

# Распространенность, заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с распространенными и специфическими тяжелыми психическими расстройствами: крупномасштабный мета-анализ на выборке из 3 211 768 пациентов и 113 383 368 человек из группы контроля

Christoph U. Correll<sup>1-5</sup>, Marco Solmi<sup>5-7</sup>, Nicola Veronese<sup>5</sup>, Beatrice Bortolato<sup>5,8</sup>, Stella Rosson<sup>6</sup>, Paolo Santonastaso<sup>6</sup>, Nita Thapa-Chhetri<sup>9</sup>, Michele Fornaro<sup>10</sup>, Davide Gallicchio<sup>6</sup>, Enrico Collantoni<sup>6</sup>, Giorgio Pigato<sup>6</sup>, Angela Favaro<sup>6</sup>, Francesco Monaco<sup>5</sup>, Cristiano Kohler<sup>11</sup>, Davy Vancampfort<sup>12,13</sup>, Philip B. Ward<sup>14</sup>, Fiona Gaughran<sup>15</sup>, Andriy F. Carvalho<sup>5,11</sup>, Brendon Stubbs<sup>5,15-17</sup>

<sup>1</sup>Psychiatry Research, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; <sup>2</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA; <sup>3</sup>Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; <sup>4</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA; <sup>5</sup>Institute for Clinical Research and Education in Medicine, Padua, Italy; <sup>6</sup>Department of Neurosciences, University of Padua, Padua, Italy; <sup>7</sup>Mental Health Department, Local Health Unit 17, Padua, Italy; <sup>8</sup>Mental Health Department, Local Health Unit 10, Portogruaro, Italy; <sup>9</sup>University of Connecticut Health Center, Farmington, CT, USA; <sup>10</sup>New York Psychiatric Institute, Columbia University, New York, NY, USA; <sup>11</sup>Department of Clinical Medicine and Translational Psychiatry Research Group, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil; <sup>12</sup>KU Leuven Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium; <sup>13</sup>KU Leuven University Psychiatric Center, Leuven-Kortenberg, Belgium; <sup>14</sup>School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, Australia; <sup>15</sup>South London and Maudsley, NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>16</sup>Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>17</sup>Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

Перевод: Шишорин Р. М. (Москва), Красавин Г. А. (Москва)

Редактура: к.м.н. Федотов И. А. (Рязань)

## Резюме

Люди с тяжелыми психическими расстройствами (ТПР) – шизофренией, биполярным расстройством и большим депрессивным расстройством – находятся в группе риска по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), но не хватает всестороннего мета-анализа. Мы провели крупномасштабный мета-анализ, оценивающий распространенность и заболеваемость ССЗ: ишемической болезнью сердца; инсультом, транзиторной ишемической атакой или цереброваскулярной болезнью; застойной сердечной недостаточностью; болезнью периферических сосудов и смертей от ССЗ у пациентов с ТПР (N=3.211.768) в сравнении с контролями (N=113.383.368) (92 исследования). Общая распространенность ССЗ у пациентов с ТПР (средний возраст 50 лет) была 9,9% (95% доверительный интервал (ДИ): 7,4-13,3). Учитывая медиану семи вмешивающихся факторов, пациенты имеют значительно более высокие риски развития ССЗ по сравнению с контрольной группой в межгрупповых исследованиях (отношение шансов (ОШ)=1,53, 95% ДИ: 1,27-1,83; 11 исследований), а также более высокие риски развития ишемической болезни сердца (ОШ=1,51, 95% ДИ: 1,47-1,55) и цереброваскулярной болезни (ОШ=1,42, 95% ДИ: 1,21-1,66). Люди с большим депрессивным расстройством находятся в группе повышенного риска возникновения ишемической болезни сердца, в то время как люди, страдающие шизофренией, имеют повышенный риск развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и застойной сердечной недостаточности. Совокупная заболеваемость ССЗ у пациентов с ТПР была 3,6% (95% ДИ: 2,7-5,3) за средний период наблюдения равный 8,4 года (интервал 1,8-30,0). Учитывая медиану шести вмешивающихся факторов, пациенты с ТПР имели значительно более высокую заболеваемость ССЗ по сравнению с контрольной группой в лонгитюдных исследованиях (отношение рисков (ОР)=1,78, 95% ДИ: 1,60-1,98; 31 исследование). Заболеваемость была так же выше для ишемической болезни сердца (ОР=1,54, 95% ДИ: 1,30-1,82), цереброваскулярной болезни (ОР=1,64, 95% ДИ: 1,26-2,14), застойной сердечной недостаточности (ОР=2,10, 95% ДИ: 1,64-2,70) и для смерти от ССЗ (ОР=1,85, 95% ДИ: 1,53-2,24). Все пациенты с большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством и шизофренией находились в группе повышенного риска смерти от ССР по сравнению с контрольной группой. Заболеваемость ССЗ возрастала с началом приема антипсихотических средств (p=0,008), при повышенном индексе массы тела (p=0,008) и повышенной базовой распространенности ССЗ (p=0,03) у пациентов по сравнению с контролем. Более того, распространенность ССЗ (p=0,07), но не заболеваемость ССЗ (p=0,21), возрастала в более ранних проведенных исследованиях. Этот широкомасштабный мета-анализ подтверждает, что пациенты с ТПР имеют значительно выше риски развития ССЗ и смерти от ССЗ, и что повышенный ИМТ, использование антипсихотических средств и скрининг и лечение ССЗ требуют особого клинического внимания.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистое заболевание, тяжелое психическое расстройство, шизофрения, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, застойная сердечная недостаточность, преждевременная смертность.

(World Psychiatry 2017;16:163–180)

Люди с тяжелыми психическими расстройствами (ТПР) – включая шизофрению, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства связанного с ними спектра – имеют укороченную ожидаемую продолжительность жизни на 10–17,5 лет

по сравнению с общей популяцией<sup>1,2</sup>. В то время как суицид объясняет некоторые из причин сниженной продолжительности жизни<sup>3</sup>, сейчас установлено, что соматические заболевания объясняют подавляющее большинство причин преждевременной смерти<sup>4,5</sup>.

Среди соматических состояний, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основные причины преждевременных смертей у пациентов с ТПР, которые можно потенциально избежать<sup>4</sup>.

Учитывая важность понимания величины, причин и относительной распространенности рисков ССЗ среди людей с ТПР, множество узко ориентированных мета-анализов обнаружили, что люди с большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством или шизофренией находятся в группе повышенного риска ССЗ по сравнению с группой контроля. Эти мета-анализы описали, что люди с депрессией (определенной по наличию симптомов депрессии или диагноза большого депрессивного расстройства) являются группой повышенного риска развития ССЗ, включая инсульт (отношение рисков (ОР)=1,34, 95% ДИ: 1,17-1,54), инфаркт миокарда (ОР=1,31, 95% ДИ: 1,09-1,57), ишемическую болезнь сердца (ОР=1,36, 95% ДИ: 1,24-1,49) и смерть от ИБС (ОР=1,36, 95% ДИ: 1,14-1,63)<sup>6-8</sup>. В то время как явно информативные результаты относительно ССЗ не были специфичными для большого депрессивного расстройства, определенного в соответствии с установленными диагностическими критериями, возможно искажение наблюдаемых корреляций в сторону уменьшения рисков<sup>9</sup>. Другой мета-анализ лонгитюдных исследований, который использовал стандартизированный критерий для определения биполярного расстройства, описал смешанные результаты, поскольку люди с этим расстройством не были в группе повышенного риска инфаркта миокарда (ОР=1,09, 95% ДИ: 0,96-1,24), в то время как риск инсульта был выше, чем в контрольной группе (ОР=1,74, 95% ДИ: 1,29-2,35)<sup>10</sup>. Среди людей с шизофренией, предыдущие мета-анализы<sup>11,12</sup> показали в целом повышенный риск ССЗ по сравнению с контролем (ОР=1,53, 95% ДИ: 1,27-1,86). В этот повышенный риск включались инсульт (ОР= 1,71, 95% ДИ: 1,19-2,46) и сердечную недостаточность (ОР=1,81, 95% ДИ: 1,42-2,29), но не ишемическая болезнь сердца (ОР=1,20, 95% ДИ: 0,93-1,53).

Таким образом, существующие литературные данные дали соответствующее понимание, но все же следует заострить внимание на некоторых ограничениях и ответить на важные вопросы. Во-первых, несколько предыдущих мета-анализов не использовали стандартизованную клиническую оценку для идентификации и категоризации ТПР и/или сердечно-сосудистых осложнений. Во-вторых, остаются неясными достоверные распространенность и заболеваемость каждого типа ССЗ среди людей с ТПР как внутри, так и между основными диагностическими подгруппами ТПР. В-третьих, следует уточнить величину риска преждевременной смертности от ССЗ у людей с ТПР в сравнении с контрольной группой. В-четвертых, не были освещены потенциальные факторы риска для повышенного риска развития ССЗ или смертности от ССЗ среди групп пациентов с ТПР посредством мета-аналитических методов, которые могли бы помочь определить мишени для лечебных руководств, клинических стандартов и разработать профилактические и терапевтические программы. В этой связи, развернутый общий анализ среди людей с ТПР может дать актуальную информацию, позволяющую исследовать возможные общие факторы риска среди многих исследований и их участников и в результате отделить факторы риска ССЗ, ассоциированные с ТПР и/или лечение для этих расстройств, от факторов, являющихся неспецифическими или общими для общей популяции<sup>13</sup>. В добавок, группировка данных позволяет провести исследование демографических, региональных и терапевтических переменных как внутри, так и между основными диагностическими категориями.

Принимая во внимание упомянутое ранее разъяснение, текущий недостаток литературы и необходимость лучшего исследования рисков ССЗ среди пациентов с

ТПР, мы провели этот широкомасштабный мета-анализ, изучающий распространенность, заболеваемость и смертность, связанные с ССЗ и их взаимосвязи среди пациентов с ТПР как внутри, так и между основными диагностическими группами.

## МЕТОДЫ

Систематический обзор и мета-анализ соответствовали требованиям программы PRISMA, следуя предопределенному, но неопубликованному протоколу.

## СТРАТЕГИЯ ПОИСКА

Электронный поиск литературы проводился в Pub-Med, Embase и Scopus из исходных баз данных до 2 августа 2016 года двумя независимыми обзорателями, используя поисковые запросы («биполярное расстройство» ИЛИ «мания» ИЛИ «шизофрения» ИЛИ «шизоаффективный» ИЛИ «психоз» ИЛИ «большая депрессия» ИЛИ «тяжелое психическое заболевание») И («сердечно-сосудистый» ИЛИ «инсульт» ИЛИ «цереброваскулярный» ИЛИ «транзиторная ишемическая атака» ИЛИ «периферический сосудистый» ИЛИ «инфаркт миокарда» ИЛИ «ишемическая болезнь сердца» ИЛИ «гипертензивная кардиомиопатия» ИЛИ «стенокардия» ИЛИ «сердечная недостаточность» ИЛИ «фибриляция предсердий» ИЛИ «тромбоэмболия легочной артерии» ИЛИ «сердечно-сосудистая смертность»). Кроме того, в анализ был включен список литературы обзораемых статей.

## КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ

Мы включали исследования только со следующими характеристиками: а) касающиеся пациентов с шизофренией, расстройствами шизофренического спектра или шизоаффективным расстройством, биполярным расстройством или расстройствами биполярного спектра, большим депрессивным расстройством или депрессивный эпизод, или ТПР (определенные по меньшей мере как 2 из большого депрессивного расстройства, расстройств биполярного спектра и расстройств шизофренического спектра), согласно с DSM-III, DSM-IV, DSM-5, МКБ-8, МКБ-9 или МКБ-10, или с диагнозом из медицинской карты, основанным на клиническом опросе; б) имеющие поперечный или ретроспективно/проспективный продольный дизайн, с включением контрольной группы или без нее; в) использующие стандартизированное определение ССЗ; д) дающие понятие об отношении шансов, отношении рисков и относительном риске, сравнивая пациентов с региональной контрольной группой, долей или числом осложнений на исходном уровне (данные, используемые для поперечных исследований = распространенность) и/или наблюдений (данные используемые для продольных исследований = суммарная заболеваемость).

Мы исключали исследования, которые проводили оценку сердечно-сосудистого риска и/или факторов риска, изучали субклинические формы ССР, или частоту ТПР в популяции с ССЗ. В случае, если имеется множество публикации по одному и тому же исследованию, включалась лишь наиболее современная статья или статья с самым долгим сроком наблюдения. При необходимости мы связывались с первым/ответственным автором возможного исследования для подтверждения права на участие или для запроса неопубликованных данных, представляющих интерес.

## СБОР ДАННЫХ

Семь авторов, независимо разделенные на четыре пары, собирали данные в стандартизованную таблицу формата Microsoft Excel с двусторонней проверкой результатов извлечения информации. Полученные данные включали: авторов, годы и страны; географический регион; дизайн исследования; источник данных;

период сбора информации, диагностические критерии ТПР; диагностические критерии ССЗ; конкретные диагнозы ТПР и ССЗ; критерии включения пациентов и контролей; количество пациентов и контролей; доля или количество пациентов с ССЗ, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной болезнью и застойной сердечной недостаточностью на исходном уровне; количество осложнений за период наблюдения; длительность наблюдения; количество и тип переменных, рассмотренных в анализе; относительный риск, ОР и отношение шансов с их соответствием 95% выше и ниже доверительного интервала; средний возраст и его средние отклонение; средний ИМТ с его средним отклонением; доля мужчин в исследовании; сопутствующие ожирение, алкогольная и наркотическая зависимости, диабет, артериальная гипертензия и гиперлипидемия; семейный статус; статус занятости; доля пациентов с доходом ниже прожиточного минимума и низким уровнем урбанизации; и доля пациентов принимающих антипсихотические средства. Относительные риски, высчитываемые по модели регрессии Кокса, были включены в анализ отношения рисков. Если авторами не было уточнен момент использования регрессии Кокса для вычисления относительного риска, мы контактировали с ними для разъяснения вопроса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичным результатом были данные о распространенности и суммарной заболеваемости ССЗ, а также смертность от ССЗ людей с ТПР, кроме того были получены скорректированные отношения шансов для распространенности и отношения рисков для заболеваемости для людей с ТПР в сравнении с контрольной группой. Вторичными результатами были те же параметры для отдельных ССЗ (например, ИБС, цереброваскулярная болезнь, застойная сердечная недостаточность) для пациентов с ТПР, а также отношения рисков и отношения шансов по сравнению с контрольной группой.

Распространенность и отношения шансов были высчитаны из поперечных исследований и исходных результатов продольных исследований. По возможности, заболеваемость, отношение рисков и относительный риск были высчитаны из лонгитюдных исследований.

## Оценка достоверности

Для целей мета-анализа был использован опросник (предполагающий ответы «да» или «нет») для оценки методологической достоверности включенных исследований. Оценка методологической достоверности исследований была основана на следующих факторах: ясные диагностические критерии, наличие контрольной группы, соответствие контрольной группы, результаты, скорректированные по переменным, описанные начальные факторы риска ССЗ, длительность наблюдения от 5 лет.

## АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Этот мета-анализ был проведен с помощью программы Comprehensive Meta-Analysis V3<sup>15</sup>. Все результаты были мета-проанализированы в случае, если хотя бы два исследования приводили данные. Модель со случайными уровнями эффекта<sup>16,17</sup> использовались для учета неоднородности между исследованиями. Мы высчитали общие распространенности ССЗ и общие суммарные заболеваемости ССЗ для каждой подгруппы ТПР. Для дихотомических первичных и вторичных результатов, сравнивающих объединенные ТПР и подгруппы ТПР с контрольной группой, мы высчитали нескорректированные и скорректированные общие отношения шансов для данных из поперечных исследований, и как нескорректированные общие ОР так и

скорректированные общие отношения рисков для данных из лонгитюдных исследований.

Воронкообразные диаграммы взаимозависимости размера выборки от размера эффекта были визуально изучены, для определения возможности ошибки случайной выборки в публикации использовались тест Эггера<sup>18</sup> и коэффициент тау Кендалла<sup>19</sup>. Если была выявлена ошибка, запускалась процедура исключения и заполнения<sup>20</sup>, чтобы оценить изменились ли результаты после замещения потенциально пропущенного исследования.

Измерение неоднородности между исследованиями проводилось с помощью статистики хи-квadrat и I-квadrat, при хи-квadrat  $p < 0,05$  и I-квadrat  $\geq 50\%$ , обозначающие значимую гетерогенность<sup>21</sup>. Для определения возможных модификаторов эффекта использовался метод мета-регрессии в Comprehensive Meta-Analysis V3 для нескорректированных результатов, где наблюдалась их значимая гетерогенность.

Так как показатели ССР в общей популяции варьируются по всему миру, то мы так же провели стратифицированный анализ по географическим регионам (Азия, Европа, Северная Америка, Океания), рассматривая первоначальные распространенность и заболеваемость ССЗ людей с ТПР, а также сравнили пациентов с контрольной группой общего населения их соответствующего региона (высчитывая как относительный риск, так и отношение шансов и ОР для четырех основных страт и сравнивая их между различными регионами во всех случаях, когда имелось как минимум два исследования для каждого региона).

Текущее исследование и характеристики пациентов рассматривались в качестве возможных модификаторов и медиаторов эффекта в добавление к статусу ТПР: географический регион образца; длительность сбора данных; доля пациентов, принимающих антипсихотические препараты; а также различие между пациентом и контролем касательно возраста, индекса массы тела, доли мужчин и состоящих в браке, безработных, с доходом ниже прожиточного минимума, наименее урбанизированных и имеющих сопутствующие ожирение, алкогольную или наркотическую зависимости, диабет, артериальную гипертензию или гиперлипидемию.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Результаты поиска

Из 18064 начальных совпадений при поиске в электронных базах данных 11878 недублированных совпадений были просмотрены и 11576 были исключены при изучении заголовка или резюме. В совокупности 302 полных текста были проанализированы, и 210 из них были исключены по конкретным соображениям. Среди 92 исследований, удовлетворяющих критерии включения, 27 имели поперечный дизайн<sup>22-48</sup> и 65 были ретроспективными или проспективными продольными исследованиями<sup>49-113</sup> (Рисунок 1).

### Характеристики включенных статей

Мы включили 92 исследования с общим объемом выборки 3 211 768 пациентов (средний возраст 50 лет, 49% мужчин) с ТПР и 113 383 368 людей группы контроля (средний возраст 51 год, 49% мужчин), что в сумме составило 116 595 136 субъектов в исследованиях, где размеры выборок пациентов и контролей не были описаны отдельно. В целом, 27 исследований (N=27 037 943) были поперечными и 65 исследований (N=89 557 193) были продольными. В сумме, 38 исследований включали пациентов с шизофренией (из которых 29 были продольными), 30 – пациентов с биполярным расстройством (21 продольное), 30 – пациентов с большим депрессивным расстройством (22 продольных) и 14 – с ТПР (8 продольных). Вместе взяты, шесть

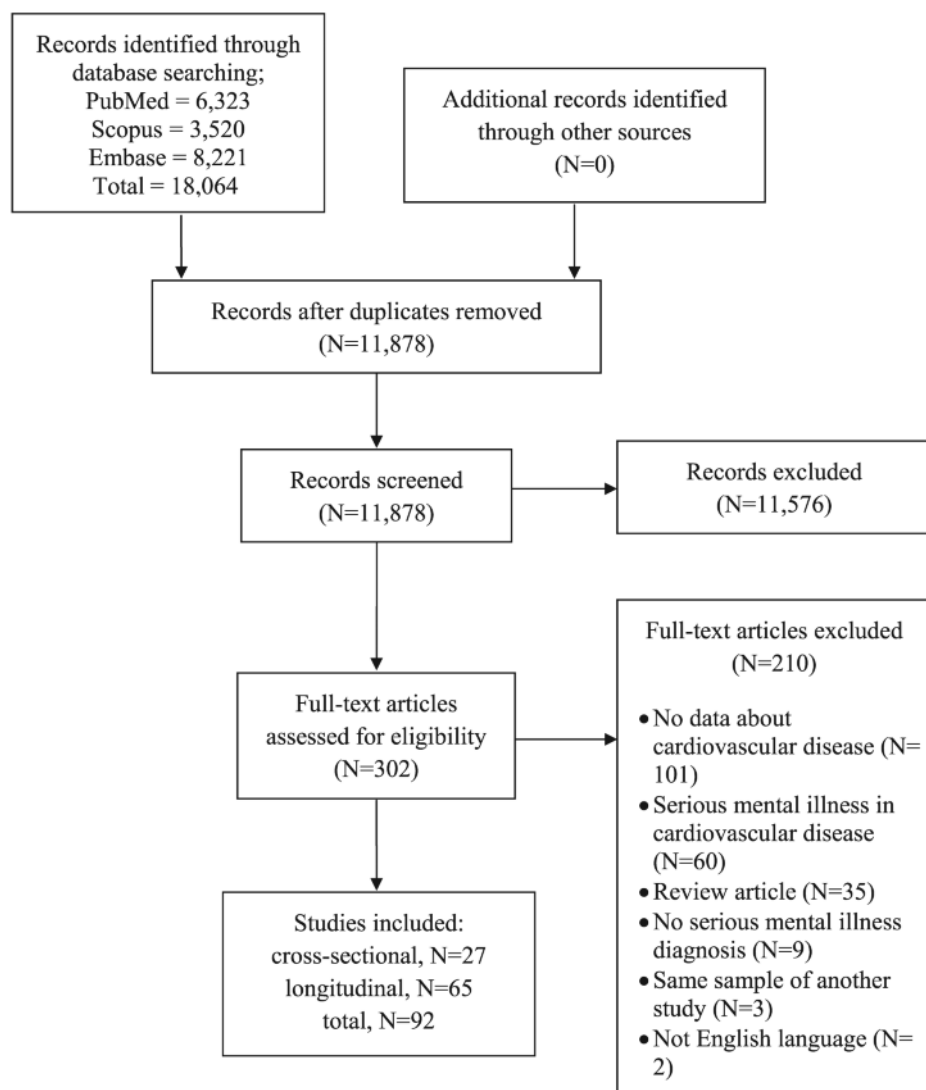


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA

исследований включали только пациентов с ТПР (N=884 412), 16 исследований включали пациентов только с биполярным расстройством (N=71 832), 20 исследований включали только пациентов с большим депрессивным расстройством (N=111 360) и 29 исследований включали только пациентов с шизофренией (N=1 591 106), в то время как 19 исследований включали различные подгруппы ТПР, предоставляя данные по каждой из них отдельно (некоторые исследования включали более чем одну диагностическую группу, см. Таблицы 1 и 2 для подробной информации).

