Léčba depresivní a úzkostné poruchy při ischemické chorobě srdeční

Milan Vrána, Radkin Honzák*

*Psychiatrická katedra IPVZ, Praha, Česká republika

Vrána M, Honzák R* (*Psychiatrická katedra IPVZ, Praha, Česká republika). **Léčba depresivní a úzkostné poruchy při ischemické chorobě srdeční.** *Cor Vasa* 2008;50(7-8):338–342.

Depresivní nebo úzkostná porucha (deprese/úzkost) zvyšuje při ischemické chorobě srdeční (ICHS) trombogenezi, aterogenezi a arytmiogenezi. Eliminace deprese/úzkosti jako rizikového faktoru se proto stala novým cílem antidepressivní léčby při ICHS. Patogeneticky zaměřené laboratorní a klinické studie prokázaly, že antidepressiva inhibující zpětnou resorpci serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors [SSRI]) – paroxetin a sertralin – snižují po prodělaném infarktu myokardu a při stabilizování ICHS riziko trombogeneze, aterogeneze a arytmiogeneze. Léčba antidepressivem (paroxetin, sertralin, fluoxetin) snížila také kardiovaskulární morbiditu a mortalitu ve dvou klinických studiích, do kterých byli zařazeni pacienti po prodělaném infarktu myokardu. Nizozemská studie MIND-IT, orientovaná na pacienty po prodělaném infarktu myokardu léčené mirtazapinem, a česká studie PrevenPar zahrnující neselektované pacienty s ICHS léčené v ordinacích praktických lékařů paroxetinem, shodně prokázaly, že u těch nemocných, u nichž přetrvávají po šesti měsících příznaky těžké a středně těžké deprese (non-responderi) dochází v dalším průběhu sledování ke zvýšené četnosti závažných kardiovaskulárních komplikací. Riziko komplikací klesá s ústupem psychiatrických příznaků. Ve studii PrevenPar eliminovala do jednoho roku léčba paroxetinem u pacientů příznaky těžké a středně těžké deprese a zlepšila kvalitu jejich života.

Klíčová slova: Ischemická choroba srdeční – Depresivní nebo úzkostná porucha – Úspěšnost/neúspěšnost léčby antidepressivy – Pozdní kardiovaskulární komplikace – Studie MIND-IT – Projekt PrevenPar

Vrána M, Honzák R* (*Chair of Psychiatry, Postgraduate Medical School, Prague, Czech Republic). **Management of depression or anxiety disorder in coronary heart disease.** *Cor Vasa* 2008;50(7-8):338–342.

Depression or anxiety disorder (depression/anxiety) in coronary heart disease (CHD) promotes thrombogenesis, atherogenesis, and arrhythmogenesis. Elimination of depression/anxiety as a risk factor has therefore become a new target of antidepressant therapy in CHD. Pathogenesis-oriented laboratory and clinical trials have shown that the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) paroxetine and sertraline after a previous myocardial infarction and upon CHD compensation reduces the risk for thrombogenesis, atherogenesis, and arrhythmogenesis. Treatment with an antidepressant (paroxetine, sertraline, fluoxetine) likewise reduced cardiovascular morbidity and mortality in two clinical trials including myocardial infarction survivors. The Dutch MIND-IT trial focusing on patients after a myocardial infarction treated with mirtazapine, and the Czech PrevenPar trial enrolling unselected CHD patients, treated by general practitioners with paroxetine, have consistently shown that patients with symptoms of severe and moderate depression persisting at 6 months (non-responders) show an increased incidence of serious cardiovascular complications during follow-up. The risk of complications declines as psychiatric symptoms resolve. In the PrevenPar trial, treatment with paroxetine eliminated symptoms of severe and moderate depression and improved the quality of life of patients within a year.

