

Pregledni prispevek/Review article

DEPRESIJA IN KORONARNA BOLEZEN SRCA

DEPRESSION AND CORONARY HEART DISEASE

*Blanka Kores-Plesničar,¹ Andrej Plesničar²*¹ Oddelek za psihiatrijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ob železnici 30, 2000 Maribor² Visoka šola za zdravstvo, Poljanska cesta 26 a, 1000 Ljubljana**Izvleček**

Izhodišča *Depresivni simptomi so pogosti pri bolnikih s koronarno boleznijo srca ter so povezani s povečanim srčnim tveganjem. Čeprav med depresijo in koronarno srčno boleznijo obstaja pomembna povezava, je patofiziološki mehanizem te povezave še vedno slabo poznan. Novejši dokazi kažejo, da selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina lahko izboljšajo preživetje bolnikov z depresijo po miokardnem infarktu.*

Zaključki *Prepoznavna, zgodnja diagnoza in zdravljenje te zboleznosti so morda med najpomembnejšimi dejavniki v klinični obravnavi koronarne bolezni srca.*

Ključne besede *depresija; koronarna bolezen srca; antidepressivi*

Abstract

Background *Depressive symptoms are common in coronary heart disease patients, and are associated with increased cardiac risk. Although an important relation exists between depression and coronary heart disease prognosis, the underlying pathophysiological mechanisms are poorly understood. Recent evidences suggest that selective serotonin reuptake inhibitors may improve survival after myocardial infarction in patients with depression.*

Conclusions *Recognition, early diagnosis and treatment of this comorbidity may be one of essential factors for the clinical management of coronary artery disease.*

Key words *depression; coronary artery disease; antidepressants*

Uvod

Tako depresija kot koronarna bolezen srca sta pomemben problem javnega zdravja. Življenjska prevalenca depresije je okoli 16 %, podatki pa kažejo, da incidenca še narašča.¹ Še pogostejša je subsindromalna ali podprazna depresija, ki velikokrat poteka neprepoznana. Koronarna bolezen srca še vedno ostaja vodilni vzrok smrti v industrializiranih državah in je tudi eden glavnih vzrokov prezgodnje ter trajne nezmožnosti. Sindromalna in subsindromalna depresija je pogosto komorbidno stanje pri koronarni srčni bolezni in je tesno povezana s povečanim tveganjem za srčno-žilno obolevnost in smrtnost.^{2–4}

Pogostnost depresije in srčno-žilnih dogodkov

Klinične študije so s pomočjo različnih metodoloških pristopov potrdile neodvisno povezavo med razvojem koronarne bolezni srca in stresa na delovnem mestu, povezavo s socialno osamitvijo in z drugimi oblikami kroničnega stresa, najbolj pa z depresijo, ki je zmeren do močan napovednik prihodnjih koronarnih dogodkov.^{3,5,6} V te raziskave so bili najpogostejše vključeni bolniki z akutnim koronarnim sindromom, kot je miokardni infarkt, pa tudi bolniki, pri katerih so bile opravljene srčne operacije, najpogostejše aortokoronarni obvod.

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Doc. dr. Blanka Kores-Plesničar, dr. med., Oddelek za psihiatrijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ob železnici 30, 2000 Maribor, e-mail: blanka.kores@sb-mb.si

Približno 20 % bolnikov s stabilno koronarno boleznijo srca izpolnjuje diagnostična merila za zmerno do hudo depresijo.² Depresivni simptomi so pri njih pomembno povezani z večjo obremenitvijo, večjo telesno omejitvijo, slabšo kakovostjo življenja in imajo po nekaterih podatkih celo večji vpliv na smrtnost, kot jo imata funkcija levega prekata in srčna ishemija.^{6,7}

