Deprese u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním – lze léčit bezpečně?

Eva Kitzlerová
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Depresivní porucha představuje významný rizikový faktor pro vznik a rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, je třeba ji včasně diagnostikovat a adekvátně léčit. V současné době je evidentní, že depresivní potíže u kardiovaskulárně nemocných lze léčit účinně a bezpečně, a dokonce zmírnit zátěž nemocných dalšími komplikacemi. Lékem volby jsou antidepresiva typu SSRI, lze ale využít i přípravky SNRI, případně další moderní antidepresiva se specifickými mechanismy působení. Při léčbě je nutné mít na paměti kardiovaskulárně bezpečné dávkování užívaných léčiv, individuální rizikové faktory pro prolongaci QT intervalu a rozvoj závažných komorových arytmií a pravidelné kontroly elektrokardiogramu či krevního tlaku. Nelze zapomenout na zdravý životní styl, vhodnou skladbu stravy a zdravý spánek, které jsou nedílnou součástí společné patogeneze deprese a kardiovaskulárních chorob.

Klíčová slova: deprese, kardiovaskulární choroby, bezpečná léčba, antidepresiva.

Depression in patients with cardiovascular disease – can be treated safely?

Depressive disorder is important risk factor for onset and development of cardiovascular diseases. It must be diagnosed and treated early and adequately. Now its evident that depressive symptoms in patients with cardiovascular diseases can be treated effectively and safety and that they can decrease burden of patients with other complications. The first choice of treatment are SSRI antidepressants, but SNRI or other modern antidepressants with specific mechanisms of action can be also used. During the treatment is necessary use the safety dosage of antidepressants, think of individual risk factors for QT prolongation and severe ventricular arrhythmias and monitoring of electrocardiogram or blood pressure regularly. Healthy lifestyle, food and sleep are integral parts of pathogenesis of depression and cardiovascular diseases.

Key words: depression, cardiovascular diseases, safety treatment, antidepressants.

Úvod

Na poli mezioborové medicíny stojí v posledních letech v popředí téma vzájemného vztahu některých tělesných a psychických poruch. Na poli interní medicíny patří k nejčastěji zkoumaným kardiovaskulární choroby, které jsou významným problémem současné zdravotní péče. Podle statistik Světové zdravotnické organizace z roku 2015 kardiovaskulární choroby představují 17,7 milionů (31 %) všech úmrtí celosvětově, a přibližně 7,4 milionů těchto úmrtí je v důsledku ischemické choroby srdeční (1). Duševní onemocnění též významnou měrou přispívají k celkové nemocnosti. Více než 300 milionů osob všech věkových kategorií trpí celosvětově depresivní poruchou a lze očekávat, že deprese bude vedoucí příčinou celkové nemocnosti do roku 2030. Podle recentní metaanalýzy připadá přibližně 8 milionů úmrtí ročně celosvětově na vrub duševním chorobám (2).

Spojení mezi psychickými faktory a kardiovaskulárními chorobami je dnes již plně akceptováno. Deprese může být jak příčinou, tak následkem kardiovaskulárního onemocnění a jejich vztah je oboustranný. Ze studií s velkým počtem probandů vyplynulo, že závažnost kardiovaskulárního onemocnění neovlivňuje stupeň závažnosti deprese, ale naproti tomu závažnost deprese ovlivňuje riziko mortality v důsledku kardiovaskulárního onemocnění. Riziko mortality je dvojnásobné u těžší depresivní epizody oproti mírné, bez ohledu na přítomnost kardiovaskulárního onemocnění na začátku sledování, a současně riziko mortality z důvodu kardiovaskulárního onemocnění je třikrát vyšší při přítomnosti choroby než při její absenci při zahájení sledování (3, 4).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Eva Kitzlerová, Ph.D., ekitzlerova@centrum.cz
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha
Ke Karlovu 11, 120 00 Praha

Převzato z: Med. praxi 2021;18(5):316-321
Článek přijat redakcí: 28. 9. 2021
Článek přijat k publikaci: 29. 10. 2021

