

Magdalena Zalewska

Received: 18.03.2020

Accepted: 22.07.2020

Published: 30.11.2020

Współwystępowanie zaburzeń depresyjnych i chorób układu sercowo-naczyniowego. Wybrane aspekty

Co-occurrence of depressive disorders and cardiovascular diseases – selected aspects

Zakład Ratownictwa Medycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Magdalena Zalewska, Zakład Ratownictwa Medycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, ul. Michałowskiego 12, 31-126 Kraków, tel.: +48 602 474 165, e-mail: magdalena.zalewska@uj.edu.pl

Streszczenie

Zaburzenia depresyjne są często spotykane u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wiązą się z niepełnosprawnością i zwiększoną śmiertelnością, wyższymi wydatkami na opiekę zdrowotną, obniżoną jakością życia. Depresja występuje u 1 na 5 osób z chorobą wieńcową, chorobą tętnic obwodowych lub niewydolnością serca. Istotnie komplikuje optymalne postępowanie z pacjentem z chorobą układu krążenia – przede wszystkim niekorzystnie wpływa na przestrzeganie zasad zdrowego stylu życia i ogranicza skuteczność zalecanych metod terapeutycznych. W mechanizmach odpowiedzialnych za niekorzystne rokowanie w przypadku współistnienia chorób układu sercowo-naczyniowego i depresji biorą udział czynniki związane ze stylem życia, dysfunkcją układu autonomicznego, zaburzeniami neuroendokrynnymi, nasileniem stanu zapalnego, dysfunkcją układu immunologicznego, insulinoopornością czy zwiększoną reaktywnością płytek krwi. Mechanizmy te odgrywają ważną rolę w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego i ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego tak ważne są wczesna i dokładna diagnoza depresji u pacjenta z chorobą układu sercowo-naczyniowego oraz wdrożenie postępowania, które będzie optymalne zarówno z psychiatrycznego, jak i z kardiologicznego punktu widzenia. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie wpływem leków przeciwdepresyjnych na parametry kardiologiczne. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii przeciwdepresyjnej u pacjentów kardiologicznych powinna uwzględniać również inne schorzenia: cukrzycę, nadciśnienie czy uzależnienie od tytoniu. Celem artykułu jest przegląd najistotniejszych aspektów patofizjologii i farmakoterapii w przypadku współwystępowania depresji i schorzeń układu sercowo-naczyniowego oraz podkreślenie znaczącej roli współpracy psychiatry i kardiologa.

Słowa kluczowe: depresja, choroba układu sercowo-naczyniowego, leki przeciwdepresyjne

Abstract

Depressive disorders are a common problem in patients with cardiovascular diseases. They are associated with increased mortality, disability, increased healthcare expenditure and reduced quality of life. Depression occurs in 1 in 5 patients with coronary artery disease, peripheral arterial disease or heart failure. It significantly complicates the optimal management of a patient with cardiovascular disease, primarily by reducing compliance with healthy lifestyle principles and therefore reducing the effectiveness of recommended therapeutic methods. The mechanisms responsible for unfavorable prognosis in patients with cardiovascular disease and depression are associated with lifestyle factors, autonomic dysfunction, neuroendocrine disorders, inflammation, immune system dysfunction, insulin resistance and increased platelet reactivity. These mechanisms significantly interact in the regulation of both cardiovascular and central nervous system functions. Therefore, it is important to perform prompt and complete diagnosis of depression in a particular patient with cardiovascular disease, and to implement optimal therapeutic management from the psychiatric and cardiological point of view. In recent years, interest in the effect of antidepressants on cardiac parameters in patients with depression has increased. The assessment of the safety and efficacy of antidepressant therapy in the treatment of cardiac patients with depression is also important due to the fact that depression in these patients is often accompanied by other significant comorbidities such as diabetes, hypertension and tobacco addiction. The aim of this study was to review the most important aspects necessary in the cooperation of a psychiatrist and cardiologist that may enable the most effective treatment of patients with depressive disorders coexisting with selected cardiovascular diseases.

Keywords: depression, cardiovascular disease, antidepressants

WPROWADZENIE

Dotychczas zidentyfikowano szereg czynników psychospołecznych i zaburzeń psychicznych, które mają związek z rozwojem i postępem miażdżycy w układzie krążenia. Należą do nich zaburzenia depresyjne i lękowe, niektóre cechy temperamentu oraz przewlekłe działające bodźce stresowe: niski status społeczno-ekonomiczny, słabe wsparcie społeczne, sytuacje stresowe w miejscu pracy czy w życiu osobistym.