### Мета-анализ: результаты поперечных исследований

Общая распространенность ССЗ у людей с ТПР была 9,9% (95% ДИ: 7,4-13,3; 38 исследований). Индивидуальные показатели были 8,4% для людей с биполярным расстройством (95% ДИ: 5,4-12,6; 12 исследований, N=66 911); 11,7% для людей с большим депрессивным расстройством (95% ДИ: 3,6-32,2; 7 исследований, N=83 965); 11,8% - для шизофрении (95% ДИ: 7,1-19,0; 13 исследований, N=191 982) и 11,8% для людей с ТПР (95% ДИ: 4,1-29,4; 6 исследований, N=17 286) ( $p < 0,001$  для сравнений диагностических подгрупп ТПР).

Корректируя по медиане семь возможных вмешивающихся факторов, скорректированное общее отношение шансов ССЗ у людей с ТПР в сравнении с контрольной группой было 1,53 (95% ДИ: 1,21-1,66,  $p < 0,001$ ,

6 исследований). Для отдельных ССЗ, объединенных вместе, люди с ТПР имели повышенные риски ишемической болезни сердца (ОШ = 1,51, 95% ДИ: 1,47-1,55,  $p < 0,001$ , 6 исследований) и цереброваскулярной болезни (ОШ = 1,42, 95% ДИ: 1,21-1,66,  $p < 0,001$ , 5 исследований) с сильным статистическим трендом для застойной сердечной недостаточности (отношение шансов = 1,28 95% ДИ: 0,99-1,65,  $p = 0,06$ , 4 исследования). Рассматривая каждую единицу ТПР и ССЗ отдельно, в скорректированном анализе отношения шансов не было статистически значимой связи между биполярным расстройством и ССЗ или их подтипами; большое депрессивное расстройство было статистически значимо связано с развитием ССЗ и ишемической болезни сердца; а шизофрения имела статистически значимую ассоциацию с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной болезнью и застойной сердечной недостаточностью (Таблица 3). Для смешанных групп ТПР не имелось скорректированных отношений шансов.

Все статистически значимые результаты были значительно гетерогенны. После корректировки на систематическую ошибку статьи методом исключения и заполнения, все изначально значимые общие отношения шансов остались статистически значимыми, подтверждая связь ССЗ, ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни с ТПР, в то время как для застойной сердечной недостаточности отношение шансов стало предельно значимым ( $p = 0,05$ ).

Таблица 1. Кросс-секционные исследования: характеристики включенных исследований и выборок							
Исследование	Страна	Кол-во пациентов	Кол-во контролей	Период сбора данных	Определение диагноза ТПР	Критерии включения для пациентов	Кол-во переменных
Beyer et al <sup>22</sup>	США	1.379	-	2001-2002	Истории болезней	Биполярное расстройство	-
Bresee et al <sup>23</sup>	Канада	28775	2281636	1995-2006	МКБ-9,10	Шизофрения	4
Bresee et al <sup>24</sup>	Канада	399	120044	2005	Истории болезней	Шизофрения	11
Chen et al <sup>25</sup>	Тайвань	80	-	2015	DSM-IV	БАР, более 60 лет	-
Curkendall et al <sup>26</sup>	Канада	3022	12088	1994-1999	МКБ-9	Шизофрения	7
Devantier et al <sup>27</sup>	Дания	28	27	2009-2011	МКБ-10	Большое депрессивное расстройство, позднее начало	-
Hagg et al <sup>28</sup>	Швеция	269	-	2000-2003	DSM-IV	Шизофрения, 20-69 лет	-
Herbst et al <sup>29</sup>	США	10573	Вся популяция	2001-2002	DSM-IV	Большое депрессивное расстройство, возраст старше 60 лет	11
Huang et al <sup>30</sup>	Тайвань	117987	21356304	2000-2003	МКБ-9	БАР или большое депрессивное расстройство	1
Hyde et al <sup>31</sup>	Австралия	355	-	2008-2012	Истории болезни	ТПР, в лечении использовался Клозапин	-
Kilbourne et al <sup>32</sup>	США	8083	-	2001	МКБ-9	ТПР, >60 лет	-
Kilbourne et al <sup>33</sup>	США	9705	5353	2000-2001	МКБ-9	БАР или ТПР, мужчины	3
Lindegard <sup>34</sup>	Швеция	368	87176	1966-1979	МКБ-9, DSM-3	Большой депрессивный эпизод или БАР	-
Maina et al <sup>35</sup>	Италия	185	-	2006-2008	DSM-IV	ТПР	-
Morden et al <sup>36</sup>	Канада	65362	65362	2000-2007	МКБ-9	Шизофрения	4
Munoli et al <sup>37</sup>	Индия	120	-	2011	МКБ-10	БАР	-
Nielsen et al <sup>38</sup>	Дания	937	-	1969-2014	МКБ-10	Шизофрения	-
Niranjan et al <sup>39</sup>	США	5695	34979	2007	DSM-IV	Большое депрессивное расстройство	6
Oreski et al <sup>40</sup>	Хорватия	289	192	2011	МКБ-10	БАР или шизофрения	-
Prieto et al <sup>41</sup> USA	США	988	-	2009-2013	DSM-IV	ТПР	-
Scherrer et al <sup>42</sup>	США	628	6903	1990-1992	DSM-III	Большое депрессивное расстройство, мужчины-близнецы	-
Scott et al <sup>43</sup>	Многоцентровое	52095	Вся популяция	2001-2011	DSM-IV	БАР или большое депрессивное расстройство	6
Shen et al <sup>44</sup>	Тайвань	203	2036	2005-2007	МКБ-9	Шизофрения, в отделении интенсивного лечения	6
Smith et al <sup>45</sup>	Великобритания	9677	1414701	2007	Истории болезни	Шизофрения	3
Smith et al <sup>46</sup>	Великобритания	2582	1421796	2007	Истории болезни	БАР	2
Swain et al <sup>47</sup>	Многоцентровое	45288	Все население	2001-2011	DSM-IV	БАР или большое депрессивное расстройство	7
Zilkens et al <sup>48</sup>	Австралия	656	349	2000-2009	МКБ-8,9,10	Большое депрессивное расстройство, 65-84 года, развивающаяся деменция	-

Таблица 2. Продольные исследования: характеристики включенных исследований и выборки							
Исследование	Страна	Кол-во пациентов	Кол-во контролей	Период сбора данных	Определение диагноза ТПР	Критерии включения для пациентов	Кол-во переменных
Almeida et al <sup>49</sup>	Австралия	1503	35691	1996-2010	МКБ-9	Шизофрения, БАР или большое депрессивное расстройство, 65-85 лет, мужчины	8
Bremmer et al <sup>50</sup>	Нидерланды	41	2080	1992-2000	DSM-III	Большое депрессивное расстройство, >55 лет	13
Butnorienė et al <sup>51</sup>	Литва	184	369	2003-2004	DSM-IV	Большое депрессивное расстройство, >45 лет	4
Callaghan et al <sup>52</sup>	Канада	5999	5999	2002-2006	Истории болезней	БАР	6
Callaghan et al <sup>53</sup>	Канада	9815	9815	2002-2006	МКБ-10	БАР	8
Carney et al <sup>54</sup>	США	1074	726262	1996-2001	МКБ-9	Шизофрения или шизоаффективное расстройство	4
Chen et al <sup>55</sup>	Тайвань	63913	63913	2002-2008	МКБ-9	Шизофрения	8
Clouse et al <sup>56</sup>	США	16	60	1982-1992	DSM-III	Большое депрессивное расстройство с сопутствующим диабетом	7
Coryell et al <sup>57</sup>	США	903	-	1998-1999	Диагностические критерии исследования	ТПР	-
Crump et al <sup>58</sup>	Швеция	6618	6580418	2003-2009	МКБ-10	БАР	6
Crump et al <sup>59</sup>	Швеция	8277	6097834	2003-2009	МКБ-10	Шизофрения, >25 лет	6
Davis et al <sup>60</sup>	Гавайские острова	280	39000	1999-2005	Истории болезней	Большое депрессивное расстройство	5
Davydow et al <sup>61</sup>	Дания	68137	5912158	1999-2013	МКБ-9	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или БАР	5
Enger et al <sup>62</sup>	США	1920	9600	1995-1999	МКБ-9	Шизофрения с антипсихотическим лечением, 15-64 лет	-
Fiedorowicz et al <sup>63</sup>	США	288	147	1978-1981	Диагностические критерии исследования	БАР	8
Filik et al <sup>64</sup>	Великобритания	482	1998	1999-2002	DSM-IV	Шизофрения, шизофрениформное или шизоаффективное расстройство	6
Fors et al <sup>65</sup>	Швеция	255	1275	1981-1991	DSM-II	Шизофрения	3
Gasse et al <sup>66</sup>	Дания	873898	52693301	1995-2009	МКБ-8,10	ТПР (аффективный психоз)	22
Goldstein et al <sup>67</sup>	США	5835	26266	2001-2005	DSM-IV	БАР или большое депрессивное расстройство	8
Healy et al <sup>68</sup>	Великобритания	1429	-	1875-1924; 1994-2010	Истории болезней	Шизофрения	-
Hendrie et al <sup>69</sup>	США	757	30831	1999-2008	МКБ-9	Шизофрения, >25 лет	-
Hou et al <sup>70</sup>	Тайвань	8264	-	1985-2008	DSM-III или IV, МКБ-9	Шизофрения	-
Hsieh et al <sup>71</sup>	Тайвань	9715	-	2001-2009	МКБ-9	Шизофрения	10
Huang et al <sup>72</sup>	Тайвань	7937	31748	1996-2006	МКБ-9	Большое депрессивное расстройство	9
Ifteni et al <sup>73</sup>	Румыния	7189	-	1996-2006	DSM-IV	Шизофрения, стационарный больной	-
Jakobsen et al <sup>74</sup>	Дания	74759	338747	1977-2000	МКБ-8,10	Шизофрения или большое депрессивное расстройство	2

