

Prevence kardiovaskulárních komplikací paroxetinem u osob s ischemickou chorobou srdeční a s depresivní nebo úzkostnou poruchou. Projekt PrevenPar

Milan Vrána

Praha, Česká republika

Vrána M (Praha, Česká republika). **Prevence kardiovaskulárních komplikací paroxetinem u osob s ischemickou chorobou srdeční a s depresivní nebo úzkostnou poruchou. Projekt PrevenPar.** *Cor Vasa* 2007;49(4):147–151.

Výsledky klinických studií potvrdily, že depresivní nebo úzkostná porucha je dalším rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Jednou z příčin rizikovitosti je zvýšená zpětná resorpce serotoninu serotoninovým transportérem. Ta ruší nejen přenos podráždění v mozku, současně i aktivuje trombocyty, a tím zvyšuje pravděpodobnost trombogeneze při ischemické chorobě srdeční. O výši rizika rozhoduje také polymorfismus genu serotoninového transportéru (5-HTTLPR) v jeho promotorové části (SLC6A4). Přítomnost krátké alely (S) kardiovaskulární riziko snižuje, alely dlouhé (L) naopak zvyšuje. Paroxetin má ve všech dosud známých antidepresiv typu SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) největší afinitu k serotoninovému transportéru. Inhibice transportéru paroxetinem by proto mohla kompenzovat vliv genového polymorfismu a snížit nejen stupeň depresivní nebo úzkostné poruchy, ale také kardiovaskulární riziko.

V současné době ověřujeme naši pracovní hypotézu v nově organizovaném projektu „PrevenPar“. Jsou do něho zařazeni pacienti s ischemickou chorobou srdeční a s pozitivním nálezem depresivní, úzkostné nebo depresivní nebo úzkostné poruchy. Pacienti budou léčeni *lege artis* kardiologicky a současně psychiatricky paroxetinem. Primárním výstupem projektu PrevenPar je úspěšnost léčby depresivní nebo úzkostné poruchy paroxetinem. Sekundárním výstupem je korelace úspěšnosti/neúspěšnosti léčby kardiologické s úspěšností/neúspěšností léčby psychiatrické. Projekt PrevenPar byl již zahájen a účastní se ho praktičtí lékaři, kardiologové a psychiatři. Příznivý výsledek projektu by měl dát návod, jak eliminovat vliv depresivní nebo úzkostné poruchy – nově objeveného kardiovaskulárního rizikového faktoru.

Klíčová slova: Depresivní nebo úzkostná porucha – Ischemická choroba srdeční – Kardiovaskulární riziko – Serotoninový transportér – Paroxetin – Projekt PrevenPar

Vrána M (Prague, Czech Republic). **Prevention of cardiovascular complications with paroxetine in individuals with coronary heart disease and depressive/anxiety disorder. The PrevenPar project.** *Cor Vasa* 2007;49(4):147–151.

Results of clinical trials have confirmed that depressive/anxiety disorder as another cardiovascular risk factor. The risk is due to enhanced serotonin reuptake by the serotonin transporter. The reuptake not only blocks signal transmission within the brain, it also activates thrombocytes thereby raising the likelihood of thrombogenesis in the presence of coronary heart disease. Another factor affecting the degree of risk is the polymorphism of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) in its promoter segment (SLC6A4). The presence of a short allele (S) decreases the cardiovascular risk conversely increased by the presence of a long allele (L). Of all the currently known selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)-type antidepressants, paroxetine shows the highest affinity for the serotonin transporter. Transporter inhibition by paroxetine could thus make up for the effect of the gene polymorphism thereby reducing not only the degree of the depressive/anxiety disorder but, also, cardiovascular risk.

Our working hypothesis is currently being tested in a newly developed project called “PrevenPar”. Eligible for inclusion are patients with coronary heart disease and a positive finding of a depressive, anxiety or depressive/anxiety disorder. Patients are to receive parallel state-of-the-art treatment by a cardiologist and by a psychiatrist with paroxetine. The primary goal of the PrevenPar project is to determine the success rate of treatment of the depressive/anxiety disorder with paroxetine. A secondary goal is to correlate the success/failure rates of cardiac treatment with the success/failure rates of psychiatric treatment. The PrevenPar project has been launched and involves general practitioners, cardiologists, and psychiatrists. If successful, the project should provide guidance to eliminate the impact of the depressive/anxiety disorder, a newly identified cardiovascular risk factor.