„Kardiotoxický efekt“ deprese

Dlouhodobě známé rizikové faktory a jejich kombinace (arteriální hypertenze, hypercholesterolemie, kouření cigaret, diabetes mellitus) predikují riziko vzniku srdečních příhod minimálně v 50 % případů. Téměř u poloviny pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční (ICHS) se však nevyskytl žádný z těchto rizikových faktorů, a jako významný nezávislý rizikový faktor při jejím vzniku byla prokázána depresivní porucha (4). Riziko při přítomnosti depresivní poruchy je v predikci ischemické choroby srdeční (ICHS) zhruba srovnatelné s kouřením (5). Depresivní porucha má vliv na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění u osob dosud kardiálně zdravých a tito depresivní nemocní mají o více než 30 % vyšší riziko rozvoje kardiovaskulárních chorob než osoby bez deprese (6). Prevalence depresivní poruchy je signifikantně vyšší (minimálně čtyřikrát) u nemocných již trpících kardiovaskulárním onemocněním ve srovnání s běžnou populací (7). Depresí trpí více než 1/5 těchto nemocných a závažnost depresivní symptomatiky je přímo úměrná závažnosti kardiologického onemocnění. Depresivní porucha se podílí na rozvoji rekurentních srdečních příhod u kardiologicky nemocných (angioplastika, koronární bypass, infarkty myokardu, náhlá srdeční smrt) a na vzestupu jejich následné mortality (7). Ačkoliv je prevalence depresivní poruchy vyšší u kardiologicky nemocných žen než u mužů, výrazněji horší kardiologickou prognózu deprese předurčuje u mužů (6). Depresivní porucha jako kardiologicky nepříznivý prognostický faktor po akutních koronárních příhodách (infarkt myokardu) byla potvrzena i American Heart Association. Výsledky rozsáhlé 25leté metaanalýzy potvrdily 1,6–2,7krát vyšší riziko horší kardiologické prognózy během jednoho roku po prodělaném infarktu myokardu u depresivních nemocných (5, 8, 9).

Patofyziologie deprese a kardiovaskulárních onemocnění

Přesný a jednotný mechanismus, jakým deprese ovlivňuje vznik a rozvoj kardiovaskulárních chorob a naopak, není stále dosud přesně znám, nicméně probíhá intenzivní výzkum jednotlivých patofyziologických dějů. Jako nejpravděpodobnější se jeví kombinace mechanismů biologických, behaviorálních, psychosociálních a genetických (10–14).

Biologické mechanismy

Dysregulace hypothalamo-pituito-adrenální osy (HPA)

Osa HPA představuje fyziologický systém, který je zapojen do stresové odpovědi. Hyperaktivitu nacházíme u neléčených pacientů trpících středně těžkou až těžkou depresivní poruchou a odráží dysfunkci sympatiku. Zvýšené ranní plazmatické koncentrace kortizolu byly dávány do souvislosti s koronární aterosklerózou u mužů v mladém a středním věku. Zvýšené plazmatické koncentrace katecholaminů stimulují aktivitu trombocytů přímo a nepřímo inhibicí syntézy protektivních cévních endoteliálních eikosanoidů, elevací cirkulujících lipidů, hemodynamickými změnami, což vede k přestavbě endotelu. Prozánětlivé účinky adrenalinu a cytokinu zprostředkovaného α2-adrenoreceptorem potencují poškození cévního endotelu a formování aterosklerotických plátů. Hyperkortizolemie se též podílí na distribuci tělesného tuku. Zvýšená sympatoadrenální aktivita u pacientů trpících depresivní poruchou způsobuje dysfunkci levé srdeční komory a renální retenci sodíku, což má vliv na progresi srdečního selhání. Dráhy faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF) mají extrahypothalamické spoje vedoucí k centrálním komponentám autonomního vegetativního systému. Bylo prokázáno, že CRF, kromě své centrální úlohy v mozku, stimuluje výdej mediátorů sympatiku. Noradrenalin a adrenalin působí na srdeční β-adrenergní receptory, čímž zvyšují srdeční frekvenci, myokardiální kontraktilitu a snižují variabilitu srdečního rytmu (HRV). Zvýšená srdeční frekvence byla pozorována jak u depresivních pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, tak i bez něj. Tachykardie a pokles HRV jsou spojeny s rizikem vzniku náhlé srdeční smrti, s myokardiální ischemií, arytmiemi a srdečním selháním a společně s dalšími rizikovými faktory, jako je arteriální hypertenze, zvýšené hodnoty BMI a glykemie, podporují rozvoj aterosklerózy (10).