<b>Таблица 2. Продолжные исследования: характеристики включенных исследований и выборки (продолжение)</b>							
<b>Исследование</b>	<b>Страна</b>	<b>Кол-во пациентов</b>	<b>Кол-во контролей</b>	<b>Период сбора данных</b>	<b>Определение диагноза ТПР</b>	<b>Критерии включения для пациентов</b>	<b>Кол-во переменных</b>
Janszky et al <sup>75</sup>	Швеция	646	48675	1969-2007	МКБ-8	Большое депрессивное расстройство, 19-20 лет	7
Jokinen & Nordstrom <sup>76</sup>	Швеция	346	-	1980-2005	DSM-IV	Большое депрессивное расстройство или БАР	-
Joukamaa et al <sup>77</sup>	Финляндия	606	8000	1977-1994	Истории болезни	Шизофрения, аффективные расстройства или ТПР	1
Kendler et al <sup>78</sup>	Швеция	5647	24727	1998-2003	МКБ-10	Большое депрессивное расстройство, близнецы	-
Kiviniemi et al <sup>79</sup>	Финляндия	6987	-	1998-2003	МКБ-9	Шизофрения, первый эпизод	-
Lahti et al <sup>80</sup>	Финляндия	204	11880	1969-2004	МКБ-8, 9, 10	Шизофрения	5
Lan et al <sup>81</sup>	Тайвань	3681	-	2001-2006	МКБ-9	БАР	-
Laursen et al <sup>82</sup>	Дания	22297	2411852	1995-2007	МКБ-8,10	Шизофрения или БАР, 15-52 лет	3
Laursen et al <sup>83</sup>	Дания	1454	59256	1995-2006	МКБ-8,10	Шизофрения или БАР	4
Lemogne et al <sup>84</sup>	Франция	4336	16621	1990-2010	МКБ-9,10	Депрессия ТПР (БАР, психоз)	6
Li et al <sup>85</sup>	Тайвань	1003	4012	1996-2009	МКБ-9	Большое депрессивное расстройство	6
Lin et al <sup>86</sup>	Тайвань	7353	22059	2000-2006	МКБ-9	Шизофрения	8
Lin et al <sup>87</sup>	Тайвань	2289	16413	1998-2003	МКБ-9	БАР	10
Lin et al <sup>88</sup>	Тайвань	5001	10002	1998-2003	МКБ-9	Шизофрения, >45 лет	9
Maina et al <sup>89</sup>	Италия	309	-	2003-2011	DSM-IV	БАР	-
McDermott et al <sup>90</sup>	США	503	2083	1990-2003	МКБ-9	Шизофрения или ТПР	9
Murray-Thomas et al <sup>91</sup>	Великобритания	232132	193920	1997-2001	МКБ-10	Шизофрения, БАР или большое депрессивное расстройство	2
Olfson et al <sup>92</sup>	США	1138853	-	2001-2007	МКБ-10	Шизофрения, 20-64 лет	4
Osborn et al <sup>93</sup>	Великобритания	38824	-	1995-2010	Истории болезни	БАР или ТПР, 30-90 лет	-
Pratt et al <sup>94</sup>	США	73	1107	1981-1994	DSM-III	Большое депрессивное расстройство	11
Prieto et al <sup>95</sup>	США	334	334	1966-1996	DSM-IV	БАР	4
Rahman et al <sup>96</sup>	Швеция	6822	29832	1998-2002	МКБ-7,8,9,10	Большое депрессивное расстройство, близнецовое исследование	7
Ramsey et al <sup>97</sup>	США	129	1339	1981-1982	DSM-III	БАР или большое депрессивное расстройство	6
Saint Onge et al <sup>98</sup>	США	548	10821	1999-2006	МКБ	Большое депрессивное расстройство	11
Scherrer et al <sup>99</sup>	США	77568	214749	1999-2007	МКБ-9	Большое депрессивное расстройство, 25-80 лет	4
Schoepf & Heun <sup>100</sup>	Великобритания	1418	14180	2000-2012	МКБ-10	Шизофрения, стационарные больные	-
Schoepf et al <sup>101</sup>	Великобритания	621	6210	2000-2012	МКБ-10	БАР	-
Shah et al <sup>102</sup>	США	538	7103	1988-2006	DSM-III	Большое депрессивное расстройство или БАР, 17-39 лет	14
Shah et al <sup>102</sup>	США	235	-	Нет данных	МКБ-9	Большое депрессивное расстройство	-
Surtees et al <sup>104</sup>	Великобритания	3057	16592	1996-2008	DSM-IV	Большое депрессивное расстройство, 45-80 лет	11
Ting et al <sup>105</sup>	Китай	153	7682	1996-2008	DSM-IV	Большое депрессивное расстройство с сопутствующим диабетом	18
Torniainen et al <sup>106</sup>	Швеция	21492	214920	2006-2015	МКБ-10	Шизофрения, 17-65 лет	2
Tsai et al <sup>107</sup>	Тайвань	80569	241707	1999-2003	МКБ-9	Шизофрения	8
Tsan et al <sup>108</sup>	США	49173	-	2002-2009	МКБ-9	Шизофрения	-
van Marwijk et al <sup>109</sup>	Нидерланды	143	139	2002-2003	DSM-IV	Большое депрессивное расстройство, >55 лет	-
Weeke et al <sup>110</sup>	Дания	3795	-	1950-1957; 1969-1977	МКБ-8	БАР	-
Westman et al <sup>111</sup>	Швеция	17101	10631208	1987-2006	МКБ-10	БАР	3
Wu et al <sup>112</sup>	Тайвань	16821	67284	1999-2010	МКБ-9	БАР	9
Wu et al <sup>113</sup>	Тайвань	70225	207592	1996-2007	МКБ-9	Шизофрения или БАР	8

Таблица 3 Мета-анализ одномоментных исследований: нескорректированные и скорректированные отношения шансов																
Расстройство	Мета-анализ нескорректированного относительного риска						Мета-анализ отношений шансов скорректированных по ковариатам									
	Количество участников		Нескорректированный относительный риск		Гетерогенность I <sup>2</sup>	Количество исследований	Количество участников		Скорректированные отношения шансов		Гетерогенность I <sup>2</sup>					
	Пациенты	Контроль	ОР	95% ДИ			Р	Пациенты	Контроль	ОШ		95% ДИ	Р			
<b>Сердечно-сосудистое заболевание</b>																
Биполярное расстройство	4	19562	1526110	1,73	1,11	2,71	0,02	91	4	2640	1423135	1,28	0,90	1,80	0,17	52
Большое депрессивное расстройство	3	1577	47851	2,08	1,51	2,88	<0,001	58	7	7050	43570	1,75	1,36	2,26	<0,001	69
Шизофрения	10	190584	4100315	1,23	0,92	1,65	0,16	99	5	42076	3860505	1,38	0,93	2,05	0,11	96
Тяжелые психические расстройства	1	146	2083	1,59	0,87	2,88	0,13	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Суммарно</i>	14	211869	7808603	1,59 <sup>a</sup>	1,32	1,91	<0,001	99	11	51766	5325871	1,53 <sup>c</sup>	1,27	1,83	<0,001	94
<b>Ишемическая болезнь сердца</b>																
Биполярное расстройство	3	19504	1524771	1,75	1,11	2,77	0,02	94	1	2582	1421796	0,94	0,79	1,11	0,49	-
Большое депрессивное расстройство	1	958	35691	2,44	2,13	2,79	<0,0001	-	3	6323	41882	2,52	1,81	3,52	<0,001	93
Шизофрения	8	187359	4086191	1,03	0,85	1,25	0,76	98	1	399	120044	1,52	1,48	1,56	<0,001	-
Тяжелые психические расстройства	1	146	2083	1,02	0,56	1,83	0,96	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Суммарно</i>	8	207967	4160030	1,80 <sup>b</sup>	1,62	2,00	<0,001	98	5	9304	1583722	1,51 <sup>f</sup>	1,47	1,55	<0,001	90
<b>Цереброваскулярное заболевание</b>																
Биполярное расстройство	3	2741	1458826	1,68	1,07	2,63	0,03	47	2	2582	1421796	1,06	0,85	1,31	0,62	0
Большое депрессивное расстройство	3	1577	47851	2,24	1,33	3,79	0,003	81	2	656	349	1,64	0,96	2,78	0,07	72
Шизофрения	5	41071	3777039	1,63	1,19	2,24	0,003	96	3	32196	2413768	2,05	1,59	2,64	<0,001	61
Тяжелые психические расстройства	1	146	2083	1,02	0,56	1,83	0,96	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Суммарно</i>	10	45535	5454785	1,63 <sup>g</sup>	1,31	2,02	<0,0001	93	6	35434	3835913	1,42 <sup>s</sup>	1,21	1,66	<0,001	90
<b>Застойная сердечная недостаточность</b>																
Биполярное расстройство	1	2582	1421796	1,38	1,03	1,84	0,03	-	1	2582	1421796	1,11	0,80	1,54	0,53	0
Большое депрессивное расстройство	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Шизофрения	5	40984	3743431	1,71	1,36	2,15	<0,001	92	3	41474	5708425	1,60	1,06	2,40	0,02	97
Тяжелые психические расстройства	1	146	2083	1,59	0,87	2,88	0,13	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Суммарно</i>	6	43712	5167189	1,57 <sup>d</sup>	1,32	1,87	<0,001	88	4	44056	7130221	1,28 <sup>h</sup>	0,99	1,65	0,06	96

Значимые результаты выделены жирным шрифтом. Тест Эггера на отклонения: <sup>a</sup>2,24 p=0,53; <sup>b</sup>4,41 p=0,03(OR скорректированы с помощью процедуры trim-and-fill по Duval & Tweedie: 1,35 95% CI: 0,98-1,83); <sup>c</sup>1,69 p=0,24; <sup>d</sup>2,39 p=0,15; <sup>e</sup>1,73 p=0,18; <sup>f</sup>0,17 p=0,93; <sup>g</sup>2,59 p=0,07; <sup>h</sup>5,26 p=0,20



Таблица 4. Мета-анализ лонгитюдных исследований с оценкой отклонений в публикациях

Расстройство	Мета-анализ нескорректированного относительного риска										Мета-анализ отношений шансов скорректированных по ковариатам					
	Количество участников			Нескорректированный относительный риск			Гетерогенность I <sup>2</sup>	Количество исследований	Количество участников			Скорректированные отношения шансов			Гетерогенность I <sup>2</sup>	
	Пациенты	Контроль	OR	95%ДИ	P	Пациенты			Контроль	ОШ	95%ДИ	P				
							12	13					16	2	33	4
<b>Сердечно-сосудистое заболевание</b>																
Биполярное расстройство	12	66549	9606575	1,50	1,28	1,75	<0,0001	76	10	91187	6,967,728	1,57	128,00	1,93	<0,0001	91
Большое депрессивное расстройство	13	328431	800718	1,29	0,92	1,81	0,14	99	18	282621	682,045	1,72	1,48	2,00	<0,0001	67
Шизофрения	16	361294	16096125	1,21	1,01	1,45	0,04	98	14	296778	7,176,374	1,95	1,41	2,70	<0,0001	99
Тяжелые психические расстройства	2	87	5270922	2,44	1,13	525,00	0,02	74	3	798	31,724	324,00	2,15	4,88	<0,0001	0
<i>Суммарно</i>	33	1630296	76031192	1,38 <sup>a</sup>	1,23	154,00	<0,0001	98	31	671384	14,335,203	1,78 <sup>s</sup>	1,60	1,98	<0,0001	95
<b>Ишемическая болезнь сердца</b>																
Биполярное расстройство	4	25,86	9200196	1,95	1,20	3,17	0,01	96	4	19129	6,789,683	1,16	0,76	1,78	0,49	87
Большое депрессивное расстройство	6	14,3671	515187	1,15	0,71	1,85	0,57	98	9	99028	392,210	1,63	1,33	2,00	<0,0001	80
Шизофрения	8	169507	15446625	0,93	0,81	1,08	0,33	87	5	75860	6348965	1,59	1,08	235,00	0,02	95
Тяжелые психические расстройства	1	873898	52693301	1,80	1,74	1,86	<0,0001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Суммарно</i>	17	1212362	75235865	1,75 <sup>b</sup>	1,69	1,80	<0,0001	99	18	194017	13,530,858	1,54 <sup>h</sup>	1,30	1,82	<0,0001	92
<b>Цереброваскулярное заболевание</b>																
Биполярное расстройство	6	32898	9082511	1,92	1,13	326,00	0,02	97	4	23831	6,649,375	1,60	0,99	2,57	0,05	85
Большое депрессивное расстройство	4	8121	41665	1,55	1,02	235,00	0,04	77	3	7046	38,853	2,04	1,05	396,00	0,04	74
Шизофрения	8	243254	15475608	1,48	1,21	1,81	<0,0001	96	5	157,964	6,425,336	1,57	1,09	225,00	0,02	95
Тяжелые психические расстройства	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Суммарно</i>	17	284273	22187932	1,53 <sup>c</sup>	1,29	1,82	<0,0001	96	11	188841	13,113,564	1,64 <sup>f</sup>	1,26	2,14	<0,0001	90

