

DEPRESE, KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY A INFARKT MYOKARDU

MUDr. Jiří Podlípny, MUDr. Zdeněk Hess¹

Psychiatrická klinika FN a LF UK, Plzeň

¹Il. interní klinika FN a LF UK, Plzeň

Kardiovaskulární onemocnění a deprese se vyskytují často společně. Pacienti po infarktu myokardu trpí často depresivní poruchou a uvedená komorbidita je vysvětlitelná společnými patofyziologickými mechanismy. Při farmakoterapii depresivní poruchy po infarktu myokardu jsou nejvhodnější selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Je důležité myslet i na vliv léků užívaných v terapii kardiovaskulárních chorob na lidskou psychiku.

Klíčová slova: deprese, kardiovaskulární onemocnění, farmakoterapie.

DEPRESSION, CORONARY ARTERY DISEASE, AND MYOCARDIAL INFARCTION

There is a strong relationship between coronary artery disease (CAD) and depression. Patients after myocardial infarction often suffer from depressive disorder and this comorbidity can be explained by some common pathophysiological mechanisms. The selective serotonin reuptake inhibitors are the most feasible pharmacologic treatment of depression after myocardial infarction. It is also important to keep in mind the influence of CAD pharmaceuticals on the human psyche.

Keywords: depression, coronary artery disease, pharmacotherapy.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 4: 165–167

Úvod

Přes existující důkazy o zvýšeném společném výskytu deprese a kardiovaskulárních chorob přetrvávají v našich podmínkách nedostatky v přístupu k rizikovým pacientům. V následujícím sdělení chceme poukázat na jasnou souvislost obou skupin chorob a přiblížit některé společné patogenetické mechanismy. Na závěr se chceme zamyslet nad vhodnou farmakologickou léčbou depresivních pacientů po infarktu myokardu.

Epidemiologie

O depresi jako o rizikovém faktoru kardiovaskulární mortality u pacientů po infarktu myokardu referuje řada studií (1, 12, 13, 14, 16, 17, 19). Tento vztah dokazuje například Barefoot na vzorku 1 250 osob, které podstoupily mezi lety 1974–1980 koronarografii a které byly současně vyšetřeny pro zhodnocení míry depresivity pomocí Zungovy sebesposuzovací škály deprese (ZSDS) (2). Pacienti byli kontaktováni po 6 a 12 měsících po propuštění z hospitalizace a poté každoročně. Dlouhodobé sledování bylo ukončeno po 19 letech v roce 1994. Bylo zjištěno, že středně až těžce depresivní probandi podle ZSDS mají vyšší celkovou kardiovaskulární mortalitu ($p < 0,001$) v porovnání s nedeprativními. V prvním roce po propuštění bylo relativní riziko (RR) celkové mortality u středně a těžce depresivních osob o 66 % vyšší ve srovnání s nedeprativními a riziko dále vzrůstalo v pozdějších sledovacích periodách. Mezi pátým a desátým rokem bylo RR mortality středně a těžce depresivních o 84 % vyšší a po více než 10 letech o 72 % vyšší v porovnání s nedeprativními (2).

Kardiovaskulární mortalitu u pacientů po infarktu myokardu zvyšuje nejen středně těžká a těžká deprese, jak dokazuje Bush et al., ale i mírné depresivní projevy (5). Jedná se o studii, která zkoumala prospektivně vztah depresivity a rizika mortality u 285 pacientů. Stanovení diagnózy deprese bylo provedeno strukturovaným psychiatrickým pohovorem podle kritérií DSM-III-R (SCID-NP) a výskyt depresivních symptomů byl dále posuzován podle dosaženého skóre v Beckově škále deprese (BDI = Beck Depression Inventory). Během 4 měsíců byla mortalita pacientů s dosaženým skóre v BDI ≥ 10 vyšší v porovnání s pacienty s BDI < 10 ($p = 0,06$). Ve věkové skupině ≥ 65 let byla mortalita u pacientů s BDI ≥ 10 23,3 % a zvyšovala se s rostoucím skóre BDI. Dalšími nezávislými prediktory mortality byly: ejekční frakce levé komory $< 35\%$, přítomnost diabetu, věk 65 let a více. Novým zjištěním této studie byla skutečnost, že i velmi mírné depresivní symptomy (BDI skóre 4–9) jsou prediktorem zvýšené mortality u pacientů po akutním infarktu myokardu (5).