Dysfunkce autonomního nervového systému

Při depresivní poruše dochází k dysbalanci autonomního nervového sytému. Převažuje hyperaktivita sympatiku, nemocní trpící depresivní poruchou mají vyšší koncentrace cirkulujících katecholaminů (marker aktivace sympatického nervového systému) způsobující zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku, ale zároveň pokles průtoku koronárními tepnami a zvýšení systémového cévního odporu. Tyto procesy společně s narušeným vagálním tonem přispívají ke zvýšenému riziku rozvoje kardiovaskulárních chorob a zvyšují riziko vzniku ventrikulárních arytmií (10). Vysoký stupeň variability srdečního rytmu se vyskytuje u zdravých osob, pacienti trpící ICHS nebo srdečním selháním mají významně sníženou heart rate variabilitu (HRV). Podobně se sníženou HRV je spojena depresivní porucha, a to u pacientů trpících ICHS, tak i u pacientů bez ICHS. Snížená heart rate variabilita je nezávislý rizikový faktor srdeční mortality u nemocných trpících jak duševními chorobami, jako je depresivní porucha, schizofrenie, tak i kardiovaskulárními chorobami (12). Tento parametr lze ovlivnit terapií depresivní poruchy, například podáváním fluoxetinu. Podobné zvýšení HRV na konci úspěšně vedené antidepresivní terapie dokládá studie SADHART a ENRICHD (13, 14), ale na druhou stranu existují studie, ve kterých ke zvýšení HRV nedochází. Jednoznačný závěr není v této souvislosti dosud znám.

Úloha zánětu

Těžká a středně těžká depresivní epizoda může modifikovat imunitní funkce, a naopak abnormality imunitního systému mohou hrát roli v etiologii deprese (10). Depresivní epizoda je spojena s aktivací nespecifické imunitní odpovědi, s excesivní sekrecí interleukinu 1β, TNFα a interferonu. U depresivních pacientů bylo prokázáno zvýšené množství leukocytů oproti zdravým kontrolám. Depresivní jedinci po úzdravě vykazují klesající počet monocytů, a zároveň se zvyšuje jejich fagocytární aktivita. V kontrastu s aktivací nespecifické zánětlivé odpovědi se u depresivních nemocných nachází současně suprese buňkami zprostředkované imunity. Dokazuje to snížený počet NK buněk, T helperů, cytotoxických buněk T a buněk B. Dosud není jasné, zda změny v imu-

nitním sytému jsou etiologickým činitelem depresivní poruchy, nebo je tomu naopak. Také vysoká koncentrace kortizolu a katecholaminů, častá u depresivních pacientů, může narušovat buněčnou imunitu. Katecholaminy následně inhibují imunitní reaktivitu přímou vazbou na povrch lymfocytů nebo uvolněním mediátorů, které zvyšují funkci supresních lymfocytů. Složky imunitního systému ovlivňují aktivitu trombocytů, které mohou následně vést ke vzniku nežádoucích kardiovaskulárních příhod. Cytokiny mohou ovlivňovat kardiovaskulární regulaci prostřednictvím svých interakcí s CNS, IL-1 a IL-6 stimulují aktivitu osy HPA, což vede k hyperkortizolemii. Hyperaktivita osy HPA vede ke změně sympatického tonu a k poklesu variability srdečního rytmu. Prozánětlivé cytokiny ovlivňují též serotoninergní systém, který je zapojen do patofyziologie deprese. Konečným výsledkem je deplece plazmatického tryptofanu, a následně pak redukce syntézy serotoninu v mozku. Snížená dostupnost serotoninu usnadňuje rozvoj depresivní symptomatiky a vede k okluzi koronárních arterií (přes serotoninem regulovanou trombocytární agregaci, fibrinolýzu a konstrikci koronárních arterií). Do patofyziologie depresivní epizody a komorových arytmií je nutno zařadit i zánětem indukované změny v metabolismu mastných kyselin a změny ve složení nenasycených mastných kyselin ve fosfolipidové frakci v séru a membráně erytrocytů. Nedostatek nenasycených mastných kyselin mění zastoupení mastných kyselin v membránách různých orgánů, včetně mozku. Změny v membránovém složení ovlivňují metabolismus serotoninu. Depresivní porucha je spojena s deplecí omega-3 nenasycených mastných kyselin (protizánětlivých) a zvýšením omega-6 MK (prozánětlivých) v erytrocytárních membránách a v séru a se zvýšenými koncentracemi homocysteinu. Omega-3 nenasycené mastné kyseliny mají imunoregulační efekt a jejich substituce potravou by mohla vést ke snížení produkce prozánětlivých cytokinů IL 1, 6, TNF. Zvýšené koncentrace zánětlivých biomarkerů, jako jsou IL 1, 6 a CRP, mohou predikovat kardiovaskulární onemocnění a byly zaznamenány u depresivní poruchy, schizofrenie a bipolární afektivní poruchy. Evidence naznačují, že léčba antidepresivy by mohla mít pozitivní vliv na prozánětlivý stav u nemocných trpících depresivní poruchou (10).