Тест Эггера на отклонения: <sup>a</sup>-0,44 p=0,80; <sup>b</sup>-1,24 p = 0,71; <sup>c</sup>0,03 p = 0,96; <sup>d</sup>8,07 p=0,37; <sup>e</sup>3,08 p=0,60; <sup>f</sup>-3,66 p=0,20; <sup>g</sup>1,16 p=0,31; <sup>h</sup>-0,13 p=0,92; <sup>i</sup>2,57 p=0,07; <sup>j</sup>-1,19 p = 0,43

Таблица 4. Мета-анализ лонгитюдных исследований с оценкой отклонений в публикациях (продолжение)																
Расстройство	Мета-анализ нескорректированного относительного риска						Мета-анализ отношений шансов скорректированных по ковариатам									
	Количество участников		Нескорректированный относительный риск		Гетерогенность I <sup>2</sup>	Количество исследований	Количество участников		Скорректированные отношения шансов		Гетерогенность I <sup>2</sup>					
	Пациенты	Контроль	ОР	95% ДИ			Р	Пациенты	Контроль	ОШ		95% ДИ	Р			
<b>Застойная сердечная недостаточность</b>																
Биполярное расстройство	1	6215	2411852	11,52	9,37	23,14	<0,0001	-	i	58	1359	2,27	1,49	3,45	<0,0001	0
Большое депрессивное расстройство	-	-	-	-	-	-	-	-	2	351	40339	2,02	1,48	2,75	<0,0001	0
Шизофрения	3	85290	9050272	1,80	1,15	2,79	0,009	84	-	-	-	-	-	-	-	-
Тяжелые психические расстройства	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Суммарно</i>	4	91505	11459059	8,24 <sup>d</sup>	6,84	9,94	<0,0001	99	2	409	41678	2,10	1,64	2,70	<0,0001	0
<b>Заболевание периферических сосудов</b>																
Биполярное расстройство	1	6215	2411852	3,44	2,70	4,38	<0,0001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Большое депрессивное расстройство	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Шизофрения	3	85290	9050272	0,96	0,43	2,17	0,92	93	-	-	-	-	-	-	-	-
Тяжелые психические расстройства	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Суммарно</i>	3	91505	11402868	3,11 <sup>c</sup>	2,46	3,91	<0,0001	98	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Смерть из-за сердечно-сосудистого заболевания</b>																
Биполярное расстройство	5	37144	356298	1,31	0,94	1,83	0,11	75	3	17420	162231	1,65	1,10	2,47	0,02	88
Большое депрессивное расстройство	5	18112	283746	1,30	0,59	2,86	0,51	99	7	183297	282014	1,63	1,25	2,13	<0,0001	81
Шизофрения	9	53779	7179454	1,26	0,84	1,90	0,27	96	9	152690	6872808	2,45	1,64	3,65	<0,0001	96
Тяжелые психические расстройства	3	874146	52714134	2,99	2,84	3,13	<0,0001	0	3	798	31724	2,75	1,32	5,73	0,007	75
<i>Суммарно</i>	18	1151181	60287400	2,89 <sup>f</sup>	2,75	3,03	<0,0001	99	16	353407	7317053	1,85 <sup>g</sup>	1,53	2,24	<0,0001	95

Тест Эйлера на отклонения: <sup>a</sup>-0,44 p=0,80; <sup>b</sup>-1,24 p = 0,71; <sup>c</sup>0,03 p = 0,96; <sup>d</sup>8,07 p=0,37; <sup>e</sup>3,08 p=0,60; <sup>f</sup>-3,66 p=0,20; <sup>g</sup>1,16 p=0,31; <sup>h</sup>-0,13 p=0,92; <sup>i</sup>2,57 p=0,07; <sup>j</sup>-1,19 p = 0,43

**Таблица 5. Оценка качества включенных исследований**

Исследования	Четкие диагностические критерии	Контрольная группа	Контроль подобран	Скорректированный по ковариатам анализ	Описаны исходные факторы сердечно-сосудистого риска	Наблюдение более 5 лет
<b>Одномоментные исследования</b>						
Beyer et al <sup>22</sup>	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	НЕТ
Bresee et al <sup>23</sup>	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА	НЕТ
Bresee et al <sup>24</sup>	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА	НЕТ
Chen et al <sup>25</sup>	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	НЕТ
Curkendall et al <sup>26</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕТ
Devantier et al <sup>27</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	НЕТ
Hagg et al <sup>28</sup>	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	НЕТ
Herbst et al <sup>29</sup>	ДА	ДА	НЕТ	ДА	НЕТ	НЕТ
Huang et al <sup>30</sup>	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА	НЕТ
Hyde et al <sup>31</sup>	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	НЕТ
Kilbourne et al <sup>32</sup>	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	НЕТ
Kilbourne et al <sup>33</sup>	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА	НЕТ
Lindgard <sup>34</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Maina et al <sup>35</sup>	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	НЕТ
Morden et al <sup>36</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕТ
Munoli et al <sup>37</sup>	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	НЕТ
Nielsen et al <sup>38</sup>	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	НЕТ
Niranjan et al <sup>39</sup>	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА	НЕТ
Oreski et al <sup>40</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА	НЕТ
Prieto et al <sup>41</sup>	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	НЕТ
Scherrer et al <sup>42</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Scott et al <sup>43</sup>	ДА	ДА	НЕТ	ДА	НЕТ	НЕТ
Shen et al <sup>44</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕТ
Smith et al <sup>45</sup>	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА	НЕТ
Smith et al <sup>46</sup>	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА	НЕТ
Swain et al <sup>47</sup>	ДА	ДА	НЕТ	ДА	НЕТ	НЕТ
Zilkens et al <sup>48</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ
<b>Лонгитюдные исследования</b>						
Almeida et al <sup>49</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Bremmer et al <sup>50</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Butnorienė et al <sup>51</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА
Callaghan et al <sup>52</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕТ
Callaghan et al <sup>53</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕТ
Carney et al <sup>54</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	НЕТ
Chen et al <sup>55</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Clouse et al <sup>56</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Coryell et al <sup>57</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА
Crump et al <sup>58</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА
Crump et al <sup>59</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Davis et al <sup>60</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	НЕТ
Davydow et al <sup>61</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА
Enger et al <sup>62</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕТ
Fiedorowicz et al <sup>63</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Filik et al <sup>64</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	НЕТ
Fors et al <sup>65</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА
Gasse et al <sup>66</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА

Таблица 5. Оценка качества включенных исследований (продолжение)						
Исследования	Четкие диагностические критерии	Контрольная группа	Контроль подобран	Скорректированный по ковариатам анализ	Описаны исходные факторы сердечно-сосудистого риска	Наблюдение более 5 лет
Goldstein et al <sup>67</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	НЕТ
Healy et al <sup>68</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА
Hendrie et al <sup>69</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Hou et al <sup>70</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА
Hsieh et al <sup>71</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Huang et al <sup>72</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Ifteni et al <sup>73</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА
Jakobsen et al <sup>74</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА
Janszky et al <sup>75</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Jokinen & Nordstrom et al <sup>76</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА
Joukamaa et al <sup>77</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА
Kendler et al <sup>78</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА
Kiviniemi et al <sup>79</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА
Lahti et al <sup>80</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Lan et al <sup>81</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА	ДА
Laursen et al <sup>82</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА
Laursen et al <sup>83</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА
Lemogne et al <sup>84</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Li et al <sup>85</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Lin et al <sup>86</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Lin et al <sup>87</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Lin et al <sup>88</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Maina et al <sup>89</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА
McDermott et al <sup>90</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА
Murray-Thomas et al <sup>91</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Olfson et al <sup>92</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА
Osborn et al <sup>93</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Pratt et al <sup>94</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Prieto et al <sup>95</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Rahman et al <sup>96</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕТ
Ramsey et al <sup>97</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Saint Onge et al <sup>98</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Scherrer et al <sup>99</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Schoepf & Heun <sup>100</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА
Schoepf et al <sup>101</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Shah et al <sup>102</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Stewart et al <sup>103</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА
Surtees et al <sup>104</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА
Tingetal <sup>105</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Torniainen et al <sup>106</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА
Tsai et al <sup>107</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Tsan et al <sup>108</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА	ДА
van Marwijk et al <sup>109</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕТ
Weeke et al <sup>110</sup>	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Westman et al <sup>111</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА
Wueta <sup>112</sup>	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Wueta <sup>113</sup>	ДА	ДА	ДА	НЕТ	ДА	ДА

**Таблица 6. Распространенность и заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у больных тяжелыми психическими расстройствами, стратифицированная по регионам**

Регион	Подробности анализа	Распростра- ненность ССЗ	Заболева- емость ССЗ	Соотношения рисков возникно- вения ССЗ	Скорректи- рованные отношения рисков для возникно- вения ССЗ
Азия	Суммарная оценка, % (95% ДИ)	5,4 (4,3-6,7)	2,6 (1,9-3,6)	1,63 (1,31-2,04)	1,75 (1,38-2,22)
	Значение p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	Гетерогенность I2 (значение p)	98 (<0,0001)	100 (<0,0001)	99 (<0,0001)	96 (<0,0001)
	Количество сравнений	8	12	9	10
Европа	Суммарная оценка, % (95% ДИ)	9,7 (6,5-14,2)	3,4 (2,2-5,3)	1,17 (0,96-1,42)	1,88 (1,44-2,46)
	Значение p	<0,0001	<0,0001	0,11	<0,0001
	Гетерогенность I2 (значение p)	97 (<0,0001)	100 (<0,0001)	97 (<0,0001)	96 (<0,0001)
	Количество сравнений	9	35	20	22
Северная Америка	Суммарная оценка, % (95% ДИ)	14,6 (12,0-17,7)	4,6 (3,4-6,2)	1,39 (0,91-2,12)	1,88 (1,62-2,19)
	Значение p	<0,0001	<0,0001	0,13	<0,0001
	Гетерогенность I2 (значение p)	97 (<0,0001)	100 (<0,0001)	97 (<0,0001)	62 (0,003)
	Количество сравнений	17	15	11	11
Океания	Суммарная оценка, % (95% СДИ)	20,6 (10,9-35,4)	26,3 (24,1-28,6)	1,52 (1,40-1,66)	1,58 (1,41-1,78)
	Значение p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	Гетерогенность I2 (значение p)	97 (<0,0001)	100 (<0,0001)	0(0,72)	0 (0,84)
	Количество сравнений	4	3	3	3
	p (разница между регионами)	<0,0001	<0,0001	0,08	0,29

## Мета-анализ: продольные скорректированные результаты

Среди пациентов с ТПР 3,6% пациентов имели сердечно-сосудистое осложнение в течение медианы периода наблюдения, равной 8,4 года (разброс 1,8-30,0) (65 исследований). После коррективки на медиану шести возможных вмешивающихся факторов, люди с ТПР имели значительно повышенный риск ССЗ в продольных исследованиях (OR = 1,78, 95% ДИ: 1,60-1,98) (31 исследование, N=671.384 пациентов к N=14.335.203 контролей) так же как и для отдельных ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца (OR=1,54, 95% ДИ: 1,30-1,82, 18 исследований, N=194.017 пациентов к N=13.530.858 контролям), цереброваскулярную болезнь (OR = 1,64, 95% ДИ: 1,26-2,14, 11 исследований, N=188.841 пациентов к N=13.113.564 контролям), застойную сердечную недостаточность (OR = 2,10, 95% ДИ: 1,64-2,70, 2 исследования, N=409 пациентов к N=41.678 контролей), болезнь периферических сосудов (только нескорректированный OR=3,11, 95% ДИ: 2,46-3,91, 3 исследования) и смерти от ССЗ (OR=1,85, 95% ДИ: 1,53-2,24, 16 исследований, N=353.407 пациентов к N=7.317.053 контролей).