Jednym z najpowszechniejszych i najlepiej udokumentowanych czynników są zaburzenia depresyjne, które występują u 1 na 5 osób dorosłych i są drugą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności w Stanach Zjednoczonych (Hasin *et al.*, 2018). Depresja stanowi również główną przyczynę niskiej jakości życia pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (*cardiovascular disease*, CVD) i – co istotne – jest uważana za niezależny czynnik ryzyka poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (Correll *et al.*, 2017). W polskiej populacji depresję rozpoznawano u co trzeciego pacjenta po 65. roku życia z migotaniem przedsionków (Rewiuk *et al.*, 2018). Z kolei w badaniach NATPOL 2011 (Piwoński *et al.*, 2019) w grupie blisko 2500 dorosłych objawy depresyjne stwierdzono u ponad 23% mężczyzn i 33% kobiet. Częstość objawów depresyjnych rosła z wiekiem – z 17% w najmłodszej grupie mężczyzn do 48% w najstarszej grupie kobiet. Ponadto objawy depresyjne częściej występowały u osób z wykształceniem podstawowym i u kobiet po udarze.

Dwie amerykańskie instytucje – U.S. Preventive Services Task Force oraz American Heart Association – wydały zalecenia dotyczące poprawy identyfikacji pacjentów z depresją, badań przesiewowych w kierunku depresji oraz diagnostyki i leczenia osób z chorobą wieńcową i depresją (Lichtman *et al.*, 2008; Siu *et al.*, 2016). Zważywszy na to, że w 2015 roku tylko 3% pacjentów w placówkach ambulatoryjnych było badanych pod kątem depresji, zalecenia te są bardzo istotne.

Współwystępowanie zaburzeń depresyjnych i CVD to zjawisko powszechne i mające duży wpływ na postępowanie kliniczne. Dlatego celem niniejszej pracy jest przegląd najistotniejszych aspektów patofizjologii i leczenia chorych z depresją i wybranymi CVD, szczególnie w kontekście współpracy psychiatry i kardiologa.

W wielu badaniach klinicznych wykazano dwukierunkowy związek między depresją a CVD. Nieleczona depresja może doprowadzić do rozwoju chorób układu krążenia lub pogorszenia ich przebiegu, z kolei schorzenia kardiologiczne mogą sprzyjać rozwojowi depresji.

DEPRESJA JAKO CZYNNIK RYZYKA SCHORZEŃ UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO I ZGONU

W dużym badaniu obserwacyjnym, w którym wzięli udział pacjenci po zawale mięśnia sercowego i bez zawału w wywiadzie, depresja i niektóre czynniki psychospołeczne –

znaczący stres, zwiększona podatność na niego i poważne zdarzenia życiowe – były związane z około 3-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia CVD, niezależnym od stylu życia i obecności innych nieprawidłowości medycznych. Co więcej, depresja zdiagnozowana już na początku badania wiązała się z 70% wyższym ryzykiem zawału i ponad 60% wyższą śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny u dorosłych w długiej, 27-letniej obserwacji, niezależnie od wieku, płci i pozostałych czynników ryzyka. Również metaanaliza prospektywnych badań kohortowych wykazała o 60% wyższe skorygowane ryzyko CVD u osób z depresją (Van der Kooy *et al.*, 2007).

U chorych z CVD depresja wiąże się ze złym rokowaniem. Obecność depresji po zawale serca jest w sposób niezależny związana z 2–4-krotnie wyższym ryzykiem kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (Meijer *et al.*, 2011). Ryzyko to jest proporcjonalne do stopnia nasilenia depresji. U pacjentów z opornymi na leczenie objawami depresyjnymi istnieje także zwiększone ryzyko następnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Podobnie depresja po operacji pomostowania koreluje z wyższym odsetkiem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Chorzy z miażdżycą tętnic obwodowych i depresją częściej doświadczają powikłań naczyniowych i niesatysfakcjonującej poprawy czynnościowej po rewaskularyzacji kończyn dolnych, co przekłada się na zwiększoną potrzebę ponownej rewaskularyzacji (Cherr *et al.*, 2008). Depresja wiąże się z 2–3-krotnie wyższym ryzykiem zgonu lub ponownej hospitalizacji po hospitalizacji z powodu niewydolności serca (Sherwood *et al.*, 2007). Ponadto konsekwencjami depresji współistniejącej z niewydolnością serca są większe obciążenie systemu opieki zdrowotnej, niższa jakość życia oraz wzmożone ryzyko izolacji społecznej i obciążeń ekonomicznych.

SCHORZENIA SERCOWO-NACZYNIOWE PRZYZYŃĄ ROZWOJU DEPRESJI

Szacuje się, że około 15–20% pacjentów w pierwszym roku po zawale doświadcza epizodu dużej depresji (*major depressive disorder*, MDD – według klasyfikacji DSM-5), a nawet 45% prezentuje objawy świadczące o łagodnych zaburzeniach depresyjnych podczas wyjściowej hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego lub podczas rocznej obserwacji (Ziegelstein, 2001). W porównaniu z populacją ogólną osoby po zawale mięśnia sercowego są 3-krotnie bardziej narażone na rozwój zaburzeń depresyjnych (Thombs *et al.*, 2006). Podobne statystyki dotyczą pacjentów poddawanych operacji pomostowania tętnic wieńcowych. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym obejmującym blisko 1000 chorych po operacji pomostowania tętnic wieńcowych 38% uczestników spełniało kryteria depresji: 26% miało łagodną depresję, a 12% – depresję od umiarkowanego do ciężkiego stopnia (Connerney *et al.*, 2001). Depresja dotyka też co piątą osobę z chorobą tętnic obwodowych (Grenon *et al.*, 2012) i z niewydolnością serca. Im wyższa klasa czynnościowa według NYHA (New York Heart Association),

tym wyższa zapadalność na depresję. Największe ryzyko depresji występuje u młodych osób z niewydolnością serca wymagających implantacji kardiowertera-defibrylatora lub doświadczających wyładowań kardiowertera-defibrylatora (Bilge *et al.*, 2006).

