

DEPRESE, KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY A NEŽÁDOUCÍ KARDIOVASKULÁRNÍ ÚČINKY ANTIDEPRESIV - I. ČÁST

MUDr. Ivo Paclt, CSc.¹, MUDr. Jaroslav Slavíček, CSc.², MUDr. Jiří Charvát, CSc.³,
PhDr. Jakub Florian¹

¹Psychiatrická klinika I. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

²Fyziologický ústav I. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

³Interní klinika II. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha Motol

Sdělení podává přehled vztahů mezi depresivními poruchami a kardiovaskulárním onemocněním (ischemická porucha srdeční, infarkt myokardu a náhlá cévní mozková příhoda, částečně i hypertenzní choroba). Článek dále diskutuje kardiovaskulární účinky jednotlivých antidepresiv a lithia. Podrobně se zabývá vhodnou léčbou deprese u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. A v závěru diskutuje možnost predikce kardiovaskulárních rizik antidepresivní léčby tricyklickými antidepresivy (parametr QTc, plazmatické hladiny tricyklických antidepresiv, QTc disperze, EKG mapování). Článek je rozdělen na dvě části. V první se zabýváme problematikou vztahu deprese a kardiovaskulární choroby a ve druhé části vlivem antidepresiv na kardiovaskulární systém.

Klíčová slova: deprese a kardiovaskulární onemocnění, ischemická choroba srdeční, náhlá cévní mozková příhoda, arytmie, hypertenzní choroba, etiopatogenetické vztahy, kardiotoxická, lithium, tricyklická antidepresiva, inhibitory reuptaku serotoninu, hladiny tricyklických antidepresiv, QTc interval, QTc disperze, EKG mapování.

DEPRESSION, CARDIOVASCULAR DISEASE AND UNDESIRABLE CARDIOVASCULAR SIDE EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS - PART 1ST

The article is a brief outline of relationships between depressive disorders and cardiovascular disease (ischaemic heart disease, myocardial infarction, acute vascular brain emergency and partly hypertension disease too). Again the cardiovascular effects of some antidepressants and lithium are discussed. Detailed the author deals in a suitable treatment of depression in patients by cardiovascular disease suffering. In the end a possibility to predict a cardiovascular risk of treatment by antidepressants is reflected (QTc - parameters, plasmatic levels of tricyclic antidepressants, QTc - dispersion, ECG-mapping). This article is divided into two parts. In the first one we deal with the problems of the relationship between depression and cardiovascular disease and the second part deals with the effects of antidepressants on the cardiovascular system.

Key words: Depression and cardiovascular disease, ischaemic heart disease, acute vascular brain incidence, cardiac arrhythmia, hypertension disease, aetiopathogenetic relations, cardiotoxicity, lithium, tricyclic antidepressants, serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants levels, QTc-interval, QTc-dispersion, ECG-mapping.

Etiopatogeneza některých kardiovaskulárních poruch (ischemická porucha srdeční, infarkt myokardu a náhlá cévní mozková příhoda, částečně i hypertenzní choroba) nepochybně souvisí s emoční reaktivitou, emočními stavy a osobnostními charakteristikami. Klinická pozorování praktických lékařů, internistů a psychiatrů potvrzují epidemiologické výzkumy a prospektivní sledování provedená v posledních 30 letech (2, 3, 6, 7, 15, 16, 20, 22, 24, 27).

Zpočátku byl studován zejména *osobnostní typ A*, který se vyznačuje dynamikou, aktivitou, zaměřením na čin a akci, nedostatkem odpočinku, sklonem ke zvýšené orientaci na vlastní osobu a pomíjením sociálních kontaktů. Tento osobnostní typ je znám jakožto rizikový faktor srdeční koronární choroby. Řada studií (22) však tvrdí, že k uvedeným chorobám disponuje také, nebo ještě více osobnost pacienta, který trpí *úzkostnou* (9) *nebo depresivní poruchou* tzn., že tyto pacienti jsou depresivní, úzkostní, zlobně agresivní a mají sníženou frustrační toleranci. Obě tyto poruchy mohou disponovat pacienta ke kardiovaskulárnímu onemocnění. Ovlivnění a/nebo rozvoj kardiovaskulárního onemocnění depresivní poruchou z **etiopatogenetického hlediska** může probíhat ve dvou úrovních.