Key words: Coronary heart disease – Depression or anxiety disorder – Success rate/failure of antidepressant therapy – Late cardiovascular complications – MIND-IT trial – PrevenPar trial

Adresa: MUDr. Milan Vrána, DrSc., Hrusická 2 515, 141 00 Praha 4, Česká republika, e-mail: milan.vrana@centrum.cz

ÚVOD

Depresivní a úzkostná porucha zvyšuje kardiovaskulární riziko při ischemické chorobě srdeční (ICHS). Autoři rozsáhlé metaanalýzy, jež zahrnuje výsledky 64 klinických studií, dospěli k závěru, že *depresivní porucha (deprese) je dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem.*⁽¹⁾ Po roce 2005 byly publikovány další studie, které potvrzují závěr citované metaanalýzy a současně upřesňují rizikovost depresivní a úzkostné poruchy (deprese/úzkost) při stabilizované ICHS a při infarktu myokardu. Při stabilizované ICHS zvy-

šují deprese a úzkost úměrně tíží klinických příznaků – riziko kardiovaskulární mortality, srdeční zástavy, nefatálního infarktu myokardu a život ohrožujících arytmí. Při současných příznacích deprese a úzkosti riziko komplikací stoupá.^(2,3) Po akutním infarktu myokardu zvyšuje deprese/úzkost během hospitalizace a časně po propuštění z nemocniční léčby riziko kardiovaskulárních komplikací v šestém a dvanáctém měsíci. Jak časný, tak pozdní nástup deprese/úzkosti do pěti let po koronární příhodě zvyšuje dlouhodobou kardiovaskulární mortalitu. Podle výsledků citovaných studií by měl být pacient po prodělaném

infarktu průběžně sledován psychiatricky.⁽⁴⁻⁶⁾ Důkazy, že deprese/úzkost je kardiovaskulárním rizikovým faktorem, jsou přesvědčivé a neopominutelné. Chybí ale jasná odpověď na otázku, zda a do jaké míry může léčba deprese/úzkosti antidepresivem při ICHS snížit kardiovaskulární riziko.

Depresivní a úzkostná porucha zasahují poměrně hluboko do neurohumorálních mechanismů, které rozhodují o výši kardiovaskulárního rizika. Při narušení vazby mezi mozkovou kůrou a podkorovými strukturami se aktivuje osa hypotalamus – hypofýza – nadledvina a v plazmě se zvýší koncentrace kortisolu.⁽⁷⁾ Kortisol přeplní prostřednictvím serotoninového transportéru trombocyty serotoninem, trombocyty se aktivují, agregují a secernují prokoagulační faktor β -tromboglobulin (β TG) a destičkový faktor 4 (PDF-4). Zvýší se riziko *trombogeneze*.⁽⁸⁾ Při narušené funkci mozku se aktivuje také sympatoadrenergní systém. Zvýší se koncentrace katecholaminů v plazmě a noradrenalinu v nervových zakončeních v srdci. Převaha sympatické tonizace srdce nad tonizací vagovou snižuje variabilitu srdeční frekvence a elektrickou stabilitu srdečních komor. Zvýší se riziko *arytmogeneze*.⁽⁹⁾ Vysoká koncentrace katecholaminů v plazmě vede k uvolňování prozánětlivých cytokinů IL-6 a IL 1 z monocytů. Prozánětlivé cytokiny poškodí cévní endotel a zvýší riziko *aterogeneze*.^(10,11)

Pokud je deprese/úzkost skutečně významným rizikovým faktorem ICHS, pak léčba deprese/úzkosti vhodným *antidepresivem* by měla potlačit uvedené patogenetické mechanismy a snížit kardiovaskulární riziko.

LÉČBA DEPRESE/ÚZKOSTI ANTIDEPRESIVY PŘI ICHS

Snížení rizika arytmogeneze

Pacienti s ICHS mají sníženou variabilitu srdeční frekvence (VSF) a její pokles se zvětšuje při komorbiditě s depresí/úzkostí.⁽¹²⁾ Klinické studie prokázaly, že sertralin a paroxetin, antidepresiva inhibující selektivně zpětnou resorpci serotoninu (skupina antidepresiv SSRI), normalizují po prodělaném akutním infarktu myokardu patologicky sníženou variabilitu srdeční frekvence (VSF). K normalizaci VSF a ke snížení rizika arytmogeneze dojde za 16 až 22 týdnů po začátku léčby antidepresivem.^(13,14)