Key words: Depressive/anxiety disorder – Coronary heart disease – Cardiovascular risk – Serotonin transporter – Paroxetine – PrevenPar project

Adresa: MUDr. Milan Vrána, DrSc., Hrusická 2515, 141 00 Praha 4, Česká republika, e-mail: milan.vrana@centrum.cz

ÚVOD

Psychiatrické a psychosociální rizikové faktory zvyšují četnost závažných kardiovaskulárních příhod při klinicky zjevné nebo i asymptomatické ischemické chorobě srdeční (ICHS). Výsledky dvou velkých populačních studií ukázaly, že depresivní porucha zvyšuje významně výskyt ICHS u původně zdravých osob (odds ratio – 1,64) a současně četnost náhlé srdeční smrti mimo nemocnici (odds ratio – 1,77).^(1,2) O pětiletém „osudu“ pacienta po infarktu myokardu rozhoduje stupeň deprese, diagnostikované časné po hospitalizaci. Při lehké depresi dojde k nefatálnímu reinfarktu v 17 % případů (HR = 1,4), při těžké depresi v 34 % případů (HR = 2,36).⁽³⁾ Také výsledky další studie potvrzují, že deprese je stále nezávislým ukazatelem kardiologické prognózy po infarktu myokardu, i když její vliv je menší než je uváděn ve starších studiích (HR = 1,84). Autoři této studie proto očekávají, že zlepšením kardiologické a psychiatrické péče o nemocné se zmenší vliv deprese na jejich kardiologickou prognózu.⁽⁴⁾ Je zajímavé, že negativní vliv deprese na prognózu pacientů se projevil i při moderní léčbě po infarktu myokardu. Nemocní se středně těžkou až těžkou depresí mají po revaskularizačním výkonu (coronary artery bypass graft – CABG) vyšší mortalitu než nemocní bez projevů deprese (HR = 2,4).⁽⁵⁾ Rizikovým faktorem není jen deprese, ale i úzkostná porucha (úzkost, ankxieta). Úzkost po prodělaném infarktu myokardu je podle některých prací závažnějším rizikovým faktorem kardiovaskulárních komplikací (HR = 3,01) než deprese (HR = 2,32).⁽⁶⁾ Souhrnnou představu o vlivu deprese na kardiologickou prognózu podává rozsáhlá metaanalýza zahrnující 21 etiologických studií a 43 prognostických studií. Výsledek metaanalýzy potvrdil skutečnost, že deprese je dalším rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění.⁽⁷⁾ Také ve společných doporučeních českých odborných společností „Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku“ se nově uvádí mezi kardiovaskulárními rizikovými faktory i „rizikové faktory behaviorální“. Jde jmenovitě o „negativní emoce, depresi, zlost a hostilitu“, příznaky, které „dokáže lékař zjistit pomocí jednoduchého souboru otázek“.⁽⁸⁾

Co je příčinou zvýšeného rizika kardiovaskulárních komplikací při komorbiditě depresivní nebo úzkostné poruchy a kardiovaskulárního onemocnění?

Při depresivní nebo úzkostné poruše nebo psychickým stresem se zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod čtyřmi patogenetickými mechanismy:

1. *Aktivuje se osa hypotalamo-pituitárně – adrenální (HPA) a imunitní systém.* Stoupá koncentrace kortisolu a ukazatelů zánětu v krvi (interleukin IL-1 a IL-6). Zvyšuje se riziko zánětu cévní stěny, a tím i tvorby trombů.^(9–11)

2. *Mění se rovnováha neurovegetativní aktivity srdce* ve prospěch převahy sympatiku a renin-angiotenzin-aldosteronového systému. V krvi je vyšší koncentrace noradrenalinu, stoupá klidová srdeční frekvence a klesá variabilita intervalů R-R elektrokardiogramu. Mortalita pacientů po prodělaném infarktu

tu myokardu se zvyšuje v důsledku neurovegetativní nerovnováhy.^(12,13)