Další zajímavá studie byla provedena na pacientech po revaskularizaci myokardu pomocí aortokoronárního bypassu (9). Do studie bylo zařazeno 309 pacientů o průměrném věku 63 let. Kritéria velké depresivní poruchy podle DSM-IV (vyšetřováno strukturovaným diagnostickým rozhovorem „US National Institute of Mental Health diagnostic interview schedule“) splňovalo 20 % souboru. Pacientům dále byla administrována Beckova škála deprese (BDI). Po dvanácti měsících od počátku sledování prodělalo 27 % pacientů, kteří byli dle strukturovaného vyšetření psychiatrem a BDI označeni jako de-

presivní, koronární příhodu oproti 10 % výskytu koronární příhody u nedeprativních ($p < 0,0008$). Dále bylo zjištěno, že kromě deprese jsou nezávislým prediktorem rizika koronárních příhod ženské pohlaví a nízká ejekční frakce ($< 35\%$). Pacienti s velkou depresivní poruchou měli ve dvanáctiměsíčním sledování 2,3krát větší riziko koronární příhody (risk ratio = 2,3; 95 % CI 1,17–4,56), stejné riziko představovala nízká ejekční frakce (risk ratio = 2,3; 95 % CI 1,0–5,03) a ženy měly v porovnání s muži 2,4krát větší riziko koronárních příhod (risk ratio = 2,4; 95 % CI 1,24–4,44).

V posledních letech sledujeme snižování mortality po proběhlém infarktu myokardu (IM) (8). Je to nepochybně dáno pokrokem v možnostech terapeutických intervencí po proběhlém (či přímo probíhající) IM, jako jsou postupy invazivní kardiologie, především perkutánní transluminální koronární angioplastiky (PTCA). Zlepšily se také farmakologické postupy v trombolytické terapii, užití statinů, kyseliny acetylsalicylové a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (8). Toto zlepšení vede v konečném důsledku k problémům v epidemiologických studiích, kdy díky uvedeným možnostem přestává být vliv deprese jako rizikového faktoru zvýšené mortality po IM tak zřejmý. V budoucnu budou výzkumníci nuceni koncipovat svoje sledování jako dlouhodobější a na větších souborech pacientů. Vliv deprese na mortalitu do šesti měsíců po IM, kdy pacienti podstupují agresivní kardiologickou léčbu, již dnes není tak zjevný, jako tomu bylo v minulosti (6). Efekty deprese na zvýšenou mortalitu pacientů po IM musíme dnes hledat později, až několik let po proběhlém IM.

Patofyziologie

Při uvažování o společné patofyziologii deprese a kardiovaskulárních chorob musíme počítat s celou řadou mechanismů. Některé z nich jsou nepochybné a byly odhaleny již před mnoha lety. Takovým mechanismem je např. aktivace, resp. dysregulace hypotalamo – hypofyzo – adrenokortikální (HPA) osy, ke které dochází u deprese. U některých forem deprese nacházíme hyperkortizolémii v plazmě a zvýšenou hladinu kortikotropin releasing faktoru (CRF) v mozkomíšním moku. Z funkčních změn jistě hrají významnou úlohu „otupená“ odpověď adrenokortikotropního hormonu (ACTH) na infuzi CRF a nonsuprese v dexametazonovém supresním testu (15). Dalším významným společným mechanismem je aktivace sympatického nervového systému. U pacientů nacházíme vyšší klidovou tepovou frekvenci, sníženou variabilitu srdeční frekvence, zvýšenou variabilitu QT intervalu při EKG monitoraci a v neposlední řadě zvýšené hladiny plazmatického noradrenalinu (7).

Velká pozornost je v poslední době věnována změnám imunitního systému u kardiovaskulárních chorob a u deprese. V nich hraje klíčovou roli zánět. Počáteční zánětlivá reakce arterií na jejich poškození je pro reparaci přínosná. Jinak je tomu ovšem při přetrvávající reakci na dlouhodobé vystavování endotelu škodlivým vlivům. Dojde k uzavření bludného kruhu, kdy se původní mechanismy sloužící k reparaci endotelu jaksi vymknou kontrole a vyústí ve vytvoření sklerotického plátu. Mezi hlavní laboratorní ukazatele, které jsou při tomto procesu vychýleny od normy a byly identifikovány na základě studií, patří u kardiovaskulárních chorob C reaktivní protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) a tumor necrosis faktor- α (TNF- α) (11). Stejně laboratorní odchylky nacházíme u depresivních osob. Samozřejmě záleží na typu deprese, protože „deprese“ je široký pojem zahrnující množství stavů multifaktoriální etiologie. Imunitní systém může být tedy významnou spojnicí patogeneze obou chorob a společně se vyskytující odchylky by mohly vysvětlovat zvýšenou komorbiditu obou onemocnění. Podle jedné teorie vedou depresivní epizody v časně dospělosti k počátečnímu mírnému poškození cév a k větší pravděpodobnosti rozvoje aterosklerózy v pozdějším věku (18).