Snížení rizika trombogeneze a aterogeneze

U depresivních nemocných s ICHS snížila šestitýdenní léčba paroxetinem a nortriptylinem signifikantně

koncentraci β -tromboglobulinu a destičkového faktoru PDF-4 v plazmě.⁽¹⁵⁾ U obdobné skupiny pacientů zařazených do studie SADHART snížila léčba sertralinem koncentraci β -tromboglobulinu a proinflamatorního faktoru E – selektinu v plazmě.⁽¹⁶⁾ Při léčbě sertralinem došlo u depresivních pacientů k většímu potlačení aktivace trombocytů, a tím i trombogeneze než po podání kyseliny acetylsalicylové nebo clopidogrelu.⁽¹⁷⁾

Prevence závažných kardiovaskulárních komplikací

V současné době jsou ve světové literatuře k dispozici tři klinické studie zaměřené na prevenci závažných kardiovaskulárních komplikací při léčbě antidepresiv. Do studií byli zařazeni pacienti s depresí po prodělaném infarktu myokardu. Jejich standardní kardiologická léčba byla doplněna o léčbu antidepresivem.

Výsledky první studie ukázaly, že po prodělaném prvním infarktu myokardu dojde během tří let k většímu poklesu rizika reinfarktu u skupiny léčené antidepresivem SSRI paroxetinem, sertralinem fluoxetinem (OR [Odds Ratio] = 0,59, $p = 0,02$) než u skupiny, která nebyla léčena antidepresivem. U skupiny pacientů léčených tricyklickými a atypickými antidepresivy se naopak riziko reinfarktu zvýšilo (OR = 1,63). Autoři upozorňují, že riziko reinfarktu se snížilo nejvíce při léčbě paroxetinem, který je nejsilnějším inhibitorem serotoninového transportéru.⁽¹⁸⁾

Druhá studie přináší *ex post* analýzu výsledků studie ENRICHED. Ve skupině léčené antidepresivem ze skupiny SSRI (převážně sertralin) došlo k reinfarktu nebo k úmrtí v 19,6% případů (HR [hazard ratio] 0,57). Ve skupině kontrolní, antidepresivem neléčené, bylo reinfarktů a úmrtí více – 26% (HR 1,0). Antidepresiva „jiné skupiny“ než SSRI počty úmrtí a reinfarktů ve srovnání s kontrolní skupinou významněji nesnížila (25,5% případů, HR 0,72). Autoři studie dospěli k závěru, že léčba pacientů po akutním infarktu myokardu antidepresivem ze skupiny SSRI může snížit kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.⁽¹⁹⁾

Do třetí studie (MIND-IT) zařadili její autoři pacienty po prodělaném akutním infarktu myokardu s poinfarktovou depresí. Léčbu deprese antidepresivem zahajovali mirtazapinem nejdříve za tři měsíce po proběhlém infarktu myokardu. Během léčby sledovali autoři úspěšnost léčby deprese podle ústupu jejích příznaků. Nemocné, u kterých se za 24 týdnů nesnížilo skóre deprese podle Beckova inventáře (BDI) o 50%, nebo nekleslo na hodnotu 10 a nižší, označili jako „non-responder“. Non-responderů bylo více (61%)