Pri akutnih koronarnih dogodkih pa je depresija še hujši problem. Prevalenca blagih do hudih depresivnih simptomov je v prvem tednu po miokardnem infarktu med 30 % in 40 %, medtem ko je prevalenca zmerne do hude depresivne motnje med 15 % in 30 %.^{2,3} Na obolevnost in smrtnost ob miokardnem infarktu vpliva tudi depresija v anamnezi. Najobsežnejša in ena vodilnih kliničnih študij na tem področju je študija Lespérance in Frasure-Smithove, ki je ugotavljala, da imajo bolniki, ki so zadostili merilom za hudo depresivno motnjo, v 5 do 15 dnevih po sprejetju v bolnišnico zaradi akutnega miokardnega infarkta 3,5-krat večjo 6-mesečno stopnjo smrtnosti kot podobni bolniki brez depresije (po izključitvi drugih dejavnikov tveganja).⁸ Številne druge klinične študije so pokazale, da je depresija, ki sledi miokardnemu infarktu, povezana s približno trikrat večjim tveganjem smrti v času po akutnem dogodku, stopnja tveganja pa je povezana z resnostjo in izraznostjo depresije.^{2,3} Depresivni bolniki imajo v prvem letu po ozdravitvi več socialnih problemov, slabšo kvaliteto življenja, slabše sodelujejo v zdravljenju in se kasneje vrnejo na delo kot nedepresivni.²

Prav tako je depresija povezana z večjim tveganjem za ponovni infarkt. Če ima bolnik simptome depresije v prvih dveh tednih po infarktu, povečano tveganje za ponovni infarkt vztraja še naslednjih 18 mesecev.⁹ V študiji Grunaua in sodelavcev je bila depresija z zgodnjim ali poznim nastopom po miokardnem infarktu pri starejših od 66 let povezana s povečano smrtnostjo celo še osem let po miokardnem infarktu.¹⁰ Nekateri klinični študije takšne povezave niso potrdile, razlika je verjetno bolj posledica metodoloških kot pa dejanskih vzrokov.^{11,12} Rezultati velike klinične študije MIDT-IT (Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial) so pokazali, da sta stopnja in resnost depresije pomembno povezani s stopnjo disfunkcije levega prekata v obdobju 3 do 12 mesecev po miokardnem infarktu, zaradi česar mora po akutnem koronarnem dogodku ob oceni funkcije levega prekata potekati tudi ocena depresije.¹³ Prevalenca depresije pri bolnikih, ki so imeli miokardni infarkt in imajo popuščanje srca, pa je med 9 % in 40 % ter je neodvisno povezana s slabšanjem srčnega popuščanja ne glede na etiologijo.²

Tudi pri bolnikih z operacijo aortokoronarnega obkroga je depresija neodvisen napovedni dejavnik za večjo smrtnost in srčne zaplete po operaciji. Pojavlja se v 20 % do 25 %.¹⁴ Izraziti depresivni simptomi v času operacije so močan dejavnik tveganja za slab funkcionalni status po 6 mesecih po operaciji.¹⁴

Značilni simptomi depresije pri bolnikih s koronarno boleznijo srca

Glavna simptoma depresije sta depresivno razpoloženje in pomanjkanje interesa ali ugodja ob drugih depresivnih simptomih. Vendar pri depresiji bolnikov s koronarno boleznijo srca ni vedno tako. Pogosteje kot nad žalostjo ali nad depresivnim razpoloženjem se pritožujejo nad utrujenostjo in pomanjkanjem energije, večkrat so razdražljivi in anksiozni, pogostejši sta utrujenost in dolgotrajna, izjemna izčrpanost, pri mlajših pa je mnogokrat opaziti brezup in depresivni afekt.¹⁵ Pojavi se lahko zmanjšanje ali povečanje telesne mase (> 5 %), nespečnost ali pretirana spečnost, psihomotorna upočasnenost ali agitacija, občutki nevrednosti in krivde, znižano samospoštovanje, zmanjšana zmožnost koncentracije in ponavljajoče se misli o smrti. Vzroki slabe diagnostike depresije pri bolnikih s koronarno boleznijo srca so podcenjevanje vpliva depresije na njen izid, atipična slika depresije, mnenje, da je depresivno razpoloženje »normalno«, pomanjkanja časa, izogibanje socialni ožigostnosti in nepoznavanje terapevtskih možnosti. V klinični praksi je možno s samoocenjevalnimi vprašalniki za depresijo, kot sta Beckova ali Zungova lestvica depresije, narediti pomemben korak v presejanju bolnikov s koronarno boleznijo srca.