3. *Zvyšuje se zpětná resorpce serotoninu serotoninovým transportérem.* Serotoninový transportér je uložen v membráně krevních elementů (trombocyty, lymfocyty, leukocyty) a na membránách synapsí mozkových neuronů. Jeho úlohou je přenos serotoninu z okolí do nitra buňky. Při zvýšené aktivitě serotoninového transportéru se trombocyt přeplní serotoninem a dojde k jeho „aktivaci“. Aktivované trombocyty naváží na sebe nejprve kolagen a trombin. Potom se shlukují (agregují) na místech s poškozeným povrchem tepny a secernují interleukiny, intracelulární adhezivní molekuly (sICAM) a betatromboglobulin. Proto při zvýšené aktivitě serotoninového transportéru významně stoupá riziko tvorby trombů na aterosklerotických plátech.^(14,15)

4. *Uplatňuje se polymorfismus genu serotoninového transportéru (5-HTTLPR) v jeho promotorové části (SLC6A4).* Existují dvě varianty (alely) promotorové části genu. Alela krátká „S“ (short) a dlouhá „L“ (long). Alely se od sebe liší nejen délkou „raménka“, ale především funkcí. Serotoninový transportér 5-HTT s alelou L resorbuje zpětně dvojnásobek serotoninu než transportér s alelou S. Podle přítomnosti alel v genu 5-HTTLPR se běžná populace rozděluje na osoby s genotypem homozygotním „SS“ nebo „LL“ a na osoby heterozygotní s genotypem „SL“. Vliv genotypů SS, LL a SL k výši kardiovaskulárního rizika potvrdily tři klinické studie. Výsledky první menší klinické studie prokázaly, že osoby starší než 60 let mají, ve srovnání s věkovou kategorií do 55 let věku, vyšší výskyt genotypu SS a současně nižší riziko prvního infarktu myokardu. Autoři vysvětlili rozdíl tím, že osoby s genotypem SS mají serotoninový transportér, který resorbuje zpětně méně serotoninu, a tím brání aktivaci trombocytů. Vznikla představa, že alela S má kardioprotektivní účinky.⁽¹⁶⁾ Následovala velká klinická studie ECTIM (Etude Cas-Témoins de l'Infarctus du Myocarde), zahrnující 670 pacientů po prodělaném infarktu myokardu, vybraných podle kategorie I studie MONICA a 688 osob kontrolních. Účastníci studie byli geneticky vyšetřeni. Ukázalo se, že osoby po prodělaném infarktu myokardu mají ve vyšším procentu případů (35 %) genotyp LL než osoby ve skupině kontrolní (28 %). Odds ratio pro výskyt infarktu myokardu u genotypu LL ve srovnání s kombinovaným genotypem LS a SS bylo 1,4 ($p = 0,0047$). Autoři dospěli k závěru, že genotyp LL serotoninového transportéru je spojen s vyšším rizikem infarktu myokardu.⁽¹⁷⁾ Nový pohled přinesla japonská studie OACIS (Osaka Acute Coronary Insuficience Study), zahrnující 2 509 geneticky typizovaných osob po prodělaném infarktu myokardu. Pacienti byli sledováni kardiologicky a současně se u nich hodnotily příznaky deprese podle Zugovy sebehodnotící stupnice. Výsledek studie byl ovlivněn skutečností, že 97 % pacientů bylo léčeno antiagregancii a vliv genotypu LL na aktivaci trombocytů byl proto potlačen. Projevilo se to tím, že k novým kardiovaskulárním příhodám došlo u genotypu SS v 31 % případů a u genotypu LL ve 22 % případů. Autoři vysvětlují výsledek tím, že u genotypu SS stoupá riziko dalších kardio-

vaskulárních komplikací vlivem vlastních depresivních symptomů *per se*. Skutečnost, že genotyp SS zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací, navzdory snížené reabsorpci serotoninu, se považuje za „paradox“, který zatím zůstává nevysvětlen.⁽¹⁸⁾ Nicméně skutečnost, že alela S je spojena s vyšším výskytem anorexie⁽¹⁹⁾ a s obtížnějším průběhem léčby deprese⁽²⁰⁾ naznačuje, že alela S zasahuje do kardiovaskulárních komplikací jiným mechanismem než alela L, snad zásahem do neurovegetativní regulace krevního oběhu (výše uvedené body 1 a 2).