V úrovni **sociálně psychologické a psychopatologické (I.)**

U depresivních pacientů byl častěji shledán *nezdravý životní styl*, obecně nedostatek odpočinku, zvýšená únavnost, v některých případech i abúzus alkoholu. Pacienti, zejména v remisi, často neakceptují lékařská doporučení, vynechávají farmakologickou léčbu apod. (5).

Tyto behaviorální faktory **potencují úroveň biologického a patofyziologického ovlivnění kardiovaskulárního onemocnění depresivní poruchou (II.)** K těmto vlivům patří:

a) pokles variability srdeční frekvence v důsledku dysbalance autonomního vegetativního systému v průběhu depresivní poruchy (10, 23). Volkersová et al. (31) srovnali 68 depresivních pacientů (Hamiltonovo skóre deprese - HAMD v době vyšetření průměrně 27,6 - sd 4,9). Pacienti byli bez psychotropní medikace 12 dní a byli srovnáni se 70 zdravými dobrovolníky a výsledky vykazovaly následující hodnoty: zvýšenou tepovou frekvenci, ($p < 0,001$), HR variabilita pro střední a vysokou frekvenci byla snížena, ($p < 0,01$), ($p < 0,001$). Dále byla zjištěna u pacientů vymizelá baroreflexe a vyšší frekvence respirace. *Statistická významnost však byla podstatně nižší až vymizelá při korelaci na věk a pohlaví.*

Fyziologické mechanismy ovlivňující velmi nízké a ultranízké frekvence spektra srdeční periody, která tvoří ví-

ce než 90 % z celého spektra za 24 hodin, zůstávají zatím nejasné. Ve studii zahrnující 715 pacientů po akutním infarktu myokardu (22) souvisela některá frekvenční pásma (celková ultranizká a velmi nízká frekvence velmi těsně s úmrtností ve sledovaném čtyřletém období a to i po korekci na další zásadní rizikové faktory. Velmi nízké frekvenční spektrum je úzce spojeno s úmrtím v důsledku arytmie. Lehofer et al. 1999 (18) vyšetřili 26 pacientů, kteří nebyli léčeni psychofarmaky poslední tři měsíce a velmi výrazné snížení vagového tonu bylo zjištěno po medikaci tricyklickými antidepresivy ($p < 0,003$). Dochází ke zvýšení aktivity sympatiku a ke snížení aktivity parasympatiku.

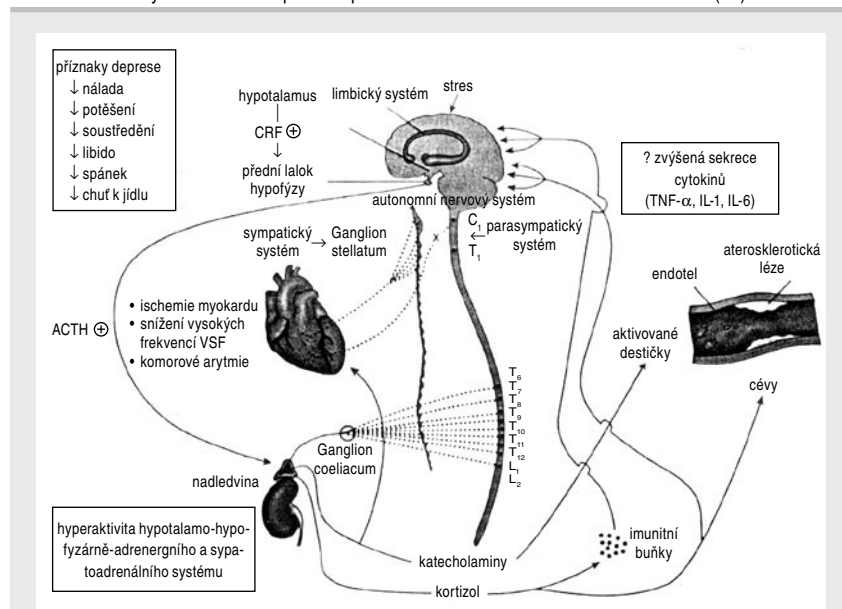
b) *zvýšená agregabilita trombocytů* (25, 29). Laghriss-Thode et al. 1997 (17) ukázali, že průměrný destičkový faktor PF4 a β tromboglobulin byly statisticky signifikantně vyšší u pacientů s ischemickou chorobou, kteří zároveň trpěli depresivní poruchou ($n = 21$) než u pacientů trpících ischemickou chorobou bez poruchy depresivní ($n = 8$). Tento výsledek byl statisticky významně vyšší rovněž při srovnání se zdravou kontrolní skupinou.

c) *hyperkortizolemie*, což může vyústit v pokles inzulínové senzitivity, vzestup produkce steroidů a vzestup krevního tlaku (22). Všechny tyto faktory významně přispívají ke zvýšenému riziku rozvoje uvedených kardiovaskulárních poruch (obrázek 1).

d) *aktivace imunitního systému.*

Klinicky může být souvislost mezi depresivní poruchou a kardiovaskulárním onemocněním posuzovaná z několika hledisek.