Polskie rejestry wskazują, że również migotanie przedsionków wzmagają ryzyko depresji (o ponad 40%) i jest niezależnym czynnikiem ryzyka depresji (iloraz szans 1,69; 95-procentowy przedział ufności: 1,43–2,00), silniejszym niż niewydolność serca, cukrzyca czy choroba niedokrwienna serca (Rewiuk *et al.*, 2018). Co więcej, zauważono, że w polskiej populacji objawy depresyjne były znacznie częstsze u osób cierpiących na nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca, udar mózgu, cukrzycę, a także u kobiet po zawale (Piwoński *et al.*, 2019). U kobiet z zawałem serca lub udarem mózgu objawy depresyjne okazały się wyjątkowo częste – występowały odpowiednio w 76% i 83% przypadków.

W JAKI SPOSÓB DEPRESJA WPŁYWA NA CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA?

Powyższe pytanie nie doczekało się dotąd jednoznacznej odpowiedzi. W piśmiennictwie zaproponowano kilka mechanizmów mogących odpowiadać za niekorzystne rokowanie u pacjentów z CVD i depresją – uwzględnia się tu czynniki związane ze stylem życia, dysfunkcją układu autonomicznego, zaburzeniami neuroendokrynnymi, nasileniem stanu zapalnego, dysfunkcją układu immunologicznego, insulinoopornością czy zwiększoną reaktywnością płytek krwi. Mechanizmy te odgrywają ważną rolę w regulacji czynności zarówno układu sercowo-naczyniowego, jak i ośrodkowego układu nerwowego.

DYFUNKCJA UKŁADU AUTONOMICZNEGO I NEUROENDOKRYNNEGO

Depresja, podobnie jak różne rodzaje CVD, jest związana z dysfunkcją autonomiczną, która może zwiększać ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (Dhar i Barton, 2016). W rezultacie depresja może się wiązać z częstszym występowaniem spoczynkowej tachykardii i nadciśnienia tętniczego czy ze zmniejszoną zmiennością rytmu serca, które z kolei mogą leżeć u podłoża przerostu lewej komory, arytmii komorowych, dysfunkcji śródbrzońki oraz zaburzenia równowagi między podażą a popytem mięśnia sercowego na tlen. U pacjentów z depresją z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia, a także z chorobą wieńcową i depresją częstość akcji serca jest większa niż u pacjentów bez depresji.

W depresji często występuje wzmożona aktywność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, a wynikająca stąd hiperkortyzolemia może być czynnikiem ryzyka CVD i innych niekorzystnych przewlekłych stanów kardiometabolicznych. Aktywność wspomnianej osi rośnie w warunkach stresu. Wysoki poziom kortyzolu zwiększa napięcie układu

sympatycznego, wpływa na wzrost ciśnienia tętniczego i przedwczesne wystąpienie miażdżycy tętnic, wzmagają ryzyko prozakrzepowe i ryzyko cukrzycy. U chorych z depresją wyższe stężenie kortykoliberyny stymuluje układ współczulny, potęgując działanie noradrenaliny i adrenaliny na receptory beta-adrenergiczne. Prowadzi to do wzrostu częstości akcji serca, co jest uznanym czynnikiem ryzyka nagłej śmierci. Pacjenci po zawale cechują się większym ryzykiem nagłego zgonu, jeśli przedwczesnym komorowym zaburzeniem rytmu towarzyszy wysoki wynik w Skali Depresji Becka (Beck Depression Inventory, BDI; Beck *et al.*, 1961). Szczególnie wyraźny wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych dotyczy osób z insulinoopornością lub cukrzycą, których występowanie jest częste w depresji (Knol *et al.*, 2006). Insulinooporność w depresji może być związana ze stylem życia i odpowiadać za gromadzenie tłuszczu trzewnego i otyłość centralną w wyniku przewlekłej aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza.

ZMNIEJSZONA ZMIENNOŚĆ RYTMU SERCA I UPOŚLEDZENIE ODRUCHU Z BARORECEPTORÓW

Zmienność rytmu serca (*heart rate variability*, HRV) odzwierciedla zdolność autonomicznego układu nerwowego do regulacji odstępów między uderzeniami serca w celu dostosowania ich do zmian hemodynamicznych i neurohormonalnych w organizmie. HRV, definiowana jako spontaniczna zmiana częstości rytmu zatokowego w reakcji na zmiany procesów wewnątrzustrojowych, jest wskaźnikiem wpływu układu współczulnego i przywspółczulnego na węzeł zatokowy. Częstość i zmienność akcji serca zależą od centralnego i autonomicznego układu nerwowego. W modulację HRV mogą być też zaangażowane różne neuroprzekaźniki, działające zarówno centralnie, jak i obwodowo: noradrenalina, dopamina, acetylocholina czy serotonina. Obniżony wskaźnik HRV jest czynnikiem ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zwiększonej śmiertelności u pacjentów z CVD.

