

Přináší léčba antidepressiv nemocným s kardiovaskulárním rizikem prospěch, nebo nebezpečí?

MUDr. Radkin Honzák, MUDr. Milan Vrána, DrSc.

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Ústav všeobecného lékařství, Praha

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

Léčba deprese sertralinem, citalopramem a paroxetinem u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem je účinná a bezpečná (skupinová bezpečnost vyplývající z výsledků studií). Účinnost a bezpečnost antidepressiva při léčbě těžké deprese lze podpořit prostředky primární a sekundární prevence kardiovaskulárních komplikací, jmenovitě betablokátory nebo statiny. Doporučujeme kontrolovat *individuální bezpečnost* nemocného s vysokým kardiovaskulárním rizikem před a po zavedení léčby antidepressivem měřením variability srdeční frekvence nebo alespoň sledováním klidové srdeční frekvence. Léčba deprese/úzkosti u osob s kardiovaskulárním onemocněním by měla být vždy vedena ve spolupráci psychiatra s kardiologem.

Klíčová slova: KVO, deprese, úzkost, antidepressiva, účinnost, bezpečnost.

The antidepressants treatment in patients with high cardiovascular risk: benefit or risk?

Antidepressive treatment with sertraline, citalopram and paroxetine in patients with high cardiovascular risks is effective and safe (group safety provided by results of clinical studies). The efficacy and safety of antidepressive drug in patients with severe depression may be enhanced by means of primary and secondary prevention, ie. by beta-blockers or statins. Our recommendation is: to monitor individual safety in patients with high cardiovascular risk before the start of antidepressant therapy and during its application by way of monitoring heart rate variability (HRV) or at least by monitoring rest heart frequency. The treatment of serious depression/anxiety in patients with cardiovascular disease should be guided in cooperation of psychiatrist and cardiologist.

Key words: cardiovascular diseases, depression, anxiety, antidepressive drugs, efficacy, safety.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(6): 272–274

Oficiální stanoviska autorit

V zářijovém čísle časopisu Circulation vyšel dokument Americké kardiologické společnosti (AHA), ve kterém se doporučuje screening deprese u osob s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a léčba deprese selektivními inhibitory zpětné resorbce serotoninu *sertralinem*, *citalopramem* a *fluoxetinem*. Kontraindikována je léčba inhibitory monoaminoxidázy a tricyklickými antidepressivy (1).

V oficiálních dokumentech České kardiologické společnosti, České psychiatrické společnosti a České společnosti pro všeobecné lékařství se výběr vhodných antidepressiv pro léčbu pacientů s kardiovaskulárním onemocněním neuvádí. V současné době volí psychiatr antidepressivum s ohledem na co nejlepší efekt psychiatrické léčby a ignoruje možnost jejich možného nežádoucího účinku u nemocného s kardiovaskulárním onemocněním (2).

Současná realita ve světě

V literatuře najdeme velký počet publikací upozorňujících na nevhodnost léčby nemoc-

ných s ischemickou chorobou a depresí/úzkostí tricyklickými antidepressivy (3). Ta snižují ochrannou vagovou – parasympatickou tonizaci srdce a zvyšují převahu proarytmogenní tonizace sympatické. Některá nová antidepressiva (venlafaxin, duloxetin a reboxetin) zvyšují vedle zpětného vstřebávání serotoninu také zpětné vstřebávání noradrenalinu (SNRI). Zvyšují (podobně jako kokain) koncentraci noradrenalinu v sympatických nervových zakončeních myokardu, snižují elektrickou stabilitu srdce a tím riziko život ohrožujících arytmií (4). Podání nemocným trpícím ICHS může být proto riskantní. Přehled antidepressiv vhodných a nevhodných pro léčbu deprese u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním je uveden v souborném referátu Alvarez a Pickwortha z roku 2003 (5).

V únoru a březnu 2009 vyšly dvě publikace znovu upozorňující na možnost vedlejších nežádoucích účinků antidepressiv.

Prvá studie (the Nurses' Health Study) zahrnovala ženy s depresí bez předchozí diagnózy ICHS (6). Ženy s klinickými příznaky deprese podle Mental Health Indexu (MHI) byly léčeny

fluoxetinem, sertralinem, paroxetinem, citalopramem (61 %) a také tricyklickými antidepressivy amitriptylinem, imipraminem a nortriptylinem (39%). Během léčby se vyskytlo 46 případů náhlé srdeční smrti v přepočtu na 100 000 osob/rok. Hlubší analýza ukázala, že výskyt náhlé srdeční smrti byl větší u žen s těžšími příznaky deprese (MHI menší než 53) než u žen s příznaky deprese lehčími. Autoři nenalezli rozdíl v poměru rizik (HR) mezi antidepressivy SSRI a tricyklickými antidepressivy. Autoři studie dospěli k závěru, že při léčbě deprese, bez ohledu na skupinu antidepressiv, lze pozorovat častější výskyt náhlé srdeční smrti. Ten svědčí, podle názoru autorů, pro možný proarytmický efekt antidepressiv.