Zvýšená trombogeneze

Elevace plazmatických koncentrací kortizolu a noradrenalinu při aktivaci osy HPA u depresivních pacientů urychluje rozvoj aterosklerózy pravděpodobně poškozením intimy, což vede ke zvýšené destičkové agregaci, a ke tvorbě aterosklerotických plátů v místě poškození, ale může vést i k akutní okluzi a rozvoji akutních koronárních syndromů. U pacientů s depresivní poruchou byly zjištěny změny v destičkovém serotoninovém systému, které přispívají ke zvýšené agregaci trombocytů. Protrombogenní faktory uvolňované z trombocytů (destičkový faktor-4 a β-tromboglobulin) jsou zvýšeny u pacientů s infarktem myokardu, s nestabilní anginou pectoris a u depresivních nemocných. Je doloženo, že aktivitu trombocytů modifikují přípravky typu SSRI. Antidepresiva typu SSRI neovlivňují pouze vychytávání centrálního serotoninu, ale i periferního serotoninu (4, 11, 13).

Behaviorální mechanismy

Depresivní porucha, podobně jako ostatní závažné duševní choroby, je spojena se změnou životního stylu nemocných a nezdravými způsoby chování, které samy o sobě patří mezi rizikové faktory rozvoje kardiovaskulárních nemocí. Depresivní nemocní obtížně zvládají denní úkoly, povinnosti a stereotypy, mění dietní zvyky i návyky v péči o sebe i okolí. Nezvládají práci, nemyslitelné jsou pro ně běžné fyzické aktivity, včetně pravidelných vycházek či sportování. U kuřáků stoupá počet vykouřených cigaret. Podíváme-li se na tyto symptomy z druhé strany, bývají navozeny též při onemocnění závažnou kardiovaskulární chorobou. Depresivní porucha tak představuje velmi vážný prediktor zhoršené compliance. Týká se nejen užívání psychofarmak, ale i jiné, třeba již dlouhodobě zavedené medikace, což může vést ke zhoršení kardiálních funkcí, akceleraci arteriální hypertenze, kolísání glykemie, hyperlipidemii a zvýšení rizika vzniku náhlých srdečních příhod. Omezení fyzické aktivity nemusí být způsobeno jen vlastními symptomy depresivní poruchy, ale příčinou může být i únava. Masivní únava obvykle předchází vzniku infarktu myokardu a náhlé srdeční smrti. Vyčerpanost je považována za krátkodobý rizikový faktor pro opakované IM nezávisle na krevním tlaku, kouření cigaret, koncentraci cholesterolu, věku a užívání antihypertenziv. Fyzický trénink pozitivně ovlivňuje náladu, posiluje sebevědomí u kardiaků, navíc signifikantně zvyšuje HRV a senzitivitu baroreflexu (8, 12).

Psychosociální mechanismy

Kromě osobnosti typu A, známého predispozičního faktoru pro rozvoj ischemické choroby srdeční (kompetitivnost, zvýšený neklid, zvýšená bdělost, nadprůměrná bojovnost atd.) a typu D (negativní afektivita a sociální inhibice) se v poslední době intenzivně studují osobnostní rysy, jako jsou např. hostilita, chronický vztek. Některé studie naznačují vztah mezi hostilitou a výskytem subklinické formy aterosklerózy a její progresi při opakování koronarografie. Zkoumání vztahu hostility k mortalitě na kardiovaskulární choroby dosud nepřineslo jednoznačné závěry (15). Jiná studie prokazuje, že pacienti s vysokou mírou hostility a zároveň přítomností metabolického syndromu měli 4× vyšší riziko rozvoje infarktu myokardu než nemocní s nízkou mírou hostility a absencí metabolického syndromu. Hostilita může u takových nemocných představovat přídatný prognostický faktor při hodnocení rizika vzniku ICHS (16).

Stresory typu partnerských problémů, zdravotních problémů, pracovního přetížení aj., akutní i chronické, jsou spojeny s aktivací HPA osy a sympatického nervového systému, vedou ke zvýšení plazmatických koncentrací kortizolu a katecholaminů, přes ně vede k aktivaci imunitní odpovědi, metabolickým abnormalitám, trombocytární aktivaci, endoteliální dysfunkci, hypertenzi a inzulinové rezistenci, a ve svých důsledcích vede ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních příhod, podobně jako je tomu u tradičních rizikových faktorů. Stres může ovlivňovat vznik arteriální hypertenze opakovanými elevacemi krevního tlaku, stimulací nervového systému k produkci vazokonstriktivních látek, změnami v cévní rezistenci nebo změnami v CNS. Předpokládaným centrálním mechanismem vedoucím k rozvoji depresivních symptomů vlivem stresu je poškození hippocampu s následným ovlivněním aktivity osy HPA. Bylo prokázáno, že stresové podněty snižují srdeční práh pro rozvoj ventrikulárních aryt-

mií, a zvyšují tak riziko vzniku náhlé srdeční smrti (11).