U pacjentów z depresją (z CVD lub bez CVD) zaobserwowano niższe wartości HRV niż u osób bez depresji (Stapelberg *et al.*, 2012). Z kolei po rozpoczęciu leczenia farmakologicznego albo terapii poznawczo-behawioralnej u chorych z depresją odnotowano poprawę HRV.

Baroreceptory tętnicze to mechanoreceptory zlokalizowane w łuku aorty i zatoce szyjnej, które służą do regulacji ciśnienia tętniczego krwi poprzez regulację pojemności minutowej serca i opór naczyniowy. Upośledzenie odruchu z baroreceptorów jest związane z szeregiem CVD: niewydolnością serca, zawałem mięśnia sercowego, nadciśnieniem, udarem mózgu i chorobą wieńcową.

U pacjentów z CVD i współistniejącą depresją opisano zmniejszoną wrażliwość baroreceptorów i efektywność odruchu. Odruch z baroreceptorów odzwierciedla także funkcję układu współczulnego i przywspółczulnego oraz mechanizmów centralnych zaangażowanych w kontrolę układu

sercowo-naczyniowego. Pitzalis i wsp. (2001) wykazali upośledzoną funkcję baroreceptorów u nieleczonych chorych z depresją po zawale w porównaniu z chorymi z depresją leczonymi antagonistami receptora beta-adrenergicznego.

STAN ZAPALNY I ZABURZENIA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

U chorych z zaburzeniami depresyjnymi obserwuje się wyższy poziom cytokin zapalnych, białek ostrej fazy i cząsteczek adhezyjnych: interleukiny-1 beta (IL-1 beta), interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) i białka C-reaktywnego (Miller *et al.*, 2002), które są związane z większym ryzykiem rozwoju CVD. Kop i wsp. (2002) wykazali, że występowanie depresji wiąże się z podwyższonym poziomem białka C-reaktywnego i fibrynogenu u osób bez współistniejących CVD. Spekuluje się, że może to być odpowiedź organizmu na przewlekłe cierpienie psychiczne.

Wyniki badań psychoneuroimmunologicznych wskazują, że epizody dużej depresji mogą modyfikować funkcję układu immunologicznego i odwrotnie: nieprawidłowości układu odpornościowego mogą odgrywać istotną rolę w etiologii depresji. MDD wiąże się z nadmiernym wydzielaniem IL-1 beta, TNF-alfa oraz interferonu – prozapalnych cytokin zaangażowanych w niespecyficzną odpowiedź immunologiczną. U osób z depresją liczba leukocytów może być zwiększona w porównaniu z osobami zdrowymi, a komórka odpowiedź immunologiczna – upośledzona.

Cytokiny takie jak IL-1 beta, IL-6, interferon czy TNF-alfa wpływają m.in. na rozwój neuronów, a obwodowo – na uwalnianie i metabolizm neuroprzekazników: dopaminy, noradrenaliny, serotoniny. Neuroprzekazniki z kolei biorą udział w komunikacji między układem współczulnym a układem sercowo-naczyniowym oraz w patogenezie depresji. Mediatorzy immunologiczne wydają się zatem oddziaływać dwukierunkowo: na zmiany nastroju i zarazem na układ sercowo-naczyniowy.

Podwyższona reaktywność płytek krwi jest jednym z proponowanych potencjalnych mechanizmów podatności na zakrzepicę u osób z depresją (Williams, 2012). Zakrzepica wiąże się ze zwiększoną generacją trombiny i wzmożoną ekspresją czynników płytkowych, a stan pacjentów poprawia się wraz z ustępowaniem objawów depresyjnych.

ZMĘCZENIE I BRAK AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ

Chorzy z depresją często cierpią na przewlekłe zmęczenie. Zespół przewlekłego zmęczenia (*chronic fatigue syndrome*, CFS) (Holmes *et al.*, 1988) obejmuje zmęczenie psychiczne i fizyczne, ból gardła, ból głowy, obrzęk węzłów chłonnych, ból mięśni i depresję. Niektóre podobieństwa między depresją a CFS wskazują, że te dwa zaburzenia mogą mieć wspólne podłoże patofizjologiczne. Stąd niektóre leki są stosowane w obu opisanych jednostkach, przykładowo fluoksetyna,

lek przeciwdepresyjny, jest skuteczna u niektórych pacjentów z przewlekłym zmęczeniem.