Shrnutí

Uvedené výsledky ukazují na mimořádnou důležitost genetického vyšetření nemocných zařazovaných do klinických studií. Pokud jde o současnou klinickou praxi, musíme u osob s vyšším kardiovaskulárním rizikem blokovat vhodnou, kardiologicky orientovanou farmakoterapií vliv geneticky podmíněných patogenních mechanismů (trombogeneze, polymorfismus adrenergických receptorů β_1 a β_2 a dalších). Současně musíme tlumit antidepresivní příznaky deprese již při nízkých hodnotách (skóre stanoveného podle Zungovy sebehodnotící stupnice ZSDS a ZSAS /Zung Self-rating Depression/Anxiety Scale) a zabránit, aby těžká depresivní porucha zvyšovala kardiovaskulární riziko. Tyto zásady chceme uplatnit prakticky v projektu PrevenPar.

Léčba depresivně/úzkostné poruchy inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Specifickými inhibitory serotoninového transportéru jsou antidepresiva SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors). Inhibicí serotoninového transportéru zvyšují koncentraci serotoninu ve šterbinách mozkových synapsí, zrychlují přenos podráždění v mozku, a tím léčí příznaky depresivní nebo úzkostné poruchy. Antidepresiva SSRI inhibují serotoninové transportéry krevních elementů, brání jejich aktivaci a tím i rozvoji imunitních reakcí. Antidepresiva SSRI inhibují zvýšenou aktivitu osy HPA a normalizují neurovegetativní aktivaci srdce. Zdálo by se, že antidepresiva SSRI, díky svému komplexnímu účinku, potlačí významným způsobem riziko zvýšených kardiovaskulárních komplikací při depresivní nebo úzkostné poruše. Výsledky velkých klinických studií ale nejsou zdaleka tak jednoznačné, jak by se dalo soudit z analýzy etiopatogenetických mechanismů depresivní nebo úzkostné poruchy.

Výsledky klinických studií léčby deprese-úzkosti při zvýšeném riziku těžkých kardiovaskulárních komplikací

V současné době jsou k dispozici výsledky dvou velkých klinických studií. Ve studii SADHART snížilo antidepresivum sertralin nemocným po prodělaném infarktu myokardu s depresí jen nevýznamně počet závažných kardiovaskulárních komplikací.⁽²¹⁾ Do studie ENRICHED byli zařazeni pacienti po prodělaném infarktu myokardu s depresí, kteří byli rozděleni do tří skupin podle způsobu léčby.⁽²²⁾ Po 29 měsících léčby bylo, ve srovnání se skupinou s antidepresivem neléčenou (HR = 1,0), riziko úmrtí a reinfarktu myokardu nejmenší ve skupině léčené antidepresivem SSRI (HR = 0,57). Větší riziko úmrtí a reinfarktu bylo

u skupiny léčené jinými typy antidepresiv (HR = 0,72). Rozdíl mezi skupinami sice nedosáhl statistické významnosti, ale trend poklesu komplikací ve prospěch antidepresiv SSRI byl patrný. Podle vlastního hodnocení autorů „mohou antidepresiva SSRI snížit u depresivních pacientů s akutním infarktem myokardu kardiovaskulární morbiditu a mortalitu“. Léčba deprese, zaměřená na schopnost antidepresiv vázat se na serotoninový transportér, byla předmětem třetí studie, do které byli zařazeni pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem.⁽¹⁷⁾ Její výsledky se staly podnětem k projektu PrevenPar.

PROJEKT PrevenPar

Základ projektu

Na rozdíl od dvou citovaných studií jsme se rozhodli ověřit projektem PrevenPar účinek antidepresiva SSRI v běžné klinické praxi. Projekt si klade za cíl hodnotit účinek *paroxetinu* u osob s vysokým rizikem s komorbiditou kardiovaskulárního onemocnění a depresivními nebo úzkostnými poruchami. Proč byla pro projekt PrevenPar vybrána k léčbě depresivních nebo úzkostných poruch monoterapie paroxetinem?

Paroxetin je lékem „první volby“ nejen pro terapii deprese, ale je navíc indikován také k léčbě úzkostných poruch, které připadají v úvahu u pacientů s ICHS. Jde o léčbu generalizovaně úzkostné poruchy, panické poruchy a léčbu smíšené depresivní nebo úzkostné poruchy. Paroxetin tlumí při psychickém stresu *aktivaci osy HPA*⁽²³⁾ a u nemocných s panickou poruchou snižuje *četnost panických ataků*.^(24,25) Proto očekáváme, že paroxetin potlačí stresovou reakci nejen při chronické ICHS, ale že by také mohl snížit četnost panických atak v nejčasnější fázi začínajícího infarktu myokardu – před příchodem lékaře.