Možni mehanizmi povezave depresije in neželenih srčnih dogodkov pri bolnikih s koronarno boleznijo srca

Patofiziološki mehanizmi, ki so odgovorni za to povezavo, so slabo poznani. Najpogostejše so omenjani:

- povečana reaktivnost trombocitov,
- endotelijska disfunkcija/vazokonstrikcija,
- motena nevroendokrina regulacija,
- imunska aktivacija,
- vnetje,
- motnje srčnega ritma,
- metabolne motnje,
- slabo sodelovanje v zdravljenju,
- prekrivanje z drugimi negativnimi čustvi.

Resnost akutnega koronarnega dogodka je povezana z obsegom in stabilnostjo formiranega tromba, na kar lahko med drugim vpliva tudi trombocitna reaktivnost.^{16,17} Povečana trombocitna reaktivnost je morda eden od mehanizmov, preko katerega depresija poveča možnost neželenih dogodkov pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom.³ Številne študije so pokazale, da so pri depresivnih bolnikih prisotne spremembe v serotoninskem sistemu.^{2,3} Serotonin, ki ga izločajo trombociti, po njihovi aktivaciji inducira trombocitno agregacijo in koronarno vazokonstrikcijo, oboje preko serotoninskih receptorjev 5 HT₂. Pri depresivnih bolnikih obstaja povečana gostota trombocitnih serotoninskih receptorjev 5 HT₂, ugotavljali pa so tudi povečano trombocitno reaktivnost ter povečan odgovor trombocitnega fosfoinozitiidnega signalnega sistema na serotonin.^{15,18}

Okvara endotelija je verjetno začetni proces v razvoju ateroskleroze.¹⁹ Nekateri dokazi potrjujejo povezanost depresije s poškodbo endotelija.³ Vazodilatacijo, ki jo medira od endotelija odvisen pretok, so ocenjevali z ultrazvokom brahialne arterije in ugotovili, da je pomembno manjša pri zdravljenih depresivnih bolnikih v primerjavi z ustreznimi kontrolami.²⁰ Pri bolnikih z depresijo so ugotavljali tudi zmanjšano tvorbo trombocitnega in endotelijskega nitričnega oksida v primerjavi z zdravimi kontrolami, kar morda pojasnjuje povezavo med depresijo, trombocitno reaktivnostjo in okvaro endotelija.²¹ Razlog za zmanjšano tvorbo trombocitnega in endotelijskega nitričnega oksida še ni natančno opredeljen, v depresiji je morda povezan z moteno regulacijo osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica.²¹

V etiološki vlogi pri žilnih poškodbah koronarnih bolnikov naj bi sodelovali tudi številni biološki substrati, ki so posledica depresije. Kortizol in kateholamini so možni mediatorji v mehanizmu, ki povezuje depresijo in žilne poškodbe oz. okvaro tkiva.² Depresivno stanje je povezano z metabolizmom lipidov, kot je npr. povečana tvorba steroidov in prostih maščobnih kislin ter z zmanjšano uporabo glukoze.²² Epidemiološke študije so z mešanimi rezultati proučevale povezavo med depresijo in povišanimi vrednostmi prokoagulacijskih faktorjev.³

Vnetje ima pomembno vlogo v uveljavitvi ateroskleroze.¹⁷ V najnovejši Millerjevi študiji so bili depresivni simptomi pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi miokardnega infarkta, povezani s povečanjem ravni C-reaktivnega proteina in s patogeno obremenitvijo (citomegalovirus, Epstein-Barrov virus, herpes simpleks virus).²³ Podobne rezultate je dala tudi študija ATTICA.²⁴ Pri zdravih depresivnih ženskah so v primerjavi z nedeprativnimi kontrolami opazovali povečano izraznost interlevkina IL-8 in tumorskega nekroznega faktorja (TNF- α).²⁵ Podobno so pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem po miokardnem infarktu in z depresivnimi simptomi opazovali povišane vrednosti TNF- α in znižane vrednosti protivnetnega citokina interlevkina IL-10 v primerjavi z bolniki brez emocionalnega stresa.²⁶ Ti podatki nakazujejo, da je vnetje morda povezano s povečanim srčno-žilnim tveganjem pri depresivnih bolnikih s koronarno boleznijo srca. Vnetni citokini imajo izrazit učinek na možganski in periferni serotonininski sistem ter zaključujejo zanko med možgani in imunskim sistemom, poudarjajo dvosmerno povezavo med depresijo in imunskim stanjem pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in s koronarno boleznijo srca (depresija lahko spodbudi vnetna stanja pri bolnikih s koronarno boleznijo srca, obratno lahko vnetje pri bolnikih s koronarno boleznijo srca spodbudi depresijo).²