Nadmierne zmęczenie, szczególnie u osób starszych, może odgrywać istotną rolę w zmianie nastroju i jednocześnie zaburzeniu regulacji układu sercowo-naczyniowego. Wykazano również, że nadmierne zmęczenie przyczynia się do zawału serca i nagłej śmierci sercowej. Z kolei trening fizyczny poprawia nastrój i poczucie własnej wartości u pacjentów poddanych rehabilitacji kardiologicznej, poprawia HRV i wrażliwość baroreceptorów, co ma wpływ zarówno na CVD, jak i na depresję.

STYL ŻYCIA, PRZESTRZEGANIE ZALECEŃ I WSPARCIE SPOŁECZNE

Depresja wiąże się z podwyższonym ryzykiem nieprzestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania leków kardiologicznych i zdrowego stylu życia u pacjentów z CVD (Sin *et al.*, 2016). Ponadto chorzy z depresją mogą rzadziej angażować się w zachowania prozdrowotne, zmniejszające ryzyko przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych (aktywność fizyczna, modyfikacja diety, zachowania ograniczające stres, leczenie uzależnień), co może częściowo wyjaśniać niekorzystne konsekwencje depresji dla funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że pacjenci z depresją rzadziej niż ci bez depresji przestrzegają harmonogramów przyjmowania leków i przychodzą na wizyty lekarskie. Ponadto częściej są palaczami i trudniej im rzucić palenie. Zarazem dowiedziono, że wzmożona aktywność fizyczna zmniejsza objawy depresyjne i poprawia efekty sercowo-naczyniowe terapii.

Potwierdzono istotny odwrotny związek między wielkością wsparcia społecznego a rozwojem CVD u początkowo zdrowych osób i niekorzystnym rokowaniem u osób z istniejącymi CVD. Samotne życie, izolacja społeczna, brak dostępnego wsparcia czy bliskiego powiernika i małe wsparcie emocjonalne zwiększają zachorowalność i śmiertelność (Bunker *et al.*, 2003).

PSYCHOFARMAKOTERAPIA DEPRESJI W KONTEKŚCIE EFEKTÓW SERCOWO-NACZYNIOWYCH

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie wpływem leków przeciwdepresyjnych na parametry kardiologiczne. Do niedawna istniało niewiele dowodów na bezpieczeństwo i skuteczność terapii przeciwdepresyjnej w grupie pacjentów kardiologicznych ze współistniejącą depresją.

W leczeniu zaburzeń depresyjnych u dorosłych stosuje się obecnie następujące grupy leków: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitory wychwyty noradrenaliny i serotoniny (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), inhibitory monoamino oksydazy typu A (IMAO-A) oraz leki atypowe. Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych na układ krążenia przedstawiono w tab. 1.

Grupa leków	Mechanizm działania na układ krążenia
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Zwiększają częstość pracy serca Wywołują niedociśnienie ortostatyczne Zaburzają przewodnictwo w sercu Działają proarytmicznie Wydłużają odstęp QT Zwiększają zmienność odstępu QT Obniżają parametry zmienności rytmu zatokowego
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	Zmniejszają częstość rytmu serca Nie wpływają na zmienność rytmu zatokowego lub ją poprawiają Hamują zwiększoną reaktywność płytek krwi, kumulując serotoninę w płytkach
Inhibitory wychwyty noradrenaliny i serotoniny	Przyczyniają się do występowania tachykardii i nadciśnienia Działają proarytmicznie
Leki atypowe	Większość ma korzystny profil działania na układ sercowo-naczyniowy Możliwe jest wydłużenie skorygowanego odstępu QT w trakcie stosowania trazodonu w dużych dawkach, stąd u chorych leczonych jednocześnie amiodaronem należy zachować ostrożność Ostrożności wymaga również leczenie bupropionem

Tab. 1. Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych na układ krążenia

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Przeprowadzono szereg badań na temat wpływu TLPD na układ krążenia u chorych z depresją, zarówno ze współistniejącymi CVD, jak i bez nich (Roose, 2003). Dostępne prace wskazują wyraźnie, że jedynie co dziesiąty pacjent hospitalizowany z powodów kardiologicznych otrzymuje odpowiednie leczenie przeciwdepresyjne.

Lekami z omawianej grupy stosowanymi dziś w Polsce są amitryptylina, klomipramina i doksepina. Z jednej strony TLPD mogą zwiększać częstość rytmu zatokowego, co jest szczególnie niekorzystne u pacjentów z chorobą wieńcową i/lub niewydolnością serca, a z drugiej, zwłaszcza przy większych dawkach, obserwowano zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Ponadto leki te indukują niedociśnienie ortostatyczne, co może się wiązać z upadkami i poważnymi obrażeniami, szczególnie częstymi u pacjentów przyjmujących małe ilości płynów. TLPD mają również istotne działanie proarytmiczne. Mogą powodować wydłużenie odstępu QT i zwiększać ryzyko nagłej śmierci. Dlatego obecnie uważa się, że stosowanie TLPD jest względnie przeciwwskazane u osób z chorobą niedokrwinną serca. W wielu badaniach wykazano, że TLPD obniżają wszystkie parametry HRV i zwiększają zmienność odstępu QT.