Dalším důvodem pro volbu paroxetinu byla skutečnost, že má, ve srovnání s jinými antidepresivy, *největší schopnost inhibovat serotoninový transportér, a tím i aktivaci trombocytů*.⁽²⁶⁾ Schopnost antidepresiv SSRI navázat se na serotoninový transportér označujeme jako „afinitu“ látky k transportéru a vyjadřujeme ji hodnotou konstanty K_i v nanomolech. Nízká hodnota konstanty svědčí o vysoké afinitě látky k serotoninovému transportéru a její vysoké schopnosti inhibovat transportér. K jeho inhibici stačí již nízká koncentrace antidepresiva v mediu. Paroxetin má ze všech antidepresiv největší afinitu k serotoninovému transportéru a byl proto v izotopem značené formě zaveden jako etalon pro hodnocení aktivity serotoninového transportéru. Rozsáhlá klinická studie prokázala vliv afinity antidepresiva k serotoninovému transportéru na vznik infarktu myokardu u vysoce rizikových osob. Byli do ní zařazeni pacienti se zjevnými i latentními příznaky ICHS, jež trpí depresí.⁽²⁷⁾ Nejmenší riziko infarktu myokardu bylo při léčbě paroxetinem (odds ratio 0,4, K_i = 0,13), vyšší riziko bylo u pacientů léčených sertralinem (odds ratio 0,6, K_i = 0,29) a fluoxetinem (odds ratio = 0,7, K_i = 0,81). Tricyklická a atypická antidepresiva naproti tomu riziko infarktu nesnížila. Lze proto očekávat, že vysoká afinita serotoninu k serotoninovému transportéru se projeví i ve výsledcích projektu PrevenPar.

Paroxetin nezasahuje nepříznivě do rovnováhy sympatické/vagové aktivity srdce. Antidepresivum může

nejen snížit, ale naopak i zvýšit převahu sympatické aktivace srdce při ischemické chorobě srdeční, a tím zvýšit četnost kardiovaskulárních komplikací. Proto byla ještě nedávno léčba antidepresiv u kardiovaskulárních chorob kontraindikována. Platí to především pro antidepresiva nortriptylin a bupropion.⁽²⁸⁾ Obě antidepresiva mají vagolytický účinek, který se projevuje zvýšením srdeční frekvence a poklesem variability intervalů R-R elektrokardiogramu. Naopak *paroxetin má znatelný „kardioprotektivní účinek“*.⁽²⁹⁾ Z komplexního přehledu nežádoucích účinků antidepresiv u pacientů s komorbiditou srdečního onemocnění a deprese vyplývá, že bez vedlejších účinků jsou jen tři antidepresiva SSRI: paroxetin, fluvoxamin a sertralin. Kontraindikována jsou antidepresiva tricyklická a tetracyklická. Z „nových“ antidepresiv pak venlafaxin, mirtazapin a raboxetin.⁽³⁰⁾ Použití paroxetinu v projektu PrevenPar je proto z hlediska účinnosti a neškodnosti plně indikováno.

Uspořádání projektu PrevenPar

Do projektu PrevenPar je zapojen větší počet praktických lékařů, kardiologů, ale i psychiatrů v celé ČR. Byli do něj zařazeni pacienti s prokázanou ICHS po prodělaném infarktu myokardu, pacienti s vysokým desetiletým rizikem podle systému SCORE a také pacienti s významně zvýšenými hodnotami rizikových faktorů (hypertenze, hyperlipoproteinemie, chronické selhání srdce, diabetes mellitus). Další podmínkou pro zařazení pacienta do projektu je pozitivní nález deprese nebo úzkosti podle Zungovy sebehodnoticí stupnice ZSDS/ZSAS a také podle dalších diagnostických kritérií. Zařazení pacienti budou léčeni kardiologicky včetně farmakoterapie podle současných doporučení České kardiologické společnosti, mimo jiné betablokátory, ACE-inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretiky, statiny, fibráty, nitráty, ASA a v případě potřeby antidiabetiky a inzulinem). K léčbě psychiatrické bude indikován paroxetin (například preparát remood).