Согласно с скорректированными отношениями рисков, шизофрения в значительной степени ассоциировалась не только с ССЗ по результатам продольных исследований (OR=1,95, 95% ДИ: 1,41-2,70, 14 исследований), но и с ишемической болезнью сердца (OR = 1,59, 95% ДИ: 1,08-2,35, 5 исследований), цереброваскулярной болезнью (OR = 1,57, 95% ДИ 1,09-2,25, 5 исследований) и смертью от ССЗ (OR = 2,45, 95% ДИ: 1,64-3,65, 9 исследований).

Опираясь на скорректированные отношения рисков, биполярное расстройство в продольных исследованиях имело значимую взаимосвязь с ССЗ (OR = 1,57, 95% ДИ: 1,28-1,93, 10 исследований), вместе с тем определялась взаимосвязь со смертью от ССЗ (OR = 1,65, 95% ДИ: 1,10-2,47, 3 исследования), наблюдался тренд в сторону значительной взаимосвязи с цереброваскулярной болезнью (OR = 1,60, 95% ДИ: 0,99-2,57, 4 исследования), но никакой достоверной взаимосвязи с ишемической болезнью сердца (OR = 1,16, 95% ДИ: 0,76-1,78, 4 исследования). Только одно исследование сообщало о значимой

связи биполярного расстройства с застойной сердечной недостаточностью (OR = 2,27, 95% ДИ: 1,49-3,45).

Согласно скорректированным отношениям риска, большое депрессивное расстройство в лонгитюдных исследованиях в значительной степени ассоциировано с ССЗ (OR = 1,72, 95% ДИ: 1,48-2,00, 18 исследований), а также с ишемической болезнью сердца (OR = 1,63, 95% ДИ: 1,33-2,00, 9 исследований), цереброваскулярной болезнью (OR = 2,04, 95% ДИ: 1,05-3,96, 3 исследования), застойной сердечной недостаточностью (OR = 2,02, 95% доверительный интервал: 1,48-2,75, 2 исследования) и со смертью от ССЗ (OR = 1,63, 95% ДИ: 1,25-2,13, 7 исследований).

Смешанные ТПР в продольных исследованиях, основываясь на скорректированных отношениях риска, имели значимую взаимосвязь с ССЗ (OR = 3,24, 95% ДИ: 2,15-4,88, 3 исследования), а также со смертью от ССР (OR= 2,75, 95% ДИ: 1,32-5,73, 3 исследования).

Все статистически значимые результаты были значительно разнородны, за исключением смешанных ТПР и ССЗ рисков вместе с результатами по застойной сердечной недостаточности. После процедуры исключения и заполнения все результаты остались без изменений, а тест Эггера не показал никаких данных за наличие систематической ошибки в статье, влияющей на результаты (смотри Таблицу 4 для дополнительных данных).

## Оценка качества включенных исследований

Рейтинг качества каждого исследования представлен в Таблице 5. Все исследования в своем дизайне имели четкие диагностические критерии. Среди 27 одномоментных исследований все кроме 9 имели контрольную группу, 5 исследований имели подходящую контрольную выборку, 13 исследований скорректировали результаты для соответствующих ковариат, и все кроме 6 исследований описали факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Среди 65 лонгитюдных исследований все имели контрольные группы, которые были подходящими во всех кроме 12 исследований, только 19 исследований скорректировали по ковариатам, 38 исследований описали факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, и все кроме 12 провели катамнестическое исследование в течение как минимум 5 лет.

## Региональная распространенность, заболеваемость и лонгитюдный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

Общая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и уровень заболеваемости постоянно растут от Азии через Европу и Северную Америку до Океании (Азия: 5,4% и 2,6%; Европа: 9,7% и 3,4%; Северная Америка: 14,6% и 4,6%; Океания: 20,6% и 26,3%;  $p < 0,0001$  как для распространенности, так и для заболеваемости). Тем не менее, при сравнении рисков ССЗ у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами (ТПР) в каждом регионе вместе с их контрольными группами соответственно не было статистически значимых различий по всем регионам, при чем и соотношение рисков, и скорректированное отношение рисков показывали сравнимое увеличение риска заболеваемости ССЗ в популяции людей с ТПР (ОР в диапазоне от 1,17 в Европе до 1,63 в Азии,  $p=0,08$ ; и ОРк в диапазоне от 1,58 в Океании до 1,88 в Европе и Северной Америке,  $p=0,29$ ) (Таблица 6). Было незначительное число исследований, чтобы произвести данный анализ для скорректированного отношения шансов (ОШ) для уровня распространенности по регионам или для скорректированного ОШ, относящихся к специфическим подгруппам ССЗ.

## Мета-регрессия

Из-за разнородной или неполной отчетности о возможных переменных во включенных исследованиях, весь мета-регрессионный анализ был основан на значительно сокращенном числе исследований. Следовательно, весь анализ был менее мощным в сравнении с анализом больших наборов данных об одномоментной распространенности и о долгосрочной заболеваемости. Тем не менее, заболеваемость ССЗ значительно возрастала у пациентов, использовавших антипсихотики (12 исследований;  $\beta=0,04$ , 95% ДИ: 0,01-0,08,  $p=0,008$ ), у пациентов с более высоким исходным индексом массы тела в сравнении с контрольной группой (6 исследований;  $\beta=0,24$ , 95% ДИ: 0,06-0,42,  $p=0,008$ ) и у пациентов с исходно более высокой по сравнению с контролем распространенностью ССЗ (7 исследований;  $\beta=0,07$ , 95% ДИ: 0,01-0,14,  $p=0,03$ ). Распространенность ССЗ возрастала в более новых исследованиях (38 исследований;  $\beta=0,07$ , 95% ДИ: 0,02-0,12,  $p=0,007$ ), хотя этого не происходило с заболеваемостью ССЗ (65 исследований;  $\beta=-0,02$ , 95% ДИ:  $-0,07$  до 0,01,  $p=0,21$ ).

## Обсуждение

Насколько нам известно, это первый крупномасштабный мета-анализ, предоставляющий обширные количественные данные о распространенности и заболеваемости ССЗ у людей с ТПР, учитывая как суммарные данные, так и сравнение по диагностическим подгруппам ССЗ и ТПР. Наши результаты доказывают, что приблизительно 10% людей с ТПР и средним возрастом 50 лет имеют хотя бы одно коморбидное ССЗ. Более того, наш долгосрочный анализ задокументировал 3,6% уровень заболеваемости ССЗ в течении, в среднем, 8,4 лет наблюдения. Как оказалось, пациенты с ТПР имели на 53% выше риск наличия ССЗ, на 78% выше риск развития ССЗ и на 85% выше риск смерти от ССЗ в сравнении со скорректированной по регионам данными общей популяции.

Это исследование дает повсеместное эпидемиологическое представление об уровнях распространенности и заболеваемости ССЗ при ТПР, при самых низких абсолютных показателях распространенности и заболеваемости в Азии, повышенных в Европе и Северной Америке и достигающих самых высоких значений в Океании. Тем не менее, при анализе значительного числа доступных исследований, ни относительный риск, ни скорректированное отношение рисков не свидетельствовали о значительных различиях риска заболева-

мости ССЗ по регионам, и это значит, что пациенты с ТПР по всему миру имеют повышенный риск, и мероприятия, снижающие риск ССЗ при ТПР, одинаково остро нужны во всех регионах мира. Более того, в то время как распространенность и заболеваемости каждого типа ССЗ среди людей с ТПР имеют минимальные различия, лица с большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством и шизофренией - все имеют одинаково высокий риск смерти, ассоциированной с ССЗ, относительно популяционно-стратифицированных контрольных групп, что, в свою очередь, требует срочных действий.

Мы можем определить самые важные и действенные факторы повышенного риска ССЗ, включая употребление антипсихотиков, повышенный индекс массы тела и исходно повышенный уровень ССЗ. Основываясь на этих результатах необходимо, чтобы клиницисты: а) использовали антипсихотики, в частности при непсихотических состояниях, только когда альтернативные методы лечения с меньшим потенциальным риском ССЗ уже были испробованы и б) искали и контролировали возникающие и ранее присутствующие ССЗ наряду с их факторами риска, включая повышение веса и увеличенный индекс массы тела. Наши данные, в добавок к исследованиям, показывающим значительно высокую распространенность метаболического синдрома среди лиц с ССЗ относительно контроля<sup>114</sup>, говорят о том, что есть необходимость немедленно предотвращать и контролировать риск ССЗ в этой популяции.

Наши результаты, демонстрирующие более высокую распространенность ССЗ в популяции лиц с ТПР относительно контроля в более новых исследованиях, тревожат, так как они поддерживают накапливающиеся данные, свидетельствующие, что вторичная профилактика оказывается гораздо менее успешной среди популяции с ТПР, чем среди общей популяции, а это в свою очередь ведет к увеличению разрыва в смертности между ними в последние годы<sup>49,115,116</sup>. Наши изыскания подтверждают предыдущие доклады о том, что употребление антипсихотических препаратов связано с более высоким риском ССЗ<sup>13,117,118</sup>. Тем не менее, из-за ограничений в опубликованных данных, мы не смогли узнать различия в уровнях риска ССЗ для разных антипсихотических препаратов<sup>13,117-120</sup>. Предыдущие исследования предполагали, что самый высокий кардио-метаболический риск связан с клозапином, оланзапином, в то время как самый низкий риск — с арипипразолом, zipрасидоном, лурасидоном, амисульпридом и высокопотентными типичными антипсихотиками<sup>13,117-122</sup>. Однако, в этом смысле, также важно отметить, что антипсихотические препараты могут снижать связанную с ССЗ смертность, что говорилось, например, в исследованиях из финских<sup>79</sup> и шведских<sup>123</sup> национальных баз данных, которые являются высоко репрезентативными. Эти данные подчеркивают то, что контроль симптомов и повышение функциональности приносит пользу и психическому, и соматическому здоровью, так как тяжелые психиатрические болезни негативно влияют на образ жизни, стремление искать медицинскую помощь и приверженность лечению. Итак, преимущества улучшения психического статуса антипсихотиками и другими психотропными препаратами должно быть полностью взвешено с их потенциальными кардио-метаболическими рисками, которые изменятся от препарата к препарату<sup>13,117</sup>.