Obrázek 1. Vztahy mezi velkou depresivní poruchou a kardiovaskulárním onemocněním (22)



Hypotetické schéma patofyziologických poruch spojených s depresí, které přispívají ke zvýšené vulnerabilitě ke kardiovaskulárním onemocněním (KVO). Je znázorněna autonomní inervace srdce zajišťovaná parasympatikem (n. vagus) a sympatikem (eferentní postgangliová vlákna z ganglion stellatum). CRF – corticotropin-releasing factor; ACTH – kortikotropin; TNF – α tumor nekrotizující faktor α ; IL-1 – interleukin; IL-6 – interleukin 6; VSF – variabilita srdeční frekvence.

První hovoří o prosté **koincidenci** dvou závažných chronických chorob, které jsou časté, vzájemně se neovlivňují a jsou na sobě nezávislé.

Druhé hledisko předpokládá, že kardiovaskulární choroby vyvolávají depresivní symptomy, tedy **symptomatické či reaktivní deprese**.

Třetí uvádí, že **deprese** je rizikovým faktorem **pro vznik** uvedených kardiovaskulárních chorob.

Čtvrté hledisko se týká **prognózy pacientů trpících jak depresí, tak kardiovaskulárními chorobami**. Tato prognóza může být zhoršená, protože dopad biologických změn způsobených depresivní poruchou, včetně snížení parasympatického tonu, na kardiovaskulární funkce společně s dalšími rizikovými faktory vedou ke zhoršení zdravotního stavu pacienta.

Páté hovoří o možnosti **ovlivnění kardiovaskulárního onemocnění farmakoterapií souběžné deprese antidepresivy** (zejména tricyklickými).

V následujícím textu se pokusíme přehledně uvést nejdůležitější známá fakta a zodpovědět otázky, které z uvedených hledisek vyplývají.

Je nepochybné, že se jedná o *komorbiditu dvou závažných potenciálně invalidizujících skupin poruch zdraví (uvedené kardiovaskulární poruchy a deprese)*. Studie MOS (*Medical Outcome Study*, (33)) prokázala, že u pacientů s depresí je stejný stupeň invalidizace, jako u pacientů s chronickým somatickým onemocněním, jako je hypertenze nebo diabetes. Sociální aspekty byly u depresivních pacientů závažnější. Bylo rovněž prokázáno, že ovlivnění sociálních funkcí, způsobené na jedné straně depresí a na druhé straně kardiovaskulárním onemocněním, v tomto případě ischemickou chorobou, se počítají (32). Otázku *koincidence* obou skupin chorob a jejich vzájemné souvislosti řešila rozsáhlá finská epidemiologická studie (3). Tato studie byla provedena v letech 1978–1981 ve 40 finských okresech. Uvedené výsledky se týkají 5 355 osob ve věku 40 a více let. U 2,7 % vzorku byla diagnostikována psychóza, u 5,4 % deprese, u 9,0 % neuróza a u 0,8 % jiná psychická porucha. *Kardiovaskulární diagnózy se objevovaly u více než jedné třetiny zkoumaného vzorku. Průměrný skóre deprese byl u kardiovaskulárních pacientů vyšší, stejně jako prevalence klinické deprese. Osoby, které trpěly následky cévní mozkové příhody, byly častěji depresivní než osoby, které v anamnéze mozkovou ani srdeční příhodu neměly. Srdeční poruchy a deprese byly výrazně sdružené. Bylo pravidlem, že spojitost somatických chorob a deprese byla výraznější u osob středních let než u starších. Tyto asociace byly výraznější u mužů než u žen. Ve*