Při zařazení pacienta do projektu vyplní lékaři vstupní formulář, zachycující aktuální kardiologický a psychiatrický stav pacienta a dále celkový stav pacienta rok před zařazením do projektu. Průběh a výsledky kardiologické léčby a ordinované léky zaznamenává ošetřující lékař průběžně. Výsledek léčby paroxetinem zhodnotí lékař za jeden měsíc, za tři měsíce, za šest měsíců a za jeden rok. V případě, že dojde ke kardiovaskulární příhodě s nutností hospitalizace (infarkt myokardu, angina pectoris, těžké poruchy srdečního rytmu a iktus), vyplní ošetřující lékař podrobnou zprávu o kardiovaskulární příhodě.

Cíle projektu

Primárním výstupem je úspěšnost léčby depresivní nebo úzkostné poruchy paroxetinem. U pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem půjde o pokles hodnoty příznaků skóre a úzkosti odečteného z výsledku vyšetření podle sebehodnotících stupnic ZSDS/ZSAS, zlepšení globálního klinického dojmu GCI (Global Clinical Impression) a také o hodnocení poklesu četnosti relapsů a remisí deprese-úzkosti.

Sekundárním výstupem je úspěšnost/neúspěšnost léčby kardiologické a její korelace s úspěšností/neúspěšností léčby psychiatrické.

Třetím výstupem je četnost a charakter závažných kardiovaskulárních komplikací, ke kterým došlo v průběhu léčby s přihlédnutím k výsledkům podle sekundárního výstupu.

Postup hodnocení výsledků

Hodnocení výsledků a jejich konečné zpracování proběhne v koordinačním centru projektu, do kterého již poslali ošetřující lékaři vyplněné dotazníky. V současné době (únor 2007) již probíhá třídění a hodnocení vstupních dotazníků. Při konečném hodnocení budou pacienti rozděleni do dvou skupin na pacienty úspěšně léčené kardiologicky a psychiatricky a na pacienty s neúspěšnou léčbou kardiologickou nebo psychiatrickou. U každé z těchto skupin stanovíme riziko těžké kardiovaskulární komplikace a porovnáme je s rizikem v celém souboru nemocných. U kardiovaskulárních komplikací, vedoucích k hospitalizaci, vyhodnotíme *individuálně* celkový průběh léčby pacienta po jeho zařazení do projektu a stav bezprostředně před komplikací.

ZÁVĚR

Při plánování projektu PrevenPar jsme vycházeli z předpokladu, že nelze hodnotit léčebný úspěch antidepresiva jen podle poklesu četnosti závažných kardiovaskulárních komplikací, bez podrobné znalosti úspěšnosti-neúspěšnosti farmakoterapie kardiologické. Projekt PrevenPar proto bude ve finále dvouletou sondou do komplexní léčby pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a s depresivní nebo úzkostnou poruchou. Získáme přehled o stavu pacientů zařazených do studie, o úspěšnosti/neúspěšnosti léčby kardiologické nebo psychiatrické a jejich vzájemné interakci. Cenným poznatkem bude také přehled použité farmakoterapie kardiologické a její vztah k monoterapii paroxetinem. Konečným výsledkem projektu PrevenPar by měl být důkaz, že ke snížení závažných kardiovaskulárních komplikací s nutností hospitalizace vede optimální léčba kardiologická, doporučená Českou kardiologickou společností a doplněná o léčbu účinným a neškodným antidepresivem.⁽³¹⁾ Názor obdobný našemu, „že zlepšení všeobecné péče o pacienta po infarktu myokardu, spolu s lepší diagnostikou a léčbou deprese, mohou snížit vliv deprese jako rizikového faktoru na prognózu pacientů“, byl nedávno publikován v zahraniční literatuře.⁽⁴⁾ Projekt PrevenPar by měl tento předpoklad potvrdit a doplnit o nové zkušenosti z terénní praxe.

Poděkování: Koordinátoři projektu PrevenPar děkují garantu psychiatrické části projektu MUDr. Radkinu Honzákoví, CSc., za její přípravu. Dále děkují všem lékařům zapojeným do projektu za pečlivé sledování zařazených pacientů, které je základním předpokladem úspěchu projektu. Autoři projektu v neposlední řadě děkují společnosti Richter Gedeon za organizační zabezpečení projektu.