Так как применение антипсихотических препаратов изменяет риск ССЗ, и так как антипсихотики все чаще используются как препараты первой линии для гораздо более распространенных непсихотических состояний, включая биполярное аффективное расстройство<sup>124</sup> и большое депрессивное расстройство с недостаточным ответом на терапию антидепрессантами<sup>125</sup>, число людей с повышенным риском ССЗ значительно уве-

личивается. Поэтому исследование механизмов, лежащих в основе увеличенного риска ССЗ после начала психофармакотерапии, очень актуально для развития более эффективного и прицельного превентивного и текущего лечения. Исследования также должны проверять, влияют ли на изменение риска ССЗ разные клинические подтипы депрессии (например, меланхолическая, психотическая, атипичная или неопределенная), биполярного расстройства (например, тип 1 или 2, циклотимия) и некоторых типов аффекта (маниакальный, депрессивный, смешанный или эутимический), или разные антипсихотики, антидепрессанты или нормотимики<sup>13</sup>.

Более того, лежащая в основе связи между ТПР и риском ССЗ патофизиология сложна и не до конца понятна, и, несомненно, требует дальнейшего изучения. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что ТПР и ССЗ имеют общие патофизиологические особенности, включая гипоталамо-гипофизарно-адреналовую и митохондриальную дисфункции, активацию периферического иммунитета, нейровоспаление, окислительный и нитратный стресс, наряду с привычными генетическими связями и эпигенетическими взаимодействиями<sup>126</sup>. Несмотря на то, что это разные, но взаимодействующие механизмы, данные исследования востребованы. Помимо механистических расчетов, такие исследования также должны узнать основные и специфические эффекты улучшения физического здоровья на исходы ССЗ.

Будущие исследования также должны изучить оптимальный режим наблюдения для стратифицированных подгрупп пациентов, а также наиболее полезное время и эффективность применения первичных, вторичных и третичных профилактических мероприятий<sup>120,127</sup>. В этом отношении, исследования должны комплексно оценивать замедляющие и ускоряющие переменные риска ССЗ, включая тип и продолжительность специфического психотропного лечения, физическую активность (в том числе использование пассивного мониторинга с помощью специальных устройств или мобильных телефонов), диету, курение, индекс массы тела, анамнез ССЗ, чтобы определить подгруппы пациентов, которым могут понадобиться различные планы мероприятий и наблюдения. Долгосрочные катанестические исследования нужны для того, чтобы задокументировать возникновение более незаметных соматических и психических симптомов, а также экономические результаты для здравоохранения, которые появляются в связи с ранним выявлением и контролем факторов риска ССЗ и манифестных состояний ССЗ среди лиц с ТПР.

В конце концов, поскольку люди с ТПР ведут нездоровый образ жизни и часто принимают психотропные препараты в течение продолжительных периодов, нужны долгосрочные катанестические наблюдения, чтобы оценить, подходят ли современные прогностические модели, основанные на величине эффектов традиционных факторов риска ССЗ в общей популяции, или они должны быть скорректированы для популяций с ТПР<sup>93</sup>, в которых факторы риска ССЗ возникают в гораздо более раннем возрасте<sup>117,128</sup>.

Хотя данный мета-анализ является самым полным анализом риска ССЗ среди людей с ТПР на сегодняшний день, мы признаем несколько недостатков, которые, в основном, связаны с особенностями первоисточников. Во-первых, информация об образе жизни (например, физической активности) была описана недостаточно, что препятствовало мета-аналитической оценке этих важных факторов как сдерживающих или способствующих переменных. Лица с ТПР вовлечены в физическую активность меньше, чем в общей популяции, и имеют более высокие уровни сидячего образа жизни<sup>129</sup>, курят больше<sup>130</sup>, питаются пищей с

большим количеством насыщенных жиров и очищенных сахаров, при этом мало употребляют фрукты и овощи<sup>131</sup> – все это факторы относящиеся к риску ССЗ. Во-вторых, такие переменные, как клинические подтипы униполярной депрессии и биполярного расстройства, тяжесть негативных симптомов при шизофрении и сопутствующее или ранее имеющее место быть употребление специфических антипсихотиков, антидепрессантов и нормотимиков, не были представлены, или были представлены незначительно в большинстве доступных исследований. В-третьих, как ожидалось, во время объединения данных наблюдений<sup>132</sup> выяснилось, что многие результаты были умеренно или высоко гетерогенны. Тем не менее, в соответствии с руководством MOOSE<sup>133</sup>, мы провели мета-регрессионный анализ и смогли объяснить некоторые случаи гетерогенности. В добавок, все наши выводы остались твердыми после проверки на наличие возможных отклонений с помощью анализа методом «trim and fill» («отрезать и заполнить»).

В заключение, в одномоментных исследованиях все ТПР вместе были значительно связаны с ССЗ, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной болезнью и связанной с ССЗ смертью. В добавок, в лонгитюдных исследованиях каждая отдельная диагностическая группа ТПР была значительно связана с ССЗ и связанной с ССЗ смертью. Более того, шизофрения была связана с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярной болезнью, тогда как биполярное аффективное расстройство было связано с застойной сердечной недостаточностью, а большое депрессивное расстройство – с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной болезнью и застойной сердечной недостаточностью.

Важно, что наши данные подтверждают связь ССЗ с повышенным риском смертности среди людей ТПР, что, по большей части, объясняет более короткую продолжительность жизни у людей с ТПР сравнительно общей популяции<sup>2,4,5</sup>. Более того, мы показали географические различия по грубому риску распространенности и заболеваемости ССЗ в популяциях лиц с ТПР, и отсутствие значительных различий в риске ССЗ в каждом регионе относительно общей популяции конкретного своего региона. В конце концов, сам факт того, что прием антипсихотиков, повышенный индекс массы тела и имеющееся ССЗ значительно повышали риск заболеваемости ССЗ и смертности от них, подчеркивает необходимость срочного ограничения применения антипсихотиков до таких групп людей, которые действительно в них нуждаются, и, устанавливая антипсихотические препараты с самым низким риском в качестве препаратов первого выбора в алгоритмах лечения, регулярно проверяя всех пациентов с ТПР на наличие факторов риска ССЗ и состояний, которые с ними связаны, а также интенсивно устраняя любые идентифицированные нарушения.

## Благодарности

B. Stubbs and F. Gaughran получают поддержку от National Institute for Health Research (NIHR) Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care South London at King's College Hospital NHS Foundation Trust. F. Gaughran также финансируется National Institute for Health Research Collaboration for Leadership in Applied Health Research, и Care Funding scheme, и Stanley Medical Research Institute. Мнения, изложенные в этой публикации, являются авторскими и не обязательно отражают позицию финансирующих организаций. C.U. Correll, M. Solmi и N. Veronese совместно являются главными первыми авторами работы.

## Библиография

- Chang CK, Hayes RD, Perera G et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One* 2011;6:e19590.
- Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ* 2013;346:f2539.
- Popovic D, Benabarre A, Crespo JM et al. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:418-26.
- Hoang U, Goldacre MJ, Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127:195-201.
- Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-41.
- Wu Q, Kling JM. Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine* 2016;95:e2815.
- Gan Y, Gong Y, Tong X et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry* 2014;14:371.
- Dong JY, Zhang YH, Tong J et al. Depression and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke* 2012;43:32-7
- Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H et al. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:613-26.
- Prieto ML, Cuellar-Barboza AB, Bobo WV et al. Risk of myocardial infarction and stroke in bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:342-53.
- Fan Z, Wu Y, Shen J et al. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res* 2013; 47:1549-56.
- Li M, Fan YL, Tang ZY et al. Schizophrenia and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2014;173:588-90.
- Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010;8:336-41.
- Biostat. Comprehensive Meta-Analysis. <https://www.meta-analysis.com>.
- DerSimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update. *Contemp Clin Trials* 2007;28:105-14.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
- Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-101.
- Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000;56:455-63.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
- Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K et al. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:401-4.
- Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res* 2010;117:75-82.
- Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Diabetes, cardiovascular disease, and health care use in people with and without schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2011;26:327-32.
- Chen PH, Gildengers AG, Lee CH et al. High serum sodium level in affective episode associated with coronary heart disease in old adults with bipolar disorder. *Int J Psychiatry Med* 2015;50:422-33.
- Curkendall SM, Mo J, Glasser DB et al. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 2004;65:715-20.
- Devantier TA, Norgaard BL, Ovrehus KA et al. Coronary plaque volume and composition assessed by computed tomography angiography in patients with late-onset major depression. *Psychosomatics* 2014;55:243-51.
- Hagg S, Lindblom Y, Mjorndal T et al. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:93-8.
- Herbst S, Pietrzak RH, Wagner J et al. Lifetime major depression is associated with coronary heart disease in older adults: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med* 2007;69:729-34.
- Huang KL, Su TP, Chen TJ et al. Comorbidity of cardiovascular diseases with mood and anxiety disorder: a population based 4-year study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:401-9.
- Hyde N, Dodd S, Venugopal K et al. Prevalence of cardiovascular and metabolic events in patients prescribed clozapine: a retrospective observational, clinical cohort study. *Curr Drug Saf* 2015;10:125-31.
- Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X et al. General-medical conditions in older patients with serious mental illness. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:250-4.
- Kilbourne AM, Post EP, Bauer MS et al. Therapeutic drug and cardiovascular disease risk monitoring in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007;102:145-51.
- Lindegard B. Physical illness in severe depressives and psychiatric alcoholics in Gothenburg, Sweden. *J Affect Disord* 1982;4:383-93.
- Maina G, D'Ambrosio V, Aguglia A et al. Bipolar disorders and metabolic syndrome: a clinical study in 185 patients. *Riv Psichiatr* 2010;45:34-40.
- Morden NE, Lai Z, Goodrich DE et al. Eight-year trends of cardiometabolic morbidity and mortality in patients with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:368-79.
- Munoli RN, Praharaj SK, Sharma PS. Co-morbidity in bipolar disorder: a retrospective study. *Indian J Psychol Med* 2014;36:270-5.
- Nielsen J, Juel J, Alzuhairi KS et al. Unrecognised myocardial infarction in patients with schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr* 2015;27:106-12.
- Niranjan A, Corujo A, Ziegelstein RC et al. Depression and heart disease in US adults. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:254-61.
- Oreski I, Jakovljevic M, Aukst-Margetic B et al. Comorbidity and multi-morbidity in patients with schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Psychiatr Danub* 2012;24:80-5.
- Prieto ML, McElroy SL, Hayes SN et al. Association between history of psychosis and cardiovascular disease in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17:518-27.
- Scherer JF, Xian H, Bucholz KK et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosom Med* 2003;65:548-57.
- Scott KM, de Jonge P, Alonso J et al. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: beyond depression. *Int J Cardiol* 2013;168:5293-9.
- Shen HN, Lu CL, Yang HH. Increased risks of acute organ dysfunction and mortality in intensive care unit patients with schizophrenia: a nation-wide population-based study. *Psychosom Med* 2011;73:620-6.
- Smith DJ, Langan J, McLean G et al. Schizophrenia is associated with excess multiple physical-health comorbidities but low levels of recorded cardiovascular disease in primary care: cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;3.
- Smith DJ, Martin D, McLean G et al. Multimorbidity in bipolar disorder and undertreatment of cardiovascular disease: a cross sectional study. *BMC Med* 2013;11:263.
- Swain NR, Lim CC, Levinson D et al. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent non-fatal, self-reported stroke. *J Psychosom Res* 2015;79:130-6.
- Zilkens RR, Bruce DG, Duke J et al. Severe psychiatric disorders in midlife and risk of dementia in late-life (age 65-84 years): a population based case-control study. *Curr Alzheimer Res* 2014;11:681-93.
- Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB et al. Mortality among people with severe mental disorders who reach old age: a longitudinal study of a community-representative sample of 37,892 men. *PLoS One* 2014;9: e111882.
- Bremmer MA, Hoogendijk WJ, Deeg DJ et al. Depression in older age is a risk factor for first ischemic cardiac events. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:523-30.
- Butnoriene J, Bunevicius A, Saudargiene A et al. Metabolic syndrome, major depression, generalized anxiety disorder, and ten-year all-cause