Farmakologické ovlivnění

Při léčbě deprese u pacientů po IM je vhodná volba antidepresiva důležitá vzhledem k závažné somatické komorbiditě. Tricyklická antidepresiva (TCA) a některé další preparáty (antidepresiva 1. a 2. generace) jsou zatížena množstvím nežádoucích účinků na kardiovaskulární systém. Z jejich nežádoucích účinků jsou nejvýznamnější: prodloužení síňové a komorové depolarizace, prodloužení

vedení vzruchu (vyjádřené např. prodloužením QT intervalu), někdy dokonce může dojít až k atrio-ventrikulární blokádě, dále je to riziko vzniku arytmií, rozvoj sinusové tachykardie v důsledku anticholinergního působení, v neposlední řadě je rizikové působení na $\alpha 1$ adrenergní receptory, které vede k ortostatické hypotenzii s rizikem pádů (zvláště u pacientů s městnavým srdečním selháním), a další. U nejmodernějších antidepresiv tzv. 4. generace (nebo také duálních) je zase málo zkušeností, a proto je třeba zvýšené opatrnosti. Z uvedeného výčtu je zřejmé, že je třeba volit především preparáty tzv. 3. generace, které se vyznačují selektivní inhibicí zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Jejich nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém jsou prakticky nulové (20, s. 40). Pokud celou skupinu SSRI dále zkoumáme z hlediska interakcí s farmaky užívanými primárně pro léčbu kardiovaskulárních chorob, tak nejméně interakcí vykazují sertralin a citalopram (20, s. 43–50).

V případě SSRI bylo navíc prokázáno, že snižují agregabilitu krevních destiček (3). To by mohlo znamenat velkou výhodu pro pacienty po IM, neboť destičky hrají klíčovou roli při uzavěru koronárních tepen, a tak by SSRI mohly působit kardioprotektivně. SSRI preparáty blokují transport serotoninu do destiček, dochází k depleci serotoninu uvnitř destiček a tím se zhoršuje schopnost jejich aktivace a proměny jejich membrány v „lepivou“ (3). Vliv SSRI na destičkové faktory (např. beta-tromboglobulin nebo destičkový faktor 4) byl opakovaně prokázán ve dvojité slepých kontrolovaných studiích (21, 22). Na druhou stranu SSRI zvyšují krvácivost, a to i u pacientů léčených tradiční antiagregační léčbou pomocí acetylsalicylové kyseliny (7). Z tohoto faktu vyplývá určité riziko. Je otázkou dalšího výzkumu, zda v případě SSRI je vliv na snižování agregability destiček přínosem ve srovnání s rizikem, které SSRI představují z hlediska zvýšené krvácivosti, především do horního gastrointestinálního traktu (10).

Vztahy existují i obráceně. Je zajímavé zamyslet se nad vlivem farmak užívaných při léčbě kardiovaskulárních onemocnění (KO) na lidskou psychiku. V minulosti jsme zaznamenali opakované důkazy o tomto vlivu. Nejznámější je asi případ reserpinu, jehož antihypertenzní působení je komplikováno výrazným depresogenním působením, a proto přestal být zcela používán. Podobně působí i některé β -blokátory (4). Je proto nutné při terapii β -blokátory pomýšlet na farmakogenně vyprovokovaný depresivní syndrom. Klademe si také otázku, zda plošná preskripce antihypertenziv při non lege artis kontrole hodnot krevního tlaku (např. syndrom bílého pláště) není částečně zodpovědná za zvýšenou prevalenci subklinické deprese v ordinacích první linie. Podrobnější výčet

farmak užívaných v léčbě KO s ohledem na jejich vliv na psychiku přesahuje rámec tohoto sdělení. Doporučujeme ale všem lékařům, aby vážili vhodnost preparátu s přihlédnutím k jeho (individuálnímu) působení na psychiku.