LITERATURA

1. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial

- infarction in 11 119 cases and 13 684 controls from 52 countries (the INTERHEART study): Case control study. *Lancet* 2004;364:953–62.
2. Empana JP, Jouven X, Lemaitre RN, et al. Clinical depression and risk of out-of-hospital arrest. *Arch Intern Med* 2006;166:195–200.
 3. Lespérance F, Frasere-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1049–53.
 4. Spijkerman TA, van den Brink RHS, May JF, et al. Decreased impact of postmyocardial infarction on cardiac prognosis. *J Psychosom Res* 2006;61:493–99.
 5. Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, et al. Depression as risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 2003;362:604–9.
 6. Strik JJMH, Dennolet J, Lousberg R, Honig A. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1801–7.
 7. Frazere-Smith N, Lespérance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005;67:S19–S25.
 8. Cífková R, Býma S, Češka R, a spol. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společná doporučení českých odborných společností. *Vnitř Lék* 2005;51:1021–36.
 9. Posener JA, De Battista Ch, Veldhuis JD, Province MA, Williams GH, Schatzberg AF. Process irregularity of cortisol and adrenocorticotropin secretion in men with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrin* 2004;29:1129–37.
 10. Otte Ch, Marmar ChR, Pipkin SS, Moos R, Browner WS, Whooley MA. Depression and 24-hour urinary cortisol in medical outpatients with coronary heart disease: The Heart and Soul Study. *Biol Psychiatry* 2004;56:241–7.
 11. Lespérance F, Frazere-Smith N, Thérioux P, Irwin M. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukine-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry* 2004;161:271–7.
 12. Otte Ch, Neylan TC, Pipkin SS, Browner WS, Whooley MA. Depressive symptoms and 24-hour urinary norepinephrine excretion levels in patients with coronary disease: Findings from the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry* 2005;2139–45.
 13. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, et al. Low heart rate variability and effect of depression on postmyocardial infarction mortality. *Arch Intern Med* 2005;165:1486–91.
 14. Bruce EC, Musselman DL. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease. *Psychosom Med* 2005;67:S34–S36.
 15. Tsao Ch-W, Lin Y-S, Chen Ch-Ch, Bai Ch-H, et al. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:899–905.
 16. Coto E, Reguero JR, Alvarez V, et al. 5-Hydroxytryptamine 5-HT_{2A} receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphism in acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:241–5.
 17. Fumeron F, Betoulle D, Nicaud V, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:2943–5.
 18. Nakatani D, Sato H, Sakata Y, et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;150:652–8.
 19. Fumeron F, Betoulle D, Aubert R, et al. Association of a functional 5-HT transporter gene polymorphism with anorexia nerviosa and food intake. *Mol Psychiatry* 2001;6:1–916.
 20. Murphy GM, Hollander SB, Rodrigues HE, et al. Effect of serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1163–9.
 21. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline antidepressant medication heart attack randomized trial (SADHART). *Am Heart J* 1999;137:1110–7.
 22. Taylor BC, Youngblood ME, Catellier D, et al. Effect of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:792–8.
 23. Vermeten E, Vythilingam M, Schmahl Ch, et al. Alterations in stress reactivity after long-term treatment with paroxetine in women with posttraumatic stress disorders. *Ann NY Acad Sci* 2006;1071:184–202.
 24. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, et al. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:250–8.
 25. Sheenan DV, Burnham DB, Iyengar MK, Perera P. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:34–40.
 26. Pollock BG, Fouzia L-T, Wagner W. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:137–40.
 27. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:32–6.
 28. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system and coronary disease. *Psychosom Med* 2005;67:S29–S33.
 29. Yeragani VK, Pesce V, Jayaraman A, Roose S. Major depression with ischemic heart disease: Effects of paroxetine and nortriptyline on long-term heart rate variability measures. *Biol Psychiatry* 2002;52:418–29.
 30. Alvarez W, Pickworth KK. Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: A review of literature. *Pharmacotherapy* 2003;23:754–71.
 31. Vrána M, Honzák R. Lze snížit kardiovaskulární riziko při ischemické chorobě srdeční léčbou deprese? *Farmakoterapie* 2006;3:318–22.

Došlo do redakce 18. 1. 2007

Přijato po úpravách 22. 2. 2007