Poznámka

Antidepresiva inhibující zpětnou resorpci serotoninu – sertralin a paroxetin – prokázala, že jimi lze blokovat patogenetické mechanismy zvyšující riziko arytmogeneze, aterogeneze a trombogeneze při depresi/úzkosti. Jejich účinek ale nastupoval podle citovaných studií až po delším časovém odstupu od 6 do 16 týdnů. Zpětnou resorpci serotoninu inhibující antidepresiva (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – SSRI) upravuje v první řadě snížený obsah serotoninu v synaptických štěrbinách mozkových neuronů a zlepšuje přenos podráždění v mozku. Klinické příznaky deprese/úzkosti jsou podle „neuroplastické teorie“ spojeny s potlačením obnovy mozkové tkáně („neurogeneze“) v hippocampu a v prefrontálním kortexu.⁽⁷⁾ Příčinou je snížená produkce mozkového neurotrofického faktoru BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor). Antidepresivum zvýší produkci faktoru BDNF a nastartuje neurogenezi, která obnoví poškozené struktury mozku. Postup obnovy tkáně je pomalý a proto příznaky deprese/úzkosti ustupují v dlouhém časovém horizontu. Teorie „neuroplasticity“ také vysvětluje, proč trvá při léčbě antidepresivem ústup arytmogeneze, trombogeneze a aterogeneze týdny až měsíce. V klinické praxi proto musíme počítat se zásadním rozdílem v rychlosti účinku antidepresiv a léků používaných v kardiologii k potlačení arytmogeneze (betablokátory), trombogeneze (antiagregancia) a aterogeneze (hypolipidemika).

než responderů (39%). U „non-responderů“ došlo k úmrtí nebo k rehospitalizaci z kardiovaskulárních příčin ve 25% případů, zatímco u „responderů“ jen v 7,1% případů (HR = 4,89). Autoři zdůrazňují, že nedostatečná odpověď na léčbu deprese po šesti měsících od jejího zahájení může být později spojena se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních příhod.⁽²⁰⁾

Výsledky prvních dvou studií naznačily, že antidepresiva ze skupiny SSRI mohou snížit u nemocných po prodělaném infarktu myokardu četnost kardiovaskulárních komplikací. Studie MIND-IT prokázala, že četnost kardiovaskulárních komplikací je nižší u těch pacientů, u kterých vymizely po šestiměsíční léčbě příznaky středně těžké a těžké deprese.

Náš příspěvek – Projekt PrevenPar

Do citovaných klinických studií byli zařazeni pouze vybraní pacienti po prodělaném infarktu myokardu. Z účasti byli vyřazeni pacienti nevyhovující zadaným vstupním kritériím. V prvních dvou citovaných studiích nebyly navíc uvedeny výsledky *psychiatrické* léčby pacienta.

Proto jsme se rozhodli, že založíme klinickou studii, do které zařadíme neselektované pacienty, se kterými se setkává praktický lékař a které musí léčit ve své ordinaci. Další podmínkou pro zadání studie bylo průběžné psychiatrické hodnocení stavu pacientů současně se sledováním kardiovaskulární morbidity a mortality. Zvolili jsme léčbu jen jedním antidepresivem ze skupiny SSRI – paroxetinem s ohledem na jeho vysokou afinitu k serotoninovému transportéru. Studii jsme označili pracovním názvem Projekt PrevenPar.⁽²¹⁾

Do projektu jsme zařadili 409 *neselektovaných* pacientů, kteří se léčili v *ordinacích praktických lékařů*, měli zvýšené kardiovaskulární riziko podle systému SCORE a příznaky deprese nebo úzkosti podle Zungovy metody doporučené Společností všeobecného lékařství České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.⁽²¹⁾ Šlo o pacienty s různým kardiovaskulárním nebo metabolickým onemocněním: infarkt myokardu (39%), stabilní angína pectoris (62%), srdeční selhání (NYHA I, II 53%), komorová tachykardie (23%), cévní mozková příhoda (20%) a diabetes mellitus (23%). Průměrný věk nemocných byl 65 let. Nemocní byli průběžně léčeni kardiologicky a metabolicky inhibitory ACE (70%), betablokátory (57%), blokátory kalciových kanálů (35%), nitráty (30%), statiny/fibráty (73%), antidiabetiky/inzulinem (23%) a kyselinou acetylsalicylovou (55%). Na začátku léčby antidepresivem trpělo středně těžkou depresí/úzkostí 45% a těžkou depresí/úzkostí 27% pacientů. Průběh léčby deprese/úzkosti jsme hodnotili za 3, 6, 9 a 12 měsíců po jejím zahájení. Denní léčebná dávka paroxetinu byla 20 mg.