Autoři Young-Xu et al. uveřejnili studii (23), ve které sledovali vliv dlouhodobého podávání statinů (simvastatinu, atorvastatinu, fluvastatinu, lovastatinu, cerivastatinu a pravastatinu) na lidskou psychiku u kohorty ambulantních pacientů léčených pro ischemickou chorobu srdeční (ICHS). Statiny působí v játrech inhibicí enzymu HMG CoA reduktázy, zasahují tak do metabolismu cholesterolu a v konečném důsledku vedou ke snižování hladiny LDL-cholesterolu a zvyšování hladiny HDL-cholesterolu. Studie byla koncipována jako dlouhodobé sledování souboru 140 účastníků, kteří užívali statiny kontinuálně a byli srovnáváni se skupinou 219 osob užívajících statiny intermitentně a se skupinou 231 osob bez medikace hypolipidemiky. Z psychiky probandů zajímaly auto-ry projevy depresivity, úzkosti a hostility. Psychický stav účastníků byl hodnocen v Česku málo známou škálou Kellner Symptom Questionnaire (Kellner SQ). Sledování překvapivě prokázalo statisticky signifikantní pozitivní vliv dlouhodobého podávání statinů na psychiku. Navíc čím déle účastníci statiny užívali, tím méně vykazovali depresivity, úzkosti a hostility. Při hlubší analýze bylo také možno sledovat rozdílný efekt lipofilních a hydrofilních statinů. Lipofilní statiny narozdíl od hydrofilních mají podle výsledků studie větší schopnost pozitivních změn v prožívání pacientů („well-being“) měřeno Kellner SQ. Autoři hypotetizují, že je to způsobeno právě lipofilitou vybraných statinů, která umožňuje jejich snadný vstup hematoencefalickou bariérou. Uvedená hypotéza ovšem vyžaduje další ověřování.

Závěry pro praxi

Komorbidita deprese a kardiovaskulárních onemocnění (KO) je prokázána. Jsou dokonce navrženy některé společné patofyziologické mechanismy propojující uvedené choroby. Při farmakoterapii depresivních stavů u KO, především po IM, mají prioritu preparáty SSRI. Antidepresiva 1. generace (tricyklická antidepresiva) jsou naopak kontraindikována. Je nutno ovšem počítat i s vlivem farmak užívaných při léčbě KO na psychický stav pacientů. Nepochybně je například depresogenní účinek u β -blokátorů.

MUDr. Jiří Podlipný

Psychiatrická klinika FN a LF UK
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: podlipny@fnplzen.cz

Literatura

1. Ahern L, Gorkin L, Anderson JL, et al. Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). *Am J Cardiol* 1990; 66: 59–62.
2. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 613–617.
3. Bruce EC, Musselman DL. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease. *Psychosom Med* 2005; 67, S1: S34–36.
4. Bultas J: Blokátory adrenergických receptorů β (β -blokátory). In: Remedia kompendium, Panax, Praha, 1999, 3. vydání, 74–80 s.
5. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 337–341.
6. Carney RM, Freedland KE. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 241–247.
7. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2005; 67(Suppl 1): S29–33.
8. Centers for Disease Control and Prevention (1999). Trends in ischemic heart disease death rates for blacks and whites – United States, 1981–1995. *JAMA* 281: 28–29.
9. Connerney PA, Shapiro PA, McLaughlin JS, et al. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1766–1771.
10. Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, Norgard B, Sorenen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2003; 163: 59–64.
11. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430–6.
12. Denollet J, Brutsaert DL. Personality and mortality after myocardial infarction: *Psychosom Med* 1995; 57: 582–591.
13. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: Impact on 6 month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819–1825.
14. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999–1005.
15. Gillespie CF, Nemeroff CB. Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med* 2005; 67(Suppl 1): S26–8.
16. Irvine J, Basinski A, Baker B, et al. Depression and risk of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: testing for the confounding effects of fatigue. *Psychosom Med* 1999; 61: 729–737.
17. Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, et al. Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. *Am Heart J* 1999; 138: 549–554.
18. Kop WJ, Gottdiener JS. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005; 67, S1: S37–41.
19. Ladwig KH, Kieser M, König J, et al. Affective disorders and survival after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 959–964.
20. Pidman V. Deprese a kardiovaskulární onemocnění. Maxdorf, Praha, 2004, 3. vydání.
21. Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 137–40.
22. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, van Zyl LT, Krishnan RR, Gaffney M, Harrison W, Finkel MS, Califf RM, O'Connor CM, Group fTS. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Anti-depressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation* 2003; 108: 939–44.
23. Young-Xu Y, Chan KA, Liao JK, Ravid S, Blatt CM. Long-term statin use and psychological well-being. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(4): 690–7.