V souvislosti s postavením stresu v patofyziologických mechanismech deprese a somatických chorob přinesly studie z poslední doby informace o genetické odlišnosti každého jedince snášet stres (např. chronické somatické onemocnění = chronický stresor) a prokázaly vztah mezi mírou výskytu depresivních poruch a množstvím prožitých stresových událostí v závislosti na funkčním polymorfismu genu pro serotoninový transportér. Genetická informace určená krátkou alelou oblasti promotéru genu pro serotoninový transportér je spojena s vyšší citlivostí jedinců ke stresu, a tím vyšší pravděpodobností, že prožité stresové události vyvolají depresivní poruchu (17). Přínos podobných asociačních studií, v medicíně založené na důkazech, ukáže čas.

Léčba depresivní poruchy u kardiovaskulárně nemocných

U pacientů s neléčenou depresivní poruchou je riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění výrazně vyšší než u depresivních pacientů léčených antidepresivy, v běžné praxi však bývá depresivní porucha u těchto nemocných často podceňována nebo nedostatečně léčena. Čím dříve je léčba depresivní poruchy zahájena, tím lepší je nejen psychiatrická, ale i somatická prognóza nemocných. Možnosti léčby depresivní poruchy představují léčbu psychofarmaky, v případech méně závažné depresivní poruchy lze využít léčbu psychoterapií, s dobrým efektem se často využívá kombinace obou léčebných přístupů. Není však zatím stále zcela jasné, která z léčebných metod nejúčinněji snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a mortality spojených s depresivní symptomatikou.

V populaci kardiovaskulárně nemocných se za značně riziková, a dnes již prakticky kontraindikovaná, považují tricyklická antidepresiva (TCA). TCA v terapeutických dávkách mohou prodlužovat intervaly PR, QRS a QT, mohou měnit amplitudu T vln quinidine-like efektem stejně jako I. třída antiarytmik. TCA kvůli svému tzv. atropin-like efektu (anticholinergní, antimuskarinový) způsobují tachykardii i v terapeutických dávkách, která je patrnější než negativní dromotropní efekt. Antihistaminový (H1) a α1 adrenoreceptory blokující efekt je zodpovědný za ortostatickou hypotenzi a sedaci (18). Za toxičtější z hlediska potenciální kardiotoxicity při předávkování (ve srovnání s ostatními TCA) se považují amitriptylin a dosulepin (19). Případnou další volbou u nemocných se závažnou depresivní symptomatikou, kdy selhala léčba SSRI a SNRI, je pouze nortriptylin.

V současné době jsou lékem volby deprese u kardiovaskulárně nemocných moderní léčiva typu SSRI, SNRI a další nová antidepresiva se specifickými mechanismy působení, která vykazují nízkou akutní toxicitu, dobrou lékovou toleranci, nízký interakční potenciál přes CYP450 a bezpečnější kardiovaskulární profil, než je tomu u tricyklických antidepresiv (TCA) (1), a to i u nejrizikovějších skupin nemocných, jako jsou starší nemocní > 65 let, nemocní se stabilní ICHS, nemocní s postakutním koronárním syndromem nebo nemocní po cévních mozkových příhodách (20).

Bezpečnost antidepresiv typu SSRI dokládá několik studií z dřívější doby. Velká randomizovaná dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie SADHART (13) (Sertraline Antidepressant Heart Attack) průkazně dokládá dobrou antidepresivní účinnost sertralinu, bezpečnost a preventivní efekt v rozvoji dalších KV komplikací u nemocných s prodělaným infarktem myokardu. Existují i studie, kdy byla v léčbě depresivní poruchy použita psychoterapie. Ve studii ENRICHD (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease) (14) byla zahájena cca 17 dní po koronární příhodě kognitivně behaviorální terapie u pacientů po infarktu myokardu. Léčba farmaky (SSRI) byla zahájena u nemocných trpících těžkou formou deprese. Studie neprokázala pozitivní vliv psychoterapie na přežití během 30měsíčního sledování, ale tato intervence vedla k redukci depresivní symptomatiky a zlepšení sociální podpory, především během kritických 6 měsíců léčby. Post hoc analýza této studie u skupiny nemocných, u kterých byla indikována antidepresivní léčba, dokumentuje fakt, že inhibitory zpětného vychytávání serotoninu patří k nejužívanějším antidepresivům, a proto také bylo jejich použití u zkoumaného vzorku nejpočetnější (14).

