

Κλινική Έρευνα

Η Θεραπεία της Κατάθλιψης σε Ηλικιωμένους με Καρδιαγγειακή Πάθηση: Ερευνητικά Δεδομένα και Μελλοντικές Προοπτικές

ΑΘΗΝΑ ΣΤΕΦΑΝΑΤΕΥ¹, ΝΙΚΕΣ ΚΑΕΥΡΗΣ², ΙΩΑΝΝΗΣ ΛΕΚΑΚΗΣ¹

¹ Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

² Καρδιολογική Κλινική Θριάσειο Νοσοκομείο

Λέξεις ευρετηρίου:
**Θεραπεία
 καρδιαγγειακής
 πάθησης, χρήση
 SSRI, ηλικιωμένοι
 ασθενείς.**

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 26 Ιανουαρίου 2009
 Ημερ. αποδοχής:
 19 Ιουνίου 2009

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Αθηνά Στεφανάτου

Ζωσίμου 10, 114 72
 Αθήνα
 e-mail:
astefana@otenet.gr

Εισαγωγή: Η θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς άνω των 65 ετών αποτελεί πρόκληση στον τομέα των καρδιαγγειακών παθήσεων τα τελευταία 20 χρόνια.

Μέθοδος: Για την παρούσα μελέτη αναζητήθηκαν έρευνες δημοσιευμένες από το 1998-2008 στις βάσεις δεδομένων PubMed και PsychInfo με συγκεκριμένα κριτήρια αναζήτησης.

Αποτελέσματα: Εννέα αιτιολογικές μελέτες (etiological studies) αναφέρουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση κατάθλιψης (δείκτες ερωτηματολογίου και δείκτης κλινικής συνέντευξης) και μιας μέτρησης (ένδειξη καρδιαγγειακής νόσου [KAN], υπέρταση) για την εμφάνιση KAN σε ασθενείς συγκεκριμένου φύλου. Στις προγνωστικές μελέτες (prognostic studies), εννέα μελέτες έδειξαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της μέτρησης κατάθλιψης (δείκτες ερωτηματολογίου και δείκτης κλινικής συνέντευξης) και μιας μέτρησης καρδιαγγειακής νόσου (έμφραγμα μυοκαρδίου [EM], ένδειξη KAN, καρδιακή ανεπάρκεια [KA]). Μόνο μία μελέτη αφορούσε στην μελέτη της κατάθλιψης πριν από την εκδήλωση καρδιακού συμβάματος. Βρήκαμε επίσης 32 άρθρα ανασκόπησης.

Συμπεράσματα: Η θεραπεία της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους με KAN θεωρείται εφικτή και επιβάλλεται αλλά δεν συνεπάγεται την αναστροφή των βιολογικών μηχανισμών που καθορίζουν τη σχέση τους. Οι διαφορετικοί τρόποι αξιολόγησης της κατάθλιψης (χρήση διαφορετικών ερωτηματολογίων και/ή κλινικής συνέντευξης) θέτουν ένα μεθοδολογικό πρόβλημα στην μελέτη της. Παρουσιάζονται οι πιθανές δυσκολίες στην διάγνωση της κατάθλιψης, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που αφορούν και στην καρδιαγγειακή λειτουργία, οι στόχοι για την παράλληλη αντιμετώπιση των δύο καθώς και η ερευνητική προσπάθεια συσχέτισης