Zmanjšana variabilnost srčne frekvence odslikava tonus simpatikusa ali zmanjšan tonus vagusa in je neodvisni napovednik srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih z miokardnim infarktom.³ Pri depresivnih bolnikih so ugotavljali spremembe v tonusu simpatikusa, motnje srčnega ritma, povišano srčno frekvenco v mirovanju, njeno zmanjšano variabilnost in spremembe v elektrofiziologiji prekata, kar kaže na dodatno

povezanost med depresijo in slabo srčno napovedjo izida.²⁷

Depresivni bolniki pogosto živijo nezdravo in teh slabih življenjskih navad niso pripravljeni spremeniti. Slabo skrbijo zase, navodil zdravljenja se ne držijo, kadijo, ne upoštevajo diete, se malo gibajo in ne naredijo ničesar za zmanjšanje stresa. V obdobju po miokardnem infarktu slabo sodelujejo v rehabilitaciji. Čeprav niso bile opravljene klinične študije, ki bi proučevale specifično povezanost slabega sodelovanja v zdravljenju in srčno-žilnega izida depresivnih bolnikov s koronarno boleznijo srca, pa dokazi iz kliničnih študij na drugih populacijskih skupinah kažejo, da je z depresijo združeno slabo sodelovanje v zdravljenju in neupoštevanje navodil zdravljenja povezano z neugodnim srčno-žilnim izidom.^{2,3}

Poleg depresije lahko druge negativne emocije, kot sta anksioznost in sovražnost, vplivajo na slabo napoved izida v zdravljenju po prebolelem miokardnem infarktu.^{28, 29} V študiji Strika in sodelavcev je bila anksioznost neodvisen napovednik srčne smrti ali ponavljajočih se miokardnih infarktov.¹⁰ Anksioznost lahko predstavlja povečano tveganje za negativne srčno-žilne dogodke pri bolnikih s koronarno boleznijo srca.¹⁰

Zdravljenje depresije pri koronarni arterijski bolezni

Depresijo zdravimo medikamentno in s psihoterapevtskimi tehnikami, izmed katerih so vedenjska, kognitivna in interpersonalna najpogostejše.

Antidepresivi tipa selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) so najobsežneje proučevani, z dokazano antidepresivno učinkovitostjo in z dobrim srčno-žilnim varnostnim profilom. Svenson je s sodelavci pokazal, da je zdravljenje s sertralinom, SSRI antidepresivom, združeno s klinično pomembnim izboljšanjem na številnih področjih kakovosti življenja pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom in s ponavljajočo se depresijo.³⁰ V veliki klinični študiji SADHART (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial) je bilo 369 depresivnih bolnikov v obdobju 30 dni po miokardnem infarktu 24 mesecev randomiziranih v skupino s sertralinom ali s placebom.³¹ Sertralin se je izkazal za varnega in dobro prenosljivega, incidenca resnih neželenih srčno-žilnih dogodkov je bila v skupini s sertralinom nižja (14,5 %) kot v skupini s placebom (22,4 %), ni pa bilo statistično pomembne razlike v smislu celokupnih srčno-žilnih dogodkov. Pomembno izboljšanje depresivnih simptomov je bilo le v skupini bolnikov z depresijo v anamnezi, verjetno zaradi premajhne statistične moči študije. V primerjalni 25-tedenski študiji med placebom in fluoksetinom so tudi opazovali klinično, ne pa statistično pomembno izboljšanje depresivnih simptomov v skupini s fluoksetinom.³²

