* 2018, 9, 3160
- Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR: Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jun 15;2011(6):CD002831.
- Yao JK, Keshavan MS. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Oct 1;15(7):2011-35. doi: 10.1089/ars.2010.3603.
- Yesavage JA & Sheikh JI: Geriatric Depression Scale (GDS), *Clinical Gerontologist* 1986, 5:1-2, 165-173, DOI: 10.1300/J018v05n01_09.
- Yudkin S, Kuman M, Humphires SE, et al.: Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin 6 link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-14.
- Zahn D, Petrak F, Uhl I, et al.: New pathways of inceraesd cardiovascular risk in depression: A pilot study on the association of high-sensitivity C reactive protein with pro-atherosclerotic marker in patients with depression. *J Affect Disord* 2013; 146: 420-5.
- Zannotti M, Pringuey D: A method for quality-of-life assessment in psychiatry: the S-QUA-L-A (Subjective QUALity of Life Analysis). *Quality of life Newsletter* 1992,4: 6.
- Zhao B, Li T, Fan Z, Yang Y, et al.: Heart-brain connections: phenotypic and genetic insights from 40,000 cardiac and brain magnetic resonance images. *medRxiv preprint.*2021 <https://doi.org/10.1101/2021.11.01.21265779>.
- Zhou C, Nutt DJ, Davies SJ: Visualizing classification of drugs used in psychotic disorders. A „subway map“ representing mechanisms, established classes nad informal categories. *J Psychopharmacol* 2022; 36:1007-15.
- Zung, W.W.K.: A Self-rating depression scale. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1965, 15, s. 65-70.