V současné době máme k dispozici výsledky jednoleté léčby. Během roku došlo k šesti úmrtím (třikrát srdeční selhání, jednou náhlá srdeční smrt, dvakrát příčina nejasná). V dalších čtyřech případech se jednalo o nefatální kardiovaskulární komplikaci (dvakrát infarkt myokardu, jednou cévní mozková příhoda a jednou kompletní síňo-komorová blokáda). Ve třetím měsíci léčby antidepresivem se pronikavě snížil výskyt příznaků těžké deprese (SDS index podle Zungovy metody > 70) z výchozích 27% na 4%

a v šestém měsíci vymizeli ze souboru pacienti s těžkou depresí zcela. V šestém měsíci léčby se také snížilo procento pacientů se středně těžkými příznaky deprese – z výchozích 45% na 18% (SDS index 60–69) a ve dvanáctém měsíci pokleslo na 5%. Na začátku léčby nebyli v souboru pacienti bez příznaků deprese/úzkosti. Ve 12. měsíci jsme jich zaznamenali 65%. Psychiatrická léčba deprese/úzkosti byla úspěšná a během roku vyřadila ty formy deprese/úzkosti, které jsou považovány za významný kardiovaskulární rizikový faktor.

Nabízelo se srovnání počtu *non-responderů* v šestém měsíci léčby Projektu PrevenPar s počty *non-responderů* studie MIND-IT.⁽²⁰⁾ V Projektu PrevenPar přetrvávala středně těžká deprese u 18% *non-responderů* a vymizela u 82% responderů. Ve studii MIND-IT bylo v šestém měsíci 61% *non-responderů* a 39% responderů. Poměr *non-responderů*/responderů byl v Projektu PrevenPar 18/81, zatímco ve studii MIND-IT 61/39. Úspěšnost léčby středně těžké deprese v šestém měsíci byla u studie MIND-IT menší než u Projektu PrevenPar.

Dále jsme porovnali u obou studiích četnost výskytu pozdních kardiovaskulárních komplikací ve 12. měsíci (PrevenPar) a v 18. měsíci (MIND-IT) u *non-responderů* a responderů. V Projektu PrevenPar došlo ke kardiovaskulárním komplikacím u *non-responderů* v 7% případů a u responderů v 1,3% případů. Ve studii MIND-IT došlo ke kardiovaskulárním komplikacím u *non-responderů* ve 25% případů a jen v 7% případů u responderů. V obou studiích se vyskytlo shodně vyšší procento kardiovaskulárních komplikací u *non-responderů* než u responderů. Počty *non-responderů* a počty závažných kardiovaskulárních onemocnění jsou v Projektu PrevenPar nápadně nižší. Rozdíl si vysvětlujeme tím, že do souboru PrevenPar byli zařazeni méně riziková, chronicky nemocní pacienti než do studie MIND-IT. Nicméně srovnání obou studií ukazuje na souvislost mezi obtížností léčby deprese v šestém měsíci s vyšším rizikem kardiovaskulárních komplikací v dalších měsících.

Hledali jsme příčinu *non-response* v Projektu PrevenPar. Zjistili jsme, že na začátku léčby bylo ve skupině *non-responderů* více pacientů s příznaky těžké deprese (40%) než ve skupině responderů (23%). Ve skupině 28 pacientů *non-responderů* s těžkými příznaky deprese bylo 17 pacientů s komorbiditou kardiometabolického onemocnění (infarkt myokardu – diabetes, cévní mozková příhoda – diabetes, hypertenze – diabetes). U dvou pacientů byla komorbidita kardiovaskulární: infarkt myokardu – cévní mozková příhoda a infarkt myokardu s hypertenzí. Obtížnost léčby deprese nepochybně souvisí s obtížemi příznaků deprese/úzkosti, která je podminěna závažností kardiovaskulárního a kardiometabolického onemocnění. Zdá se, že při tom významnou roli sehrává přítomnost diabetes mellitus a různých komorbidit kardiovaskulárních.