Kardiovaskulární diagnózy se objevovaly u více než jedné třetiny zkoumaného vzorku. Průměrný skóre deprese byl u kardiovaskulárních pacientů vyšší, stejně jako prevalence klinické deprese. Osoby, které trpěly následky cévní mozkové příhody, byly častěji depresivní než osoby, které v anamnéze mozkovou ani srdeční příhodu neměly. Srdeční poruchy a deprese byly výrazně sdružené. Bylo pravidlem, že spojitost somatických chorob a deprese byla výraznější u osob středních let než u starších. Tyto asociace byly výraznější u mužů než u žen. Ve

věkové skupině 40-64 let bylo riziko kardiovaskulárních chorob u depresivních probandů ve srovnání s probandy bez depresivní poruchy troj- až pětinasobné u mužů a 1,2-3,6 násobné u žen. Nejvýraznější asociace byly patrné u vážných chorob, jako je *angina pectoris*, *kongestivní selhání srdce* nebo *náhlá mozková příhoda*. U **hypertenze** bez dalších komplikací je tato koincidence sporná.

Z dalších provedených studií vyplývá, že **koincidence deprese a kardiovaskulárního onemocnění zůstává často nedagnostikována a neléčena (7)**. Správně diagnostikováno je pouze 20 % pacientů se současnou depresí a koronárním postižením. Antidepressiva dostává pouze 10 % pacientů s koronárním postižením a současně přítomnou depresí (28). Ve studiích, prováděných u pacientů s depresí, vzniklou po mozkové cévní příhodě, byla deprese ošetřujícím lékařem správně diagnostikována pouze u 10 % skutečně depresivních pacientů a léčeno bylo méně než 10 % depresivních pacientů po cévní mozkové příhodě (schéma 1, 2).

Schéma 1. Nejvýznamnější příznaky depresivní poruchy (7):

1. Poruchy spánku: pozdní usínání (až po 1-2 hodinách), časně probouzení (okolo 3.-4. hodiny), časté probouzení v noci, prováděné děsivými sny. Nápadná ranní únava, pocity chybějícího odpočinku.

2. Vztah k jídlu a hmotnosti: nápadná změna chuti k jídlu, nejčastěji nechutenství, ale i nápadné přejídání. Výraznější pokles hmotnosti, nebo někdy naopak její nápadný vzestup.

3. Únava a somatické příznaky: nápadná únavnost, zácpa, tlak na prsou, bolesti v zádech, pocity tíže v končetinách, bolesti hlavy. Všechny tyto potíže mohou být výraznější ráno a v dopoledních hodinách.

4. Sebehodnocení a nálada: pocity nedostatečnosti, neschopnosti, pocit, že pacient nedokáže udělat nic správně, pocity, že zklamal sebe a své blízké, smutek, zoufalství, úvahy o smrti, suicidální tendence.

5. Psychomotorická aktivita: snížení aktivity, nedostatek nápadů, celkový dojem, že „vše jde nápadně pomalu“, řeč je někdy nápadně tichá a pomalá; neschopnost rozhodnout se.

6. Koncentrace, soustředění, zájmy: nedostatečné soustředění, nezájem o koníčky.

7. Sociální vztahy a situace: izolace od ostatních kontaktů, přátel, známých, apod. Negativní bilancování vlastní pozice v rodině i mimo ni. Ztráta zájmu o sexuální život.

8. Suicidalita: pocit, že život ztratil cenu, a to i budoucí. Ptáme se, zda pacient nemá černé myšlenky „lépe nežít“ a zda uvažuje, jak se zbavit života.

9. Anhedonie: ptáme se, na co se nemocný v budoucnu těší. Bývá pocit, že vše, co až dosud přinášelo radost či potěšení (dovolená, záliby, jídlo, sex) je nyní bez emoční odezvy.

10. Úzkost a strach: pacient se bojí všeho svých povinností, jejichž plnění nezvládá, budoucnosti; obává se následků svých minulých činů. Bojí se převzít sebemenší odpovědnost. Pedagog se bojí přednášet a učit, řidič se bojí zasednout za volant.