Chociaż depresję można skutecznie leczyć TLPD, to ze względu na działania niepożądane związane z wyższą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych omawiane leki są rzadko stosowane u pacjentów z wywiadem kardiologicznym.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Spośród nowych klas leków przeciwdepresyjnych SSRI przebadano najszerzej w kontekście chorych na depresję ze współistniejącymi CVD. Są to dzisiaj leki pierwszego

wyboru w leczeniu zaburzeń depresyjnych u pacjentów kardiologicznych. Stosowanie SSRI (do których należą: fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram, escitalopram) jest preferowane u chorych na depresję i CVD ze względu na ogólnie korzystny profil bezpieczeństwa i skuteczność. Nie ma dowodów na to, by omawiane leki zwiększały ryzyko nagłej śmierci sercowej – choć mimo stosowania w prawidłowych dawkach mogą nieznacznie wydłużać odstęp QT. Można oczekiwać, że wykorzystanie SSRI, mających istotne działanie przeciwpłytkowe, zmniejszy śmiertelność w analizowanej grupie chorych. SSRI wpływają na kumulację serotoniny w płytkach krwi i normalizują podwyższone wskaźniki aktywacji i agregacji płytek u pacjentów z CVD i współistniejącą depresją. W badaniach dotyczących chorych z depresją i CVD SSRI nie powodowały zaburzenia przewodnictwa w sercu ani niedociśnienia ortostatycznego. Obserwowano zwolnienie częstości rytmu serca, a badania dotyczące paroksetyny, fluoksetyny i sertraliny nie wykazały ich wpływu na HRV. Co ważne, wśród osób leczonych SSRI w porównaniu z grupą nieleczoną SSRI nie stwierdzono wzrostu częstości zawałów serca (Somberg i Arora, 2008). Również badania epidemiologiczne dostarczyły pośrednich dowodów na przeciwpłytkowe działanie SSRI, wskazując na możliwość redukcji ryzyka niedokrwienia.

Taylor i wsp. (2005) dokonali subanalizy badania ENRICH od kątem wpływu leków przeciwdepresyjnych na zachorowalność i śmiertelność wśród pacjentów po zawale serca. Zasadniczą obserwacją płynącą z badania jest to, iż stosowanie leków przeciwdepresyjnych po ostrym zawale serca u osób z depresją wiązało się ze znacznie niższym odsetkiem wystąpienia pierwotnego punktu końcowego: zgonu lub ponownego zawału. Wyniki dostępnych badań wskazują, że SSRI są lekami bezpiecznymi w okresie po zawale serca i prawdopodobnie przyczyniają się do spadku zachorowalności i śmiertelności z powodu CVD. W przytoczonej wyżej pracy (Taylor *et al.*, 2005) wskazano na częstsze

stosowanie sertraliny niż paroksetyny, fluoksetyny, citalopramu czy innych leków przeciwdepresyjnych. Wiązano to z protokołem badania, w którym sertralina była lekiem pierwszego wyboru, oraz z przyzwyczajeniami lekarzy. Berkman i wsp. (2003) potwierdzili, że poprawa wyników w zakresie funkcjonowania psychospołecznego po 6 miesiącach ułatwia prowadzenie leczenia. Niemniej po średnim okresie obserwacji trwającym 29 miesięcy nie obserwowano istotnej różnicy w przeżyciu wolnym od zdarzeń między zwykłą opieką a interwencją psychospołeczną. W analizach dotyczących różnych SSRI wykazano, że ich stosowanie wiąże się z niższym ryzykiem ponownego zawału i/lub zgonu, a wielkość efektu zależy od rodzaju leku. Z kolei u pacjentów, którzy zgłosili przyjmowanie leku przeciwdepresyjnego przed kontrolnym badaniem psychiatrycznym po 6 miesiącach, odnotowano słabszą poprawę wyników w skali BDI w stosunku do wartości początkowej niż u chorych, którzy nie przyjmowali leku przeciwdepresyjnego. Brak związku między wpływem farmakoterapii na zmiany wyniku w skali BDI a zgonem lub ponownym zawałem może wynikać z przypadku lub z wpływu farmakoterapii na kardiologiczne składowe punktu końcowego, do których nie należy ocena w zakresie objawów depresyjnych. Obserwacja dotycząca zmniejszonego ryzyka powtórnego zawału lub zgonu jest zgodna z wcześniejszymi badaniami obserwacyjnymi, które pokazują, że leki przeciwdepresyjne, szczególnie zaś SSRI, są powiązane z redukcją ryzyka zawału serca – być może z powodu hamującego działania leków na płytki krwi lub kombinacji innych efektów (Serebruany *et al.*, 2001).