Velika študija ENRICHED (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients) je randomizirala 2481 depresivnih bolnikov v njihovem poinfarktnem obdobju v skupino, ki je ob vedenjsko-kognitivni terapiji prejela še antidepresive tipa SSRI in v skupino s

samo kognitivno-vedenjsko terapijo.³³ V prvi skupini se je izkazalo tveganje za smrtni ali ponovni miokardni infarkt ter za celokupno smrtnost pomembno nižje kot v skupini brez zdravljenj. Študija ENRICH je tudi pokazala, da je bila kognitivno-vedenjska terapija učinkovita v zdravljenju depresije pri bolnikih s koronarno boleznijo srca, ni pa imela nobenega vpliva na srčno-žilno obolevnost ali smrtnost.³⁴

Raziskava s sertralinom je ugotovila, da le-ta zmanjša trombocitno/endotelijsko aktivacijo, kar je morda tudi zaščita pred miokardnim infarktom.³⁵ SSRI, vendar ne vsi, namreč zavirajo ponovni privzem serotonina tudi v trombocitih, zavirajo mobilizacijo znotraj celičnega kalcija in so povezani s podaljšanim časom krvavitve, kar pa za antidepresiv mirtazapin (Ni SSRI) ni bilo dokazano.³⁶⁻³⁸ Paroksetin, ki je tudi antidepresiv SSRI, je v in vitro raziskavah povečal trombocitno reaktivnost in trombozo, kar nas navaja na razmišljanja, da različni SSRI antidepresivi med seboj ne delijo enakih neposrednih pleiotropnih lastnosti.³⁹

Antidepresivi tipa SSRI izboljšajo endotelijsko funkcijo, sodelovanje v zdravljenju, kakovost življenja in napoved izida pri bolnikih s prebolelim miokardnim infarktom. Tveganje v zdravljenju pa predstavljajo sočasno uporabljana druga zdravila, interakcije preko encima CYP2D6, povečanje telesne mase in holesterola LDL in znižanje serumskega natrija.²

Čeprav sertralin v tej populacijski skupini od vseh antidepresivov najbolj proučujejo, mora biti zdravljenje z antidepresivi prilagojeno vsakemu posameznemu depresivnemu bolniku s srčno ali drugo komorbidno boleznijo.^{2,3} Ker imajo depresivni bolniki s koronarno boleznijo srca še posebno izraženo tveganje za prihodnje srčno-žilne dogodke, jih je potrebno redno spremljati tudi v smislu ocene depresivne simptomatike.

Zaključki

Depresija in koronarna bolezen srca sta najpogostejša vzroka obolevnosti in smrtnosti zadnjih 50 let. Terapevtskih strategij, ki bi jih v njunem sočasnem zdravljenju rutinsko uporabljali, ta čas v svetu še ni, saj je premalo z dokazi podprtih podatkov o vplivu antidepresivnega zdravljenja na srčno-žilni izid. Vsaj nekatere pričakujemo v prihodnosti. Bolniki s koronarno srčno boleznijo, ki izpolnjujejo merila za diagnozo depresije, pa njeno zdravljenje nedvomno potrebujejo, podobno kot vsi ostali depresivni bolniki.