Kromě těchto studií podporuje kardiovaskulární bezpečnost SSRI, SNRI a dalších moderních antidepresivních léčiv i několik recentních systematických metaanalýz a přehledů, které prokazují nízké riziko ventrikulárních arytmií a náhlých srdečních úmrtí, menší počet rehospitalizací, nižší riziko rekurentních infarktů myokardu a nižší mortalitu v případě léčby depresivní poruchy u akutních koronárních příhod (21–24).

SSRI samy o sobě, snížením koncentrace serotoninu v trombocytech, zvyšují riziko krvácení do GIT. Ve studii SADHART nebyly detekovány krvácivé komplikace v souvislosti s podáváním sertralinu ani u těch, kteří užívali protisrážlivé přípravky, včetně kyseliny acetylsalicylové. Nálezy ve studiích při dlouhodobé léčbě jsou ale rozporuplné. Dle recentních studií se jejich vliv na koagulační parametry považuje za minimální i při současné léčbě protisrážlivými přípravky (21, 22, 23). Na druhou stranu antitrombocytové a endoteliálně protektivní vlastnosti SSRI by mohly představovat zajímavou výhodu u pacientů trpících komorbiditou kardiovaskulárních chorob a depresivní poruchy (28). Pro preventivní podávání SSRI u těchto nemocných zatím neexistuje dostatek důkazů, ale jejich léčebný význam (a to nejen a pouze antidepresivní) z hlediska další morbidity a mortality je neoddiskutovatelný.

Ze třídy SSRI jsou nejdéle a nejlépe dokumentované KV účinky u citalopramu. Studie z 80. let 20. století prokázaly efekt citalopramu na parametry EKG v redukci srdeční frekvence ≤ 8 tepů/min, ale byly popsány i sinusové bradykardie a synkopy. Citalopram redukoval pozdější fázi depolarizace (TCA redukovala iniciální fázi depolarizace), mírně zmenšoval amplitudu vlny R, tzv. malý quinidine-like efekt, a nebyly zjištěny signifikantní změny v intervalech PQ, QRS a QTc (25). Nicméně US Food and Drug Administration (US FDA) vydala několik vážných varování týkajících se zvýšeného rizika prodloužení QT intervalu a následných fatálních torsade de pointes arytmií u vyšších dávek citalopramu, a v menší míře i u escitalopramu v postmarketingovém sledování (21, 22, 23, 26). QTC interval delší než 500 ms je spojen s 2× vyšším rizikem torsade de points, je faktorem prodloužené délky hospitalizace a zvýšené mortality těchto pacientů. Epidemiologické studie však prokazují nulové nebo minimální riziko náhlého úmrtí při užívání citalopramu, a to i při vyšších dávkách. Americká FDA doporučuje užívat kardiovaskulárně bezpečné dávky citalopramu (20 mg/den) a escitalopramu (10 mg/den) u osob starších 65 let, u ostatních ne-

mocných ne více než 40 mg/den u citalopramu a 20 mg/den u escitalopramu. V případě nutnosti vyšších dávek jsou zásadní důsledné kontroly EKG parametrů (23, 26).

Sertralin je považován za KV bezpečný (17) jak u akutních koronárních příhod, tak u chronických forem srdečního selhávání. Jako perspektivní se dále jeví paroxetin, ale data jsou zatím omezená. Dle souhrnných údajů o přípravcích a postmarketingového sledování nejsou sertralin ani paroxetin zatíženy ortostatickou hypotenzí ani arteriální hypertenzí a nevykazují proarytmický efekt, nicméně opatrnosti je třeba při jejich podávání osobám s existencí jiných rizikových faktorů pro prolongaci QT intervalu. Fluoxetin a fluvoxamin nevykazují efekt na prolongaci QT intervalu ani zvýšené riziko KV úmrtí u nemocných s i bez KV onemocnění (23, 26). Trazodon (serotoninový antagonista a inhibitor reuptaku, SARI), často užívaný v monoterapii nebo v kombinaci s SSRI antidepresivy též při nespavosti, je kontraindikován u infarktu myokardu.

Při selhání účinnosti léčby depresivní poruchy antidepresivy SSRI lze využít přípravky typu SNRI. V praxi je často využívaným antidepresivem venlafaxin. V dávkách vyšších než 150 mg/den může docházet ke zvýšení arteriálního krevního tlaku, u zdravých osob je toto riziko nízké. V geriatrické populaci starší 65 let byla prokázána ortostatická hypotenze se zvýšeným rizikem pádů při užívání venlafaxinu a duloxetinu v terapeutických dávkách a nebyl prokázán signifikantní vliv na EKG parametry, včetně QTc, u osob bez kardiovaskulárního onemocnění. Duloxetin, užívaný též k léčbě diabetické periferní neuropatie a fibromyalgie, je ve vyšších dávkách inhibitorem CYP 2D6 a 2B6 a může tak interagovat s metabolismem jiných léčiv, jako jsou opiáty a bupropion (23, 26).