DISKUSE

Léčba antidepresivem při komorbiditě deprese/úzkosti s ICHS snižuje kardiovaskulární riziko a potlačuje trombogenezí, arytmiogenezi a atherogenezi. Potvrzují to výsledky současných citovaných klinických studií

a vyplývá to také ze závěrů naší předchozí publikace.⁽²²⁾ Vlastní léčebný úspěch antidepresiva při ICHS si představujeme tak, že při normalizaci mozkových funkcí antidepresivem ustoupí nejen klinické příznaky deprese/úzkosti, ale současně s nimi také zvýšená aktivita „neurohumorální“, která zvyšuje trombogenezi, arytmogenezi a aterogenezi. Výsledné kardiovaskulární riziko se sníží o podíl neurohumorálních rizikových faktorů a ve hře zůstanou jen klasické rizikové faktory podle systému SCORE. Antidepresivum potlačí interakci (potenciaci?) depresí podmíněných neurohumorálních rizikových faktorů s rizikovými faktory systému SCORE. Naši úvahu podporují výsledky studie autorů de Jonge a spol.⁽²⁰⁾ a Projektu PrevenPar. V obou studiích se shodně ukázalo, že pacienti s přetrvávajícími příznaky středně těžké a těžké deprese/úzkosti (non-responderi) jsou v dalším průběhu léčby vystaveni zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku. Příznaky těžké až středně těžké deprese/úzkosti v šestém měsíci signalizují, že současně s nimi přetrvávají neurohumorální rizikové faktory zvyšující celkové kardiovaskulární riziko. Sledování závislosti mezi úspěšností psychiatrické léčby a kardiovaskulárním rizikem si proto zaslouží hlubší analýzu nejen v šestém, ale i v dalších měsících léčby. Dalším podnětem do diskuse je otázka, kdy zahájit po akutním infarktu myokardu léčbu deprese/úzkosti. Autoři dvou citovaných studií doporučují, aby léčba deprese/úzkosti začala co nejdříve – ve třetím až šestém měsíci po koronární příhodě.^(19,20) Jiní autoři začali s léčbou antidepresivy úspěšně již během hospitalizace nemocného s cílem předejít příznakům deprese/úzkosti v šestém měsíci a dalších měsících po příhodě.^(23,24) Není bez významu, že léčba antidepresivem zbaví nemocného obtěžujících příznaků deprese/úzkosti a zlepší jeho kvalitu života.⁽²⁵⁾

Co vyplývá ze závěrů citovaných klinických studií z výsledků Projektu PrevenPar pro kardiologickou praxi: vyšetřovat psychický stav pacientů s ICHS a po infarktu myokardu jednoduchou metodou podle Zunga.⁽²¹⁾ V případě nálezu středně těžké až těžké deprese (SDS index > 60) uvážit léčbu některým z antidepresiv indikovaných k použití při kardiovaskulárním onemocnění (paroxetin, sertralin, fluoxetin).⁽²⁶⁾ Účinnost léčby antidepresivem by měla být kontrolována v tříměsíčních intervalech a udržována během jednoho roku. Závažnější nežádoucí účinky během léčby by měl ošetřující kardiolog konzultovat s psychiatrem.

ZÁVĚR

Na základě výsledků zahraničních studií a našich zkušeností jsme dospěli k závěru, že prevence kardiovaskulárních komplikací vhodným antidepresivem při komorbiditě deprese/úzkosti s ICHS je prospěšná. Snížení kardiovaskulárního rizika koreluje s ústupem psychických příznaků deprese/úzkosti a nemocný léčený antidepresivem by měl být proto průběžně sledován psychiatricky. S ohledem na pomalý nástup účinku antidepresiva by se mělo začít s léčbou po akutní koronární příhodě co nejdříve, nejpozději po propuštění nemocného z nemocniční péče. Nemocný, u kterého přetrvávají v šestém měsíci po zahájení léčby antidepresivem příznaky středně těžké a těžké

deprese, je v dalším časovém průběhu ohrožen vyšší morbiditou a mortalitou. Léčba antidepresivem zlepšuje kvalitu života nemocných a jejich adherenci a compliance ke kardiologické léčbě. Diagnostika deprese/úzkosti je jednoduchá a léčba antidepresivem bezpečná. Bylo by proto žádoucí, aby se diagnostika a léčba deprese/úzkosti ověřila v našich podmínkách na větším počtu nemocných.