Literatura

- Doris A, Ebneier K, Shajahan P. Depressive illness. *Lancet* 1999; 354: 1369-75.
- Parissis JT, Fountoulaki K, Filippatos G, Adamopoulos S, Paraskevaidis I, Kremastinos D. Depression in coronary artery disease: novel pathophysiological mechanism and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 2006; (Epub ahead of print).
- Shimbo D, Davidson KW, Haas DC, Fuster V, Badimon JJ. Negative impact of depression on outcomes in patients with coronary artery disease: mechanisms, treatment considerations, and future directions. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 897-5.
- Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CG. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 580-92.
- Steptoe A, Whitehead DL. Depression, stress, and coronary heart disease: the need for more complex models. *Heart* 2005; 91: 419-20.
- Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 4-11.
- Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA. Depressive symptoms and health related quality of life: the Heart and Soul Study. *JAMA* 2003; 290: 215-21.
- Frasere-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999-1005.
- Frasere-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-25.
- 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.
- Strik JJ, Denollet 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.
- Stewart RA, North FM, West TM, Sharples KJ, Simes RJ, Colquhoun DM, et al. Depression and cardiovascular morbidity and mortality: cause or consequence? *Eur Heart J* 2003; 24: 2027-37.
- Van Melle JP, De Jonge P, Ormel J, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Honig A, et al. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT. *Eur Heart J* 2005; 22: 2650-6.
- Connerney I, Shapiro PA, McLaughlin JS, Bagiella E, Sloan RP. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1766-71.
- Kop WJ, Ader DN. Assessment and treatment of depression in coronary artery disease patients. *Ital Heart J* 2001; 2: 890-94.
- Shimbo D, Child J, Davidson K, Geer E, Osende JI, Reddy S, et al. Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2002; 89: 331-3.
- Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 Suppl 4: 7-14.
- Schins A, Honig A, Crijns H, Baur L, Hamulyak K. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT_{2A} receptor as a missing link? *Psychosom Med* 2003; 65: 729-37.
- Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarkers of vascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2054-9.
- Broadley AJ, Korszun A, Jones CJ, Freneaux MP. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart* 2002; 88: 521-3.
- Chrapko WE, Yurasz P, Radomski MW, Lara N, Archer SL, Le Mellédo JM. Decreased platelet nitric oxide synthase activity and plasma nitric oxide metabolites in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 129-34.
- Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. *Circulation* 2000; 102: 1773-9.
- Miller GE, Freedland KE, Duntley S, Carney RM. Relation of depressive symptoms to C-reactive protein and pathogen burden (cytomegalovirus, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus) in patients with earlier acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 317-21.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoson C, Tsetsekou E, Papa-georgiou C, Christodoulou G. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people: the ATTICA study. *Eur Heart J* 2004; 25: 492-9.
- Suarez EC, Lewis JG, Krishnan RR, Young KH. Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1119-28.
- Parissis J, Adamopoulos S, Rigas A, Kostakis G, Kalatzas D, Venetsanos K, et al. Comparison of circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with chronic heart failure with versus without symptoms of depression. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1326-8.

27. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkind L, Catellier D, Berkman LF, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 2024–8.
28. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *Health Psychol* 1995; 14: 388–98.
29. Denollet J, Brutsaert DL. Personality disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 167–73.
30. Swenson JR, O'Connor CM, Barton D, Van Zyl LT, Swedberg K, Forman LM, et al. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group. Influence of depression and effect of treatment with sertraline on quality of life after hospitalization for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1271–6.
31. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701–9.
32. Strik JJ, Honig A, Lousberg R, Lousberg AH, Cheriex EC, Tuynman-Qua HG, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 2000; 62: 783–9.
33. Taylor RC, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 792–8.
34. Joynt KE, O'Connor CM. Lessons from SADHART, ENRICHD, and other trials. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1: 63–6.
35. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, Van Zyl LT, et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events. *Circulation* 2003; 108: 939–44.
36. Celada P, Dolera M, Alvarez E, Artigas F. Effects of acute and chronic treatment with fluvoxamine on extracellular and platelet serotonin in the blood of major depressive patients: relationship to clinical improvement. *J Affect Disord* 1992; 25: 243–9.
37. Helmeste D, Tang S, Reist C, Vu R. Serotonin uptake inhibitors modulate intracellular calcium mobilization in platelets. *Eur J Pharmacol* 1995; 288: 373–7.
38. Schins A, Hamuljak K, Scharpe S, Lousberg R, Van Melle J, Crijns H, et al. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. *Life Sci* 2004; 76: 637–50.
39. Geer E, Child J, Shimbo D, Maayanis S, Reddy S, Badimon JJ, et al. Comparative effects of paroxetine and nefazodone on human platelet aggregation and vascular reactivity. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 Suppl A: 266.

Prispelo 2007-01-22, sprejeto 2007-04-05