Dotychczas opisano kilka mechanizmów działania SSRI, które mogą mieć znaczenie u chorych z ostrym zespołem wieńcowym i współistniejącą depresją. Różni autorzy podnoszą kwestię wpływu SSRI na autonomiczny układ nerwowy, płytki krwi i odruch z baroreceptorów. Van Melle i wsp. (2006) przytaczają pośrednie dowody na to, że SSRI mogą korzystnie wpływać na aktywność autonomicznego układu nerwowego, co ustalono na podstawie poprawy parametrów HRV. Ponadto badania *in vitro* dostarczają argumentów, że SSRI hamują zwiększoną reaktywność płytek krwi u pacjentów z depresją i ostrym zespołem wieńcowym oraz mają właściwości rozszerzające naczynia krwionośne. Badanie, które przeprowadzili van Melle i wsp., było pierwszym oceniającym bezpieczeństwo stosowania SSRI u pacjentów z depresją po ostrym zespole wieńcowym – stwierdzono tendencję do zmniejszonej zachorowalności i umieralności osób leczonych sertralina.

Inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny

Obecnie w Polsce spośród SNRI w leczeniu depresji wykorzystuje się wenlafaksynę i duloksetynę. Hamując wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny z przestrzeni synaptycznej, leki podnoszą poziom tych neuroprzekazników, a w rezultacie wzmagają aktywność układu sympatycznego w układzie krążenia, co może prowadzić do tachykardii,

nadciśnienia i arytmii. SNRI, zwłaszcza w dużych dawkach, mają więcej działań niepożądanych niż SSRI. Dlatego u chorych przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe po rozpoczęciu leczenia SNRI należy monitorować wartości ciśnienia krwi.

Inhibitory monoaminooksydazy typu A

Moklobemid może wywoływać wahania ciśnienia tętniczego krwi i zaburzenia rytmu serca.

Atypowe leki przeciwdepresyjne

Atypowe leki przeciwdepresyjne w odmiennych niż opisane wyżej mechanizmach wpływają na stężenie serotoniny i/lub noradrenaliny, i/lub dopaminy w mózgu. W Polsce stosuje się trazodon, bupropion, mirtazapinę, mianserynę, reboksetynę, tianeptynę, agomelatynę (wpływa na receptory melatoninergiczne) i wortioksetynę. Bupropion jest skuteczny również w leczeniu uzależnienia od tytoniu, a trazodon – stosowany także w leczeniu bezsenności. Drugi z leków wykazuje dość dobry profil działania, jeśli chodzi o układ sercowo-naczyniowy. Niemniej jednak opisano kilka przypadków wydłużenia skorygowanego odstępu QT po stosowaniu trazodonu w dużych dawkach. U chorych w podeszłym wieku, a zwłaszcza u osób przyjmujących równoległe amiodaron, podczas leczenia trazodonem trzeba zachować ostrożność.

SKUTECZNOŚĆ LECZENIA DEPRESJI U PACJENTA ZE SCHORZENIEM UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Polifarmakoterapia jest standardową praktyką u chorych z CVD, dlatego zawsze należy brać pod uwagę interakcje między lekami i zachować szczególną ostrożność, stosując równoległe leki metabolizowane przez cytochrom P450. Ma to znaczenia zarówno dla skuteczności, jak i bezpieczeństwa prowadzonej terapii. Przed zaleceniem pacjentowi z chorobą niedokrwienną serca jakiegokolwiek leku, także leku przeciwdepresyjnego, trzeba przeprowadzić bilans ryzyka i korzyści. U osób z chorobą niedokrwienną serca depresja często towarzyszy innym istotnym współistniejącym schorzeniom, takim jak cukrzyca, nadciśnienie czy uzależnienie od tytoniu.

Dostępne badania wskazują, że metody niefarmakologiczne – trening fizyczny i terapia poznawczo-behawioralna – zmniejszają nasilenie objawów depresyjnych (Sbolli *et al.*, 2020). Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, podstawa terapii przeciwdepresyjnej, wydają się bezpieczne u pacjentów z niewydolnością serca, ale w krótko- i długoterminowych badaniach z randomizacją nie wykazano ich przewagi nad placebo. Dlatego badane są nowe metody leczenia depresji: antagoniści receptora N-metylo-D-asparaginowego, powtarzana przezczaszkowa stymulacja magnetyczna czy suplementacja kwasów

omega-3. Z kolei w badaniu CREATE citalopram zastosowany u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca okazał się lepszy od placebo (Lespérance *et al.*, 2007) pod względem redukcji nasilenia objawów depresji, o czym świadczą lepsze wyniki w skali BDI-II i skali Hamiltona oraz wyższy wskaźnik remisji. Citalopram był dobrze tolerowany przez pacjentów, a jego niekorzystny wpływ na układ krążenia – porównywalny z wpływem odnotowanym w grupie kontrolnej.

Szczególną uwagę należy zwrócić na wtórną prewencję zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponieważ chorzy na depresję ze współistniejącą CVD są obciążeni wysokim ryzykiem niekorzystnych zdarzeń kardiologicznych, bardzo ważną rolę odgrywają skrupulatne wizyty kontrolne. Nie do przecenienia jest tutaj odpowiednie podejście do chorego ze strony konsultującego specjalisty kardiologa, które nie tylko pozwala wybrać właściwą farmakoterapię, lecz także może pomóc w zapewnieniu pacjentowi poczucia bezpieczeństwa.