Bupropion, selektivní inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu, se též užívá při odvykání kouření. Randomizované placebem kontrolované studie u depresivních dospělých naznačují dobrou snášenlivost a KV bezpečnost, ale tyto studie byly pouze krátkodobého trvání, chybějí data z dlouhodobého sledování. Další randomizované placebem kontrolované studie byly provedeny u kuřáků s KV onemocněním, kde byli vyloučeni nemocní s depresí. Ani zde nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl ve výskytu kardiovaskulárních příhod mezi skupinami užívajícími bupropion a placebo. Bupropion vykazuje dobrou toleranci a KV bezpečnost bez signifikantního vlivu na krevní tlak a klidovou tepovou frekvenci, v dávkách 75–300 mg/den je bez vlivu na QT interval. U vysoce rizikových skupin je ale třeba mít na paměti jeho možný případný vliv na rozvoj arteriální hypertenze (23, 26).

Mirtazapin, antidepresivum ze třídy NaSSA (noradrenergní a specificky serotonergní antidepresivum), prokazuje dobrou toleranci a účinnost u nemocných po prodělaném infarktu myokardu (studie MIND-IT), ale jinak jsou informace o jeho použití u KV nemocných značně omezené (27). Jeho významným nežádoucím účinkem je zvýšená chuť k jídlu a nárůst hmotnosti, ortostatická hypotenze a závratě. Dostupné nálezy z poslední doby naznačují jeho KV bezpečnost u akutních koronárních příhod i chronických forem onemocnění bez signifikantně významných změn v parametrech EKG (23).

Zcela unikátní mechanismus působení zásahem do cirkadiánních rytmů vykazuje agomelatin (agonista melatoninergních MT1 a MT2 receptorů a antagonista 5-HT2c a 2B receptorů). U rizikových skupin nemocných existuje pouze limitovaný počet průkazných studií, nicméně provedené randomizované placebem kontrolované studie u osob starších 65 let neprokázaly v dávkách 25–50 mg/den vliv na parametry EKG, krevní tlak a srdeční frekvenci u nemocných s KV onemocněním (23).

Novým perspektivním antidepresivem, označovaným díky svému mechanismu působení jako „multimodální", je vortioxetin. Má velmi dobrý antidepresivní efekt a díky zvýšené glutamátové neurotransmisi pozitivní vliv na kognitivní funkce u nemocných trpících depresivní poruchou. Vortioxetin je obecně dobře tolerovaný, vykazuje méně nežádoucích účinků než antidepresiva SSRI, včetně minimálních sexuálních nežádoucích účinků (28). Data z krátkodobých (6–8 týdnů) i dlouhodobých studií (52 týdnů) naznačují, že vortioxetin nevede k signifikantním změnám krevního tlaku a srdeční frekvence a signifikantně neprodlužuje QTc interval (29). Limitem provedených studií jsou však malé počty zařazených probandů, kteří netrpěli kardiovaskulárním onemocněním. Při současném použití vortioxetinu s protisrážlivými přípravky nebyly shledány koagulopatie, nicméně nemocní dlouhodobě užívající protisrážlivé přípravky nebyly do studií zařazeni (29). K definitivnímu potvrzení kardiovaskulární bezpečnosti vortioxetinu je nutný další výzkum u rizikových skupin nemocných.

Závěr

Výzkum na poli společné patogeneze deprese a kardiovaskulárních onemocnění se v současné době centruje především na změny imunitního systému a možnosti jeho ovlivnění léčbou antidepresivy. V oblasti kardiovaskulární bezpečnosti nových léčiv je pozornost věnována prognostickým ukazatelům léčby, jako jsou ovlivnění doby přežití nebo výskyt dalších kardiovaskulárních komplikací u pacientů po prodělaném infarktu myokardu, u nichž se vyvinula depresivní porucha. Lékem volby depresivních potíží u kardiovaskulárně nemocných jsou antidepresiva SSRI, při jejich nedostatečné účinnosti pak antidepresiva SNRI a případně další moderní antidepresivní léčiva. Jako nejvhodnější se jeví sertralin a citalopram za dodržení kardiovaskulárně bezpečného dávkování a zohlednění případných rizikových faktorů pro prolongaci QT intervalu. Velmi nadějně se jeví zcela nové multimodální antidepresivum vortioxetin, který vykazuje minimum nežádoucích účinků, včetně kardiovaskulárních.

Tato práce byla podpořena výzkumnými projekty MZ ČR – RVO VFN64165.