Druhá studie zahrnovala hypertoniky s různě těžkými příznaky deprese rozdělené do čtyř skupin podle charakteru hypertenze (7). Autoři zjistili, že výše krevního tlaku je nižší u hypertoniků s těžšími příznaky deprese a naopak vyšší u hypertoniků s příznaky úzkosti. Autoři studie dále sledovali podání různých skupin antidepressiv na výši krevního tlaku. Tricyklická antidepressiva zvýšila systolický krevní tlak o 9 % a tlak

diastolický o 11 %. Antidepresiva skupin SNRI měla na výši krevního tlaku podobný, ale méně vyjádřený efekt. Antidepresiva skupiny SSRI krevní tlak neovlivnila. Uvedená studie, na rozdíl od studie předchozí, doplnila doporučení AHA z konce minulého roku: Léčit depresi/úzkost nejen u pacientů s ICHS, ale i u hypertoniků, a to pouze vybranými antidepresivy ze skupiny SSRI (sertralin, citalopram, fluoxetin).

Zcela nový pohled na kardiovaskulární komplikace při léčbě deprese při akutním infarktu myokardu přináší souborný referát z dubna 2009 (8). Autoři podrobně rozebírají četnost kardiovaskulárních komplikací ve studiích ENRICH, MIND-IT, SADHART a STAR*D.

Pro uvedenou studii bylo společné, že do nich byli zahrnuti pacienti s akutním infarktem myokardu, u kterých léčba antidepresivem začínala v rozmezí tří až šesti měsíců po příhodě. Autoři se zaměřili nejen na hodnocení morbidit a mortalit v uvedených studiích, ale také na vztah mezi tíží deprese a úspěšností léčby antidepresivem. Jako kritérium zvolili odpověď na léčbu těžké deprese v šestém měsíci. Za „respondenty“ označili pacienty, u kterých došlo ke zlepšení skóre podle HAM-D o 50 %, a naopak jako nonrespondenty pacienty se změnou skóre menší než 50 %. Ukázalo se, mortalita hodnocená za 18 měsíců léčby je vyšší u „nonrespondentů“ než u „respondentů“. Tento náleze je společný pro studie ENRICH (sertralin), MIND-IT (citalopram) a také pro nově rozšířenou studii SADHART (sertralin). Závislost mezi ústupem příznaků deprese a následně nižší mortalitou byla prokázána také při rehabilitaci depresivních pacientů s ICHS aerobním cvičením.

Popsaný fenomén – rychlý ústup příznaků deprese = snížená mortalita u kardiaků není tedy podmíněn jen specifickou účinností antidepresiva, ale má obecnou platnost.

Podle autorů rozhoduje o četnosti a závažnosti kardiovaskulárních komplikací při léčbě kardiaka charakter deprese a vše, co s ní souvisí: aktivace osy HPA (hypotalamo-hypofýzo-adrenální se zvýšením koncentrace kortizolu v plazmě, dysregulace autonomního nervového systému s převahou sympatické tonizace srdce nad tonizací parasympatickou, nízká koncentrace tyreoidálního hormonu (T3) a přítomnost markerů zánětu (CRP, cytokin IL-6) v plazmě. Autoři proto doporučují „podpořit“ účinek antidepresiva současným potlačením kardiovaskulárních rizikových faktorů. To znamená poskytnout nemocnému, který neodpovídá dostatečným způsobem na farmakoterapii deprese (nonrespondent) antidepresivem, „agresivnější“ kardiologickou léčbu, než je obvyklé.

Primární prevence kardiovaskulárních komplikací a účinnost/bezpečnost antidepresiva

V současné době známe minimálně tři klinickými studiemi ověřené postupy primární prevence kardiovaskulárních komplikací u kardiaků, kterými můžeme „podpořit“ účinek antidepresiva nebo utlumit jeho nežádoucí vedlejší účinky (9).