Schéma 2: Klasifikace depresivního onemocnění

Zjednodušeno z zkráceno dle ICD 10 (SZO):

1. Manická epizoda (F.30)

2. Bipolární afektivní porucha (F.31)

3. Depresivní epizoda (F.32)

3.1. Mírná depresivní epizoda

3.2. Depresivní epizoda střední intenzity

3.3. Těžká depresivní epizoda bez psychotických příznaků

3.4. Těžká depresivní epizoda s psychotickými příznaky

4. Periodická depresivní porucha (F.32)

4.1. Periodická depresivní porucha, nynější epizoda mírná (se somatickými příznaky nebo bez nich)

Tabulka 1. Předcházející deprese a následné riziko kardiovaskulárního onemocnění (KVO)* (22)

zdroj	počet a typ pacientů	diagnostická metoda	relativní riziko (RR) pro KVO nebo úmrtí spojeného s KVO při velké depresi nebo depresivních symptomech
Ostfeld a spol.	1 900 mužů, zaměstnanců Western Electric	MMPI, 16 PF	žádné
Brozek a spol.	258 mužů	MMPI	žádné
Goldberg a spol.	82 párů (muž a žena); studie případů a kontrol, randomizovaný výběr ze dvou oblastí	CES-D škála (+ 4 další škály deprese)	žádné
Murphy a spol.	1 003 mužů a žen, epidemiologická studie	DPAX algoritmus	pro úmrtí spojené s KVO: muži = 2,5; ženy = 1,5
Anda a spol.	2 832 mužů a žen, (věk 45–77 let)	depresivní subškála GWS	pro úmrtí spojené s ICHS: 1,5–2,1
Aromaa a spol.	5 355 mužů a žen, (věk 40–64 let)	PSE	pro IM: muži = 2,62; ženy = 1,90
Ford a spol.	1 198 mužů	dotazník deprese	pro IM: 1,9
Vogt a spol.	1 187 mužů a 1 386 žen, (věk ≥ 18 let)	depresivní subškála GWS	vyšší výskyt úmrtí na KVO u žen s vysokými skóre depresivních symptomů
Baret a Schroll	409 mužů a 321 žen, (naroz. V r. 1914)	MMPI	pro IM: 1,7
Pratt a spol.	1 551 mužů a žen	DIS	pro IM: poměr šancí = 2,07 (anamnéza dysforie); poměr šancí = 4,54 (anamnéza velké depresivní poruchy)
Wasserteil-Smoller a spol.	4 736 mužů a žen s hypertenzí (věk > 60 let)	CES-D	výchozí skóre CES-D ≥ 16 nepredikovalo budoucí IM: RR budoucího IM při vzestupu o 5 jednotek CES-D: ženy = 1,2

*) MMPI – Minnesota Multiphasic Personality Inventory; 16 PF – Cattellův 16 infaktorový dotazník osobnosti; CES-D – Škála deprese Centra pro epidemiologické studie; DPAX – počítačová diagnostika deprese a anxiety; GWS – dotazník obecné pohody; ICHS – ischemická choroba srdeční; PSE – vyšetření aktuálního stavu; IM – infarkt myokardu; HMO – organizace péče o zdraví; RH – relativní riziko (risk hazard); DIS – řízený diagnostický rozhovor.

- 4.2. Periodická depresivní porucha, nynější epizoda střední (se somatickými příznaky nebo bez nich)
- 4.3. Periodická deprese, nynější epizoda těžká (se somatickými příznaky nebo bez nich)
5. Perzistentní porucha nálady (F.34)
 - 5.1. Cyklothymie
 - 5.2. Dysthymie

Klinicky významné příznaky deprese se projevují sníženým emočním laděním, psychomotorickým útlumem, únavností, poruchami spánku. Tyto příznaky zůstávají často neléčeny. **Symptomy deprese jsou často mylně považovány za součást základního kardiovaskulárního onemocnění** (bolesti hlavy, bolesti v zádech, bolesti na hrudi, palpitace, poruchy spánku, únavnost a nechutenství). „Somatické“ příznaky mohou být nejvýraznější manifestací klinicky významné deprese (8, 21). Deprese zůstává nevyšetřena a neléčena a pacient je opakovaně často a zbytečně vyšetřován jak specialisty, tak instrumentálně a laboratorně. *Pacient je pak nakonec poslán k psychiatrovi s chybnou diagnózou funkční nadstavby neurózy, histrionské osobnosti či „problémového pacienta“*. Včasná diagnóza (schéma 1, 2), (30) a léčba může vést k dramatickému poklesu zlepšení stran pacienta a poklesu počtu nezbytně prováděných vyšetření (16, 19).