LITERATURA

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet, updated May 2017. Available at: http:// www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/.
2. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorreds and global disease burden implications: a systematic review and meta analysis. JAMA Psychiatry 2015; 72(4): 334–341.
3. Gan Y, Gong Y, Tong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort sudies. BMC Psychiatry. 2014; 14: 371.
4. Whooley MA, Wong JM. Depression and Cardiovascular Disorders. Annu Rev Clin Psychol. 2013; 9: 327–354.
5. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Associ-

INZERCE

ation. Circulation 2014; 129(12): 1350–1369.
6. Doyle F, Mc Gee H, Conroy R, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of sex diffrences in depression and prognosis in persons with myocardial infarction: a MINDMAPS Study. Psychosom Med 2015; 77(4): 419–428.
7. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarctiion with mortality and cardiovascular events: a meta – anylsis of 25 years of research. Gen Hosp Psychiatry 2011; 33(3): 203–216.
8. Kitzlerová E, Anders M. The role of some new factors in the pathophysiology of depression and cardiovascular disease: Overview of Recent Research. Neuroendocrinol Lett 2007; 28(6): 832–840.
9. Vacarino V. The association between depression and coronary heart disease incidence. Drugs of Today 2000; 36(10): 715–724.
10. de Hert M, Detraux J, Vancapfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. Dialogues Clin Neurosci 2018; 20: 31–39.
11. Amare AT, Schubert KC, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baume BT. The gentic overlap between modd disorders and cardiometabolic disease: a systematic review of genome wide and candidate gene studies.Transl Psychiatry 2017; 7(1): e1007.
12. Moon E, Lee SH, Kim DH, Hwang B. Comparative study of heart rate variability in patients with schizophrenia, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder or major depressive disorderd. Clin Psychopharmacol Neurosci 2013; 11(3): 137–143.
13. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al.; for the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA 2002; 288: 701–709.
14. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, et al.; for the ENRICHD Investigators. Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 792–798.
15. Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben R, Day NE, Khaw KE. Prospective cohort study of hostiliy and the risk of cardiovascular disease mortality. Int J Cardiology 2005; 100: 155–161.
16. Todaro JF, Noc A, Niaura R, Spiro A, Ward KD, Roytberg A. Combined Effect of the Metabolit Syndrome and Hostility on the Incidence of Myocardial Infarction (The Normative Aging Study). Am J Cardiol 2005; 96: 221–226.
17. Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Volzke H, Lucht M, Freyberger HJ, John U, Cascorbi I. Mental and physical mistress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chornic disease burden. Molecular Psychiatry 2005; 10: 220–224.
18. Cirimele V, Kintz P, Tracqui A, Mangin P. A fatal dothiepin overdose. Forensic Science International 1995; 76: 205–209.
19. Montgomery SA, Baldwin D, Green M. Why do amitriptyline and dothiepin appear to be so dangerous in overdose? Acta Psychiatr. Scand. 1989; 80(suppl.354): 47–53.
20. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, Fontana F, et al. Meta-analysis of SSRIs in patients with depression and coronary heart disease. Am J Cardiol 2011; 107(7): 972–979.
21. Prasitlumkum N, Cheungpasitporn W, Tokavanich N, et al. Antidepressants and Risk of Sudden Cardiac Death: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. Med. Sci. 2021; 9: 26. https://doi.org/10.3390/medsci9020026.
22. Sweda R, Siontis GCM, Nikolakopoulou A, Windecker S, Pilgrim T. Antidepressant treatment in patients following acute coronary syndromes: a systematic review and Bayesian meta-analysis. ESC Heart Failure 2020; 7: 3610–3620.
23. Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. CNS Drugs 2020. https://doi.org/10.1007/s40263–020–00763-z.
24. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. SSRIs and myocardial infarction. Circulation 2001; 104: 1894–1898.
25. Rasmusen SL, Overo KF, Tanghøj P. Cardiac safety of Citalopram: Prospective Trials and Retrospective analyses. J ClinPsychopharmacology, October 1999; 19(5): 407–415.
26. Aronow WS, Shamliyan TA. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders. Arch Med Sci 2020; 16(4): 727–741.
27. van den Brink, van Melle JP, Honig A et al. Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the myocardial Infarction and depression – intervention Trial (MIND-IT). Am heart J 2002; 144(2): 219–225.
28. Al-Sukhni M, Maruschak NA, McIntyre RS. Vortioxetine: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on cognitive symptoms in major depressive disorder. Expert Opin. Drug Saf. 2015; 10.1517/14740338.2015.1046836.
29. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. Journal of Psychopharmacology 2016; 30(3): 242–252.