Jde v prvé řadě o včasné podání vhodného **betablokátoru**, např. metoprololu nebo carvedilolu. Betablokátory snižují významným způsobem mortalitu u pacientů s ICHS nebo chronickým srdečním selháváním. Metoprolol má při akutním infarktu myokardu největší ochranný účinek během prvních dvanácti hodin a dále do tří měsíců od začátku prvních příznaků akutního koronárního syndromu. V menší míře přetrvává tato ochrana po dobu jednoho roku. Vliv betablokátorů na snížení výskytu náhlé srdeční smrti po akutním infarktu myokardu a v delším časovém údobí po něm shrnuje přehledový referát A. Hjalmarsona a spol. (10). Nemocný po prodělaném infarktu myokardu má, podobně jako při depresi nebo úzkosti, patologicky zvýšenou sympatickou tonizaci srdce. Ta se projevuje mimo jiné sníženou variabilitou srdeční frekvence. Podání betablokátoru nemocným, kteří prodělali před dvěma měsíci infarkt myokardu, potlačilo sympatickou tonizaci srdce a zvýšilo statisticky významným způsobem variabilitu srdeční frekvence (11).

Další možností, jak podpořit účinek antidepresiva, je potlačení zánětlivé reakce **statinem**. V roce 2007 byla navržena primárně preventivní studie JUPITER a její výsledky byly předneseny na konferenci American College of Cardiology (ACC) 29. března 2009 v Orlando (USA). Ukázalo se, že rosuvastatin sníží významným způsobem koncentraci markeru zánětlivé reakce CRP a současně koncentraci proaterogenního LDL cholesterolu v plazmě. Projevilo se to klinicky snížením četnosti výskytu infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a smrti z kardiovaskulární příčiny o 44 % (12).

Za třetí primárně preventivní opatření lze považovat široce používanou léčbu kyselinou acetylosalicylovou.

Projekt PrevenPar

V následujících řádcích představíme projekt PrevenPar a naše zkušenosti s léčbou deprese/úzkosti u chronicky nemocných s ICHS v péči praktických lékařů (13).

Do souboru bylo zařazeno 409 neselektovaných pacientů, kteří měli příznaky deprese/

úzkosti podle Zungovy diagnostické metody. Šlo o pacienty s různým kardiovaskulárním nebo metabolickým onemocněním (infarkt myokardu 39 %, srdeční selhávání 53 %, komorová tachykardie 23 %, cévní mozková příhoda 20 % a diabetes mellitus 23 %). Průměrný věk nemocných byl 65 let. Charakteristickým pro celý soubor byl několikaletý odstup od prodělané kardiovaskulární příhody a dlouhodobá léčba diabetu. Nemocní byli léčeni psychiatricky paroxetinem v dávce 20 mg denně po dobu jednoho roku a současně průběžně kardiologicky betablokátory (57 %), statiny (73 %), ACE-inhibitory (70 %), blokátory kalciových kanálů (35 %) a antidiabetiky (23 %).

Srovnali jsme výsledky studie MIND-IT, do které byli zařazeni pacienti s akutním infarktem myokardu, s našim souborem chronicky nemocných „seniorů“. V šestém měsíci bylo ve studii MIND-IT 61 % nonrespondentů, v projektu PrevenPar jen 18 %. Ve studii MIND-IT došlo k pozdním kardiovaskulárním komplikacím ve 25 % případů. V projektu PrevenPar jen v 7 % případů. Nápadný pokles procenta nonrespondentů a komplikací v projektu PrevenPar ve srovnání se studií MIND-IT ukazuje na další důležitý faktor – **čas, který uplynul od kardiovaskulární příhody** resp. od začátku onemocnění. Příznaky těžké deprese ustupují lépe při léčbě antidepresivem u chronicky nemocného kardiaka než při akutním postižení kardiovaskulárního systému. Naš poznatek se shoduje s výsledky klinické studie Parashara a spol. (14).

Závěry plynoucí z výsledků citovaných publikací a studií

K léčbě deprese/úzkosti u kardiaků používat jen antidepresiva, u kterých bylo ověřeno, že nemají nežádoucí vedlejší účinky na kardiovaskulární systém. Jde především o nežádoucí zvýšení sympatické tonizace srdce nebo naopak utlumení jeho tonizace vagové. V současné době lze k léčbě deprese/úzkosti u kardiaků doporučit antidepresiva paroxetin, citalopram a paroxetin (15, 16).

Při léčbě deprese/úzkosti u kardiaků s vysokým kardiovaskulárním rizikem můžeme podpořit účinnost a bezpečnost antidepresiva současným podáním betablokátoru (selektivní betablokátor beta 1 bez vnitřní sympatické aktivity nebo betablokátor neselektivní). Kombinací antidepresiva s betablokátozem navíc vyloučíme možnost, že by antidepresivum zvýšilo nežádoucím způsobem sympatickou tonizaci srdce. Další možností je snížení zánětlivých změn při depresi (CRP, IL-6) podáním statinu. Vliv antidepresiva na neurovegetativní aktivaci srdce

lze individuálně sledovat měřením variability srdeční frekvence (11).