LITERATURA

1. Frazure-Smith N, Lépérance F. Reflection on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005;67: S19–S25.
2. Frazure-Smith N, Lépérance F. Depression and anxiety as predictor of 2-year cardiac events in patients with stable coronary disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:62–71.
3. Shibeshi WA, Young-Xu Y, Blatt ChM. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2021–7.
4. Parashar S, Rumsfeld JS, Spertus JA, et al. Time course of depression and outcome of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;166:2035–43.
5. Grunau GL, Ratner PA, Goldner EM, Sheps S. Is early – and late onset depression after acute myocardial infarction associated with long-term survival in older adults? A population-based study. *Can J Cardiol* 2006; 22:473–8.
6. Thombs BD, Ziegelstein RC, Stewart DE, et al. Usefulness of persistent symptoms of depression to predict physical health status 12 months after an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;101:15–9.
7. Maletic V, Robinson M, Oakes T, et al. Neurobiology of depression: An integrated view of key findings. *Int J Clin Pract* 2007;61:2030–40.
8. Bruce EC, Musselman DL. Depression, alteration in platelet function, and ischemic heart disease. *Psychosom Med* 2005;67:S34–S36.
9. Watkins LL, Blumenthal JA, Davidson JR, et al. Phobic anxiety, depression, and risk of ventricular arrhythmias in patient with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2006;68:651–6.
10. Lépérance F, Frazure-Smith F, Thérault P, et al. The association between major depression and levels of soluble intracellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry* 2004;161:271–7.
11. Pilipčincová A, Poledne R. Deprese a prozánětlivý stav. *Cor Vasa* 2007;49:143–6.
12. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic system, and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005;67 (Suppl 1):S29–S33.
13. McFarlane A, Kamath MV, Fallen EL, et al. Effect of sertraline on recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;142:617–23.
14. Glassman AH, Bigger JT, Gaffney M, Van Zylt LT. Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1025–31.
15. Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Pharmacol* 2000;20:137–40.
16. Musselman DL, Marzec UM, Manatunga A, et al. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:875–82.
17. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor

- sertraline after acute coronary events: the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SAD-HART). Platelet substudy. *Circulation* 2003;108:939–44.
18. 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;108:32–36.
19. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:792–8.
20. de Jonge P, Honig A, van Melle JP, et al. Nonresponse to treatment for depression following myocardial infarction: Association with subsequent cardiac events. *Am J Psychiatry* 2007;164:1371–8.
21. Vrána M. Prevence kardiovaskulárních komplikací paroxetinem u osob s ischemickou chorobou srdeční a s depresivní nebo úzkostnou poruchou. *Projekt Prevent-Par. Cor Vasa* 2007;49:147–51.
22. Vrána M, Honzák R. Lze snížit kardiovaskulární riziko při ischemické chorobě srdeční léčbou deprese? *Farmakoterapie* 2006;3:318–21.
23. Ziegelstein RC, Meuchel J, Kim TJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors use by patients with acute coronary syndromes. *Am J Med* 2007;120:525–30.
24. Kachkovskij MA, Kriukov NN. Treatment of depression in patients with myocardial infarction with tianeptine. *Kardiologia* 2006;46:21–6.
25. Gottlieb SS, Kop WJ, Thomas SA, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of controlled-release paroxetine on depression and quality of life in chronic heart failure. *Am Heart J* 2007;153:868–73.
26. Alvarez W, Pickworth KK. Safety of antidepressant drugs in the patients with cardiac disease. *Pharmacotherapy* 2003;23:754–71.
-
- Došlo do redakce 25. 3.2008*
Přijato k otištění 30. 4. 2008