- and cardiovascular mortality in middle aged and elderly patients. *Int J Cardiol* 2015;190:360-6.
52. Callaghan RC, Boire MD, Lazo RG et al. Schizophrenia and the incidence of cardiovascular morbidity: a population-based longitudinal study in Ontario, Canada. *Schizophr Res* 2009;115:325-32.
  53. Callaghan RC, Khizar A. The incidence of cardiovascular morbidity among patients with bipolar disorder: a population-based longitudinal study in Ontario, Canada. *J Affect Disord* 2010;122:118-23.
  54. Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study. *J Gen Intern Med* 2006;21:1133-7.
  55. Chen MH, Li CT, Hsu JW et al. Atopic diseases and subsequent ischemic stroke among patients with schizophrenia: a nationwide longitudinal study. *Psychosom Med* 2015;77:1031-8.
  56. Clouse RE, Lustman PJ, Freedland KE et al. Depression and coronary heart disease in women with diabetes. *Psychosom Med* 2003;65:376-83.
  57. Coryell W, Turvey C, Leon A et al. Persistence of depressive symptoms and cardiovascular death among patients with affective disorder. *Psychosom Med* 1999;61:755-61.
  58. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA et al. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:931-9.
  59. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K et al. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013;170:324-33.
  60. Davis J, Fujimoto RY, Juarez DT et al. Major depression associated with rates of cardiovascular disease state transitions. *Am J Manag Care* 2008;14:125-8.
  61. Davydow DS, Ribe AR, Pedersen HS et al. Serious mental illness and risk for hospitalizations and rehospitalizations for ambulatory care-sensitive conditions in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Med Care* 2016;54:90-7.
  62. Enger C, Weatherby L, Reynolds RF et al. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:19-27.
  63. Fiedorowicz JG, Solomon DA, Endicott J et al. Manic/hypomanic symptom burden and cardiovascular mortality in bipolar disorder. *Psychosom Med* 2009;71:598-606.
  64. Filik R, Sipos A, Kehoe PG et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:298-305.
  65. Fors BM, Isacson D, Binglefors K et al. Mortality among persons with schizophrenia in Sweden: an epidemiological study. *Nord J Psychiatry* 2007;61:252-9.
  66. Gasse C, Laursen TM, Baune BT. Major depression and first-time hospitalization with ischemic heart disease, cardiac procedures and mortality in the general population: a retrospective Danish population-based cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:532-40.
  67. Goldstein BI, Schaffer A, Wang S et al. Excessive and premature new-onset cardiovascular disease among adults with bipolar disorder in the US NESARC cohort. *J Clin Psychiatry* 2015;76:163-9.
  68. Healy D, Le Noury J, Harris M et al. Mortality in schizophrenia and related psychoses: data from two cohorts, 1875-1924 and 1994-2010. *BMJ Open* 2012;2.
  69. Hendrie HC, Tu W, Tabbey R et al. Health outcomes and cost of care among older adults with schizophrenia: a 10-year study using medical records across the continuum of care. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22:427-36.
  70. Hou PY, Hung GC, Jhong JR et al. Risk factors for sudden cardiac death among patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:395-401.
  71. Hsieh PH, Hsiao FY, Gau SS et al. Use of antipsychotics and risk of cerebrovascular events in schizophrenic patients: a nested case-control study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:299-305.
  72. Huang CJ, Hsieh MH, Hou WH et al. Depression, antidepressants, and the risk of coronary heart disease: a population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2013;168:4711-6.
  73. Ifteni P, Correll CU, Burtea V et al. Sudden unexpected death in schizophrenia: autopsy findings in psychiatric inpatients. *Schizophr Res* 2014;155:72-6.
  74. Jakobsen AH, Foldager L, Parker G et al. Quantifying links between acute myocardial infarction and depression, anxiety and schizophrenia using case register databases. *J Affect Disord* 2008;109:177-81.
  75. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I et al. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:31-7.
  76. Jokinen J, Nordstrom P. HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. *J Affect Disord* 2009;116:88-92.
  77. Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P et al. Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatry* 2001;179:498-502.
  78. Kendler KS, Gardner CO, Fiske A et al. Major depression and coronary artery disease in the Swedish twin registry: phenotypic, genetic, and environmental sources of comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:857-63.
  79. Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H et al. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophr Res* 2013;150:274-80.
  80. Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2012;42:2275-85.
  81. Lan CC, Liu CC, Lin CH et al. A reduced risk of stroke with lithium exposure in bipolar disorder: a population-based retrospective cohort study. *Bipolar Disord* 2015;17:705-14.
  82. 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.
  83. 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* 2014;44:1625-37.
  84. Lemogne C, Nabi H, Melchior M et al. Mortality associated with depression as compared with other severe mental disorders: a 20-year follow-up study of the GAZEL cohort. *J Psychiatr Res* 2013;47:851-7.
  85. Li CT, Bai YM, Tu PC et al. Major depressive disorder and stroke risks: a 9-year follow-up population-based, matched cohort study. *PLoS One* 2012;7:e46818.
  86. Lin HC, Chen YH, Lee HC et al. Increased risk of acute myocardial infarction after acute episode of schizophrenia: 6 year follow-up study. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:273-9.
  87. Lin HC, Tsai SY, Lee HC. Increased risk of developing stroke among patients with bipolar disorder after an acute mood episode: a six-year follow-up study. *J Affect Disord* 2007;100:49-54.
  88. Lin HC, Hsiao FH, Pfeiffer S et al. An increased risk of stroke among young schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2008;101:234-41.
  89. Maina G, Bechon E, Rigardetto S et al. General medical conditions are associated with delay to treatment in patients with bipolar disorder. *Psychosomatics* 2013;54:437-42.
  90. McDermott S, Moran R, Platt T et al. Heart disease, schizophrenia, and affective psychoses: epidemiology of risk in primary care. *Community Ment Health J* 2005;41:747-55.
  91. Murray-Thomas T, Jones ME, Patel D et al. Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013;2013:247486.
  92. Olfson M, Gerhard T, Huang C et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1172-81.
  93. Osborn DP, Hardoon S, Omar RZ et al. Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness: results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry* 2015;72:143-51.
  94. Pratt LA, Ford DE, Crum RM et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996;94:3123-9.
  95. Prieto ML, Schenck LA, Kruse JL et al. Long-term risk of myocardial infarction and stroke in bipolar I disorder: a population-based Cohort Study. *J Affect Disord* 2016;194:120-7.
  96. Rahman I, Humphreys K, Bennet AM et al. Clinical depression, antidepressant use and risk of future cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol* 2013;28:589-95.
  97. Ramsey CM, Leoutsakos JM, Mayer LS et al. History of manic and hypomanic episodes and risk of incident cardiovascular disease: 11.5 year follow-up from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. *J Affect Disord* 2010;125:35-41.
  98. Saint Onge JM, Krueger PM, Rogers RG. The relationship between major depression and nonsuicide mortality for U.S. adults: the importance of health behaviors. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2014;69:622-32.

99. Scherrer JF, Garfield LD, Chrusciel T et al. Increased risk of myocardial infarction in depressed patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:1729-34.
100. Schoepf D, Heun R. Bipolar disorder and comorbidity: increased prevalence and increased relevance of comorbidity for hospital-based mortality during a 12.5-year observation period in general hospital admissions. *J Affect Disord* 2014;169:170-8.
101. Schoepf D, Uppal H, Potluri R et al. Physical comorbidity and its relevance on mortality in schizophrenia: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264:3-28.
102. Shah AJ, Veledar E, Hong Y et al. Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1135-42.
103. Stewart JC, Perkins AJ, Callahan CM. Effect of collaborative care for depression on risk of cardiovascular events: data from the IMPACT randomized controlled trial. *Psychosom Med* 2014;76:29-37.
104. Surtees PG, Wainwright NW, Luben RN et al. Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 2008;165:515-23.
105. Ting RZ, Lau ES, Ozaki R et al. High risk for cardiovascular disease in Chinese type 2 diabetic patients with major depression—a 7-year prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *J Affect Disord* 2013;149:129-35.
106. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:656-63.
107. Tsai KY, Lee CC, Chou YM et al. The incidence and relative risk of stroke in patients with schizophrenia: a five-year follow-up study. *Schizophr Res* 2012;138:41-7.
108. Tsan JY, Stock EM, Gonzalez JM et al. Mortality and guideline-concordant care for older patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *BMC Med* 2012;10:147.
109. van Marwijk HW, van der Kooy KG, Stehouwer CD et al. Depression increases the onset of cardiovascular disease over and above other determinants in older primary care patients, a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:40.
110. Weeke A, Juel K, Vaeth M. Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *J Affect Disord* 1987;13:287-92.
111. Westman J, Hallgren J, Wahlbeck K et al. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2013;3.
112. Wu HC, Chou FH, Tsai KY et al. The incidence and relative risk of stroke among patients with bipolar disorder: a seven-year follow-up study. *PLoS One* 2013;8:e73037.
113. Wu SI, Chen SC, Liu SI et al. Relative risk of acute myocardial infarction in people with schizophrenia and bipolar disorder: a population-based cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0134763.
114. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-47.
115. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:425-48.
116. Nielsen RE, Uggerby AS, Jensen SO et al. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades – a Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophr Res* 2013;146:22-7.
117. De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-26.
118. Correll CU, Joffe BI, Rosen LM et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry* 2015;14:56-63.
119. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med* 2014;44:2017-28.
120. De Hert M, Correll CU, 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;10:52-77.
121. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1350-63.
122. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naive schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
123. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. *Am J Psychiatry* 2016;173:600-6.
124. Pillarella J, Higashi A, Alexander GC et al. Trends in use of second-generation antipsychotics for treatment of bipolar disorder in the United States, 1998-2009. *Psychiatr Serv* 2012;63:83-6.
125. Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010;71(Suppl. E1):e04.
126. Manu P, Correll CU, Wampers M et al. Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. causation. *World Psychiatry* 2014;13:189-92.
127. De Hert M, Cohen D, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011;10:138-51.
128. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011;17:97-107.
129. Stubbs B, Firth J, Berry A et al. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. *Schizophr Res* 2016;176:431-40.
130. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatr Serv* 2013;64:44-50.
131. Bly MJ, Taylor SF, Dalack G et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder and schizophrenia: dietary and lifestyle factors compared to the general population. *Bipolar Disord* 2014;16:277-88.
132. Speyer H, Norgaard HCB, Birk M et al. The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World Psychiatry* 2016;15:155-65.
133. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-1

DOI:10.1002/wps.20420