Závěr

Doporučujeme vyšetřit u kardiaků s vysokým kardiovaskulárním rizikem před začátkem léčby deprese/úzkosti antidepresivem variabilitu srdeční frekvence (variabilitu intervalů R-R). Hodnotíme změnu standardní odchylky průměrné hodnoty intervalů R-R (SDNN) a změnu hodnoty standardní odchylky čtverců rozdílů intervalů R-R (MSSD) z pětiminutového záznamu EKG (cca 350 tepů). Jednoduché „statistické“ vyšetření variability intervalů R-R je podle našich zkušeností zcela dostačující (11). Po zavedení léčby antidepresivem vyšetření opakujeme a ověříme, že antidepresivum nesnížilo, ve srovnání se základním vyšetřením, variabilitu intervalů R-R. Vhodně zvolené antidepresivum (např. paroxetin) variabilitu intervalů naopak R-R zvýší (17). Pokud není k dispozici možnost vyšetření variability intervalů R-R, doporučujeme sledovat hodnotu klidové srdeční frekvence a její změnu po zklidnění pacienta (18, 11). Nemocného uložíme na lehátko a změříme srdeční frekvenci hned po ulehnutí a za 30 minut po něm (nejlépe záznamem EKG). Pokles srdeční frekvence ukazuje na snížení tonizace srdce sympatikem ve prospěch tonizace vagově. U zdravých dob-

rovolníků dochází k poklesu srdeční frekvence cca o 7–10% výchozí hodnoty, u kardiaků a u osob s depresí je pokles srdeční frekvence po zklidnění podstatně nižší nebo chybí zcela. Opět doporučujeme provést test před a cca měsíc po započetí léčby antidepresivem.

Literatura

1. Lichtman JH, Bigger T, Blumenthal JA, et al. Depression and coronary heart disease: Recommendations for screening, referral and treatment. *Circulation* 2008; 118: 1768–1775.
2. Krombholz R. Deprese u seniorů. *Practicus* 2006: 431–433.
3. van Zylt LT, Hasgawa T, Nagata K. Effects of antidepressants on heart rate variability in major depression. A quantitative review. *Biopsychosoc Med* 2008; 2: 12.
4. Davidson J, Watkins I, Owens M, et al. Effects of paroxetine and venlafaxine XR on heart rate variability in depression. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 480–484.
5. Alvarez W, Pickworth KK. Safety of antidepressants in the patients with cardiac disease. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 754–771.
6. Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 950–958.
7. Licht CMM, Geus EJC, Seldenrijk A, et al. Depression is associated with decrease blood pressure, but antidepressant use increase the risk of hypertension. *Hypertension*, 2009; 53: 631–638.
8. Carney RM, Freeland KE. Treatment-resistant depression and mortality after acute coronary syndrome. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 410–417.
9. American Academy of Family Physicians (AAFP): Guidelines for the detection and management of postmyocardial infarction depression. *Ann Fam Med* 2009; 7: 71–79.

10. Hjalmarson A. Effect of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J cardiol* 1997; 80(9B): 35J–39J.

11. Fejfar Z, Vrána M, Lánská V, Horák O. Variabilita srdeční frekvence a riziko náhlé srdeční smrti. *Cor Vasa* 1994; 36: 299–309.

12. Ridker PM, et al The JUPITER trial. Low LDL and low CRP best for reducing events in primary prevention. American College of Cardiology Scientific Session March 29, 2009; Orlando (USA).

13. Vrána M, Honzák R. Léčba depresivní a úzkostné poruchy při ischemické chorobě srdeční *Cor Vasa* 2009; 50: 338–342.

14. Parashar S, Rumsfeld JS, Spertus JA, et al. Time course of depression and outcome of myocardial infarction. *Arch Int med* 2006; 166: 2035–2043.

15. Honzák R, Seifert B. Citalopram a sertralin – využití v ordinaci praktického lékaře. *Praktický lékař* 2004; 8(5): 234–240.

16. Vrána M, Honzák R. Lze snížit kardiovaskulární riziko při ischemické chorobě srdeční léčbou deprese? *Farmakoterapie* 2006; 3: 318–324.

17. Glassman AH, Bigger JT, Gaffney M, Van Zyl LT. Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood.

18. Carney RM, Steinmeyer B, Freeland K, et al. Nighttime heart rate and survival in depressed patients post acute myocardial infarction. *Psychosomatic medicine* 2008; 70: 757–763.

MUDr. Radkin Honzák

Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK
Albertov 7, 128 00 Praha 2
radkinh@seznam.cz