PODSUMOWANIE

Zaburzenia depresyjne są częstym problemem u pacjentów z CVD. Wiąże się z niepełnosprawnością i zwiększoną śmiertelnością, wyższymi wydatkami na opiekę zdrowotną, obniżoną jakością życia. Depresja w istotny sposób utrudnia optymalne postępowanie z pacjentem z chorobą układu krążenia, przede wszystkim pogarszając przestrzeganie zasad zdrowego stylu życia i zmniejszając skuteczność zalecanych metod terapeutycznych. Stąd tak istotne są wczesna i dokładna diagnoza depresji u osoby z CVD oraz wdrożenie postępowania, które będzie optymalne zarówno z psychiatrycznego, jak i z kardiologicznego punktu widzenia. Ocena skuteczności terapii przeciwdepresyjnej u pacjentów kardiologicznych ze współistniejącą depresją powinna uwzględniać schorzenia towarzyszące, a kardiolog powinien dołożyć wszelkich starań, by zapewnić choremu poczucie bezpieczeństwa.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Źródło finansowania

Pracę przygotowano przy wsparciu środków finansowych pochodzących z projektu statutowego UJ CM o numerze N43/DBS/000159 dla Magdaleny Zalewskiej.

Piśmiennictwo

- Beck AT, Ward CH, Mendelson M *et al.*: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–571.
- Berkman LF, Blumenthal J, Burg M *et al.*: Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3106–3116.
- Bilge AK, Ozben B, Demircan S *et al.*: Depression and anxiety status of patients with implantable cardioverter defibrillator and precipitating factors. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 619–626.
- Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD *et al.*: “Stress” and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust* 2003; 178: 272–276.
- Cherr GS, Zimmerman PM, Wang J *et al.*: Patients with depression are at increased risk for secondary cardiovascular events after lower extremity revascularization. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 629–634.
- Connerney I, 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.
- Correll CU, Solmi M, Veronese N *et al.*: Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017; 16: 163–180.
- Dhar AK, Barton DA: Depression and the link with cardiovascular disease. *Front Psychiatry* 2016; 7: 33.
- Grenon SM, Hiramoto J, Smolderen KG *et al.*: Association between depression and peripheral artery disease: insights from the heart and soul study. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e002667.
- Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL *et al.*: Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 336–346.
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM *et al.*: Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108: 387–389.
- Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT *et al.*: Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49: 837–845.
- Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM *et al.*: Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002; 89: 419–424.
- Lespérance F, Frasere-Smith N, Koszycki D *et al.*: CREATE Investigators: Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007; 297: 367–379.
- Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA *et al.*: American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Psychiatric Association: Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 2008; 118: 1768–1775.
- Meijer A, Conradi HJ, Bos EH *et al.*: Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33: 203–216.
- van Melle JP, de Jonge P, van den Berg MP *et al.*: Treatment of depression in acute coronary syndromes with selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 2006; 66: 2095–2107.
- Miller GE, Stetler CA, Carney RM *et al.*: Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1279–1283.

- Pitzalis MV, Iacoviello M, Todarello O et al.: Depression but not anxiety influences the autonomic control of heart rate after myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 765–771.
- Piwoński J, Piwońska A, Jędrusik P et al.: Depressive symptoms and cardiovascular diseases in the adult Polish population. Results of the NATPOL2011 study. *Kardiol Pol* 2019; 77: 18–23.
- Rewiuk K, Wizner B, Klich-Rączka A et al.: Atrial fibrillation independently linked with depression in community-dwelling older population. Results from the nationwide PolSenior project. *Exp Gerontol* 2018; 112: 88–91.
- Roose SP: Treatment of depression in patients with heart disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 262–268.
- Sbolli M, Fiuzat M, Cani D et al.: Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail* 2020. DOI: 10.1002/ejhf.1865.
- Serebruany VL, Gurbel PA, O'Connor CM: Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Res* 2001; 43: 453–462.
- Sherwood A, Blumenthal JA, Trivedi R et al.: Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2007; 167: 367–373.
- Sin NL, Kumar AD, Gehi AK et al.: Direction of association between depressive symptoms and lifestyle behaviors in patients with coronary heart disease: the Heart and Soul Study. *Ann Behav Med* 2016; 50: 523–532.
- Siu AL, US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo K et al.: Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016; 315: 380–387.
- Somberg TC, Arora RR: Depression and heart disease: therapeutic implications. *Cardiology* 2008; 111: 75–81.
- Stapelberg NJ, Hamilton-Craig I, Neumann DL et al.: Mind and heart: heart rate variability in major depressive disorder and coronary heart disease – a review and recommendations. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46: 946–957.
- Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D et al.; ENRICH Investigators: Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 792–798.
- Thombs BD, Bass EB, Ford DE et al.: Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 30–38.
- 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: 613–626.
- Williams MS: Platelets and depression in cardiovascular disease: a brief review of the current literature. *World J Psychiatry* 2012; 2: 114–123.
- Ziegelstein RC: Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *JAMA* 2001; 286: 1621–1627.