Depresivní reakce nebo reaktivní deprese může po zjištění závažného kardiovaskulárního onemocnění nepochybně vzniknout. Daleko častější je však to, že *symptomy deprese byly přítomny již dlouho před rozvojem kardiovaskulárních potíží*. Toto rozlišení je velmi důležité. Často totiž je antidepresivní léčba pominuta s přesvědčením, že „reaktivní deprese“ odezní sama. Tento postup je však v zásadě chybný, neboť neléčená deprese, jak uvidíme dále, kardiovaskulární poruchu nepochybně nepříznivě ovlivňuje. Z uvedeného důvodu je nezbytné léčit jak depresivní poruchu, tak i kardiovaskulární onemocnění (Depresivní poruchu je třeba léčit antidepresivem bez kardiovaskulárního nepříznivého působení např. citalopramem nebo sertralinem).

Compliance asymptomatických pacientů, léčených jak pro depresi, tak pro ischemickou chorobu, je v nejlepším případě 50–60 %. Platí to nejen pro léčbu farmakologickou, ale také pro různé rehabilitační postupy. Ordinovaná léčba je užívána podle předpisu jen u poloviny pacientů. Při kombinaci obou uvedených poruch *compliance* ještě klesá (5).

Jak kardiovaskulární choroby, tak deprese jsou častější u osob s nižší socioekonomickou úrovní. U depresivních pacientů bylo rovněž významně více **kuřáků**. Avšak i u depresivních pacientů nekuřáků byla úmrtnost na kardiovaskulární choroby významně vyšší, než v kontrolní skupině pacientů trpících pouze kardiovaskulárním onemocněním (14).

Existují přesvědčivé **důkazy závislosti mezi depresí a úmrtností na infarkt myokardu** (11, 13). Garrity a Klein (13) uvádějí, že u pacientů s *projevy depresivní poruchy* činila šestiměsíční mortalita 41 %, u pacientů s dobrou psychosociální adaptací 6,5 %. Carney et al. (7) vyšetřili sou-

běžně s katetrizací srdce 52 pacientů strukturovaným psychiatrickým vyšetřením před katetrizací. Devět pacientů splňovalo kritéria pro středně těžkou depresivní poruchu. Všichni pacienti byli znovu vyšetřeni psychiatricky 12 měsíců po katetrizaci a byl zjištěn výskyt srdečních infarktů, nutnosti provedení angioplastik, koronárních bypasů a byla rovněž zjištěna úmrtnost pacientů v uplynulých 12 měsících. Nezávisle na závažnosti předchozí ischemické choroby a dalších nepříznivých faktorů (ejekčních ventrikulární frakce) se ukázalo, že deprese je **nezávislým** rizikovým faktorem, který nekoreluje s uvedenými somatickými faktory, ale koreluje pouze se zvýšenou mírou kuřáctví. Ahern et al. 1990 (1) ukázal, že ti pacienti po infarktu myokardu, kteří *zároveň trpěli komorovými arytmiemi a jevil v období 6 až 60 dnů po infarktu výraznou depresivní symptomatiku*, měli vysoce významně zvýšené riziko srdeční zástavy i dalších komplikací a také vysoce významně zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s těmi, kteří vedle komorových arytmií *netrpěli* depresivní poruchou.

Montrealská studie (33), která je jedním z nejpřesvědčivějších souborů dat o vztahu **ischemické srdeční choroby** a deprese, ukazuje alarmující *nárůst úmrtnosti* mezi pacienty *po prodělaném infarktu myokardu, kteří zároveň trpí depresí*. Příčinou smrti u depresivních pacientů byla většinou arytmie. Frazure-Smith et al. (12) prokázali, že závažná deprese u pacientů, hospitalizovaných po infarktu myokardu, je rizikovým faktorem *nezávislým na somatickém stavu pacienta*. Autoři zjistili u 222 nemocných *šest měsíců po proběhlém infarktu myokardu*, že deprese je významným prediktorem mortality ($p=0,01$) i po provedené multivariátní analýze, která vyloučila vlivy komorových dysfunkcí a dříve prodělaných infarktů myokardu. Mnohočetná logistická regresivní analýza prokázala, že deprese je odpovědná i za zvýšenou mortalitu *po 18 měsících* ($p=0,03$), a to i zde po korekci na další rizikové faktory (předchozí infarkt myokardu, Killipova klasifikace dysfunkce levé komory).

Ještě předtím, než začala být deprese spojována s úmrtím na kardiovaskulární choroby, se začaly hromadit důkazy o vlivu CNS na komorovou arytmiu i na náhlou smrt. Depresivní porucha vede k alteracím aktivity autonomního nervového systému (viz výše), které pak mohou způsobovat změny elektrofyziologických charakteristik srdce, jež následně mohou vést až k poklesu fibrilačního prahu a ke vzniku komorové fibrilace (22). Tím je možno vysvětlit skutečnost, že u *neléčených* depresivních pacientů je vyšší výskyt kardiovaskulárních úmrtí, než u ostatní populace. S tím je v souladu zjištění, že u pacientů, kteří nejsou adekvátně léčeni antidepresivy, případně elektrokonvulzí, je riziko kardiovaskulárních úmrtí vyšší než u pacientů, kteří jsou léčeni (4). Avery et al. 1976 (4) provedli tříletou prospektivní studii 519 depresivních pacientů, ve které srovnávali pacienty hospitalizované v letech 1959 až 1969. V první skupině byli pacienti, kteří byli léčeni elektrokonvulzivní terapií podle příslušných kautel. Tato skupina měla signifikantně nižší úmrtnost na infarkt myokardu než skupina, která byla léčena **nedostatečně** antidepresivy ($p<0,05$).

Deprese velmi výrazně snižuje variabilitu ultranízké frekvence v parasympatickém tonu. Již dlouhou dobu se předpokládá, že **kombinace vulnerabilního myokardu po infarktu myokardu, akutní ischemie a negativní emoční stav** mohou vyvolat **fatální komorové arytmie** (22). Jiang a spol. (22) zjišťovali prospektivně souvislost těchto faktorů u 126 nemocných s ICHS po dobu pěti let. Ischemie myokardu vyvolaná u nemocných s ICHS psychickým stresem a depresí na počátku sledování byla spojena s významně vyšším počtem pozdějších nefatálních i fatálních srdečních příhod nezávisle na věku, počáteční komorové ejekční frakci, a předchozích infarktech myokardu. Z výsledku byl vyvozen závěr, že vztah mezi psychologickým stresem resp. depresí a kardiálními příhodami je zprostředkován ischemií myokardu.

Centrální nervový systém může tímto mechanismem výrazně snížit práh pro **vznik komorové fibrilace**. O té se předpokládá, že je mechanismem odpovědným za náhlou srdeční smrt a nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Psychologický stres a deprese predisponují k abnormální komorové aktivitě tím, že

sníží práh komorové vulnerabilní periody až k hranici fibrilace (22). Nervus vagus na druhé straně projevuje antiarytmickou aktivitu přímým působením na myokard a interferencí se sympatickou aktivací.

Frasure-Smith et al 1993 (12) vyslovili předpoklad, že prognózu po infarktu myokardu zhoršují **předčasné komorové stahy**. Riziko náhlé srdeční smrti spojené s významnou depresivní symptomatikou je největší u pacientů, kteří mají více než 10 předčasných komorových stahů za 1 hodinu (60% těchto nemocných umírá do 18 měsíců a arytmie se tak jeví jako spojující článek mezi depresí a náhlou srdeční smrtí). Podle uvedených autorů depresivní pacienti s ischemickou chorobou srdeční nejsou náchylnější k arytmiím než pacienti s ischemickou chorobou bez deprese, ale riziko vázané na depresi se častěji projevuje u pacientů s předčasnými komorovými stahy (PKS). Pacienti bez deprese mají pouze mírně zvýšené riziko a to i za současné nízké ejekční frakce levé komory. Prognosticky nepříznivý vliv PKS může být proto připisován spíše vlivu deprese, než PKS samotným.

Literatura

- Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL, et al. Biobehavioural variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). *Am Cardiol* 1990; 60: 59–62.
- Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, & Marks J. Depressed Affect, Hopelessness, and the Risk of Ischemic Disease in a Cohort of U.S. Adults. *Epidemiology Resources Inc* 1993; 285–294.
- Aromaa A, Raitasalo R, Reunanen A, et al. Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatr Scand* 1994; (Suppl. 377): 77–82.
- Avery D, Winokur G. Mortality in depressed patients treated with electroconvulsive therapy and antidepressants. *Arch Gen Psychiatr* 1976; 33: 1029–1037.
- Blumenthal JS, Williams RS, Wallace AG, et al. Physiological and psychological variables predict compliance to prescribed exercise therapy in patients recovering from myocardial infarction. *Psychosom Med* 1982; 44: 519–527.
- Bootha-kewley S, Friedman HS. Psychological predictors of heart disease: a quantitative review. *Psychol Bull* 1987; 101: 343–362.
- Carney RM, Rich MW, Freedland KE, et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1988; 50: 627–633.
- Carodet RJ, Widmer RB, Troughton EP. Somatic complaints: harbinger of depression in primary care. *J Affect Disorders* 1980; 2: 61–70.
- Coryell W, Noyes R, and House JD. Mortality Among Outpatients With Anxiety Disorders. *Psychiatry* 1986; 143: 508–510.
- Enemark B. The importance of ECG monitoring in antidepressant treatment. *Nord J Psychiatry Oslo* 1993; 47(Suppl. 30): 57–65.
- Finnegan DL, Suler JR. Psychological factors associated with maintenance of improved health behaviors in post coronary patients. *J Psychol* 1985; 119: 87–94.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 1819–1825.
- Garrity TF, Klein RF. Emotional response and clinical severity as early determinants of six-month mortality after myocardial infarction. *Heart Lung* 1975; 4: 730–737.
- Glassman AH, Bigger Jr JR, Roose SP. Mechanisms linking death and depression. *Intracongress Symposium Venice* 1995; 3: 21.
- Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the Course of Coronary Artery Disease. *J. Psychiatry* 1998; 1: 4–11.
- Goldberg ID, Krantz G, Locke Z. Effect of a short term outpatients psychiatric therapy benefit on the utilization of medical services in a prepaid group practice medical program. *Med Care* 1970; 8: 419–426.
- Laghriss-Thode F, Wagner RW, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated Platelet Factor 4 and Beta-Thromboglobulin Plasma Levels in Depressed Patients with Ischemic Heart Disease. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 290–295.
- Lehofer M, Moser M, Hoehn-Saric R, McLeod D, Hildebrandt G, Egner S, Steinbrenner B, Liebmann P, Zapotoczky HG. Influence of age on the parasympatholytic property of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Research* 1999; 85: 199–207.
- Linn LS, Yager J. Screening of depression in relationship to subsequent patients and physician behaviour. *Med Care* 1982; 20: 1233–1240.
- Martin RL, Cloninger R, Guze SB, Clayton PJ. Mortality in a Follow-up of 500 Psychiatric Outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 58–66.
- Matthew RJ, Weinmann ML, Mirabi M. Physical symptoms of depression. *Br J Psychiatr* 1981; 139: 293–296.
- Musselman DL, Evans DL, Nemeroff ChB. Vztah mezi depresí a kardiovaskulárním onemocněním. *Epidemiologie, biologie a léčba. JAMA-CS* 1998; 6: 733–740.
- Paclt I, Kittnar O, Slaviček J. Antidepressant drugs and ECG body surface maps. In *Electrocardiology* 97, ed. L. Bachárová, PW Macfarlane, World Scientific, Singapore, New Jersey, London, Hong-Kong, 1998: 214–217.
- Pratt LA, Ford DE, Crum RM, Armenian HK, Gallo JJ, Eaton WW. Depression, Psychotropic Medication, and Risk of Myocardial Infarction. Prospective Data From the Baltimore ECA Follow-up. *Circulation* 1996; 94: 3123–3129.
- Prescorm SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: Efficacy, safety and effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 23–33.
- Roose SP, Dallack GW, Woodring S. Death, depression and heart disease. *J Clin Psychiatr* 1991; 51(suppl. 6): 34–39.
- Shapiro PA, Lidagoster L, Glassman A. Depression and Heart Disease. *Psychiatric Annals* 1997: 347–352.
- Slaviček J. The effect of quinidine on the terminal conductivity in the isolated rabbit heart. *Cor Vasa* 1973; 15: 235–245.
- Švestka J. Antidepressiva a QT interval. *Psychiatrie pro praxi* 2001; 2: 84.
- Vinař O, Paclt I, Praška J, Breier P. Deprese v klinické praxi. Eli Lilly Praha 1994.
- Volkers AC, Tulen JHM, Broek WW, Bruijn J, Passchier J, Pepplinkhuizen L. Autonomic neurocardiac regulation in major depressive disorder. XIII. ECNP European college of neuropsychopharmacology, Munich Germany September 2000; 9: 13.
- Wells KB, Stewart A, Hays RD, et al. The functioning and well-being of depressed patients. *J Am Med Assoc* 1989; 262: 914–919.
- Wise MG, Taylor SE. Anxiety and mood disorders in medically ill patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(suppl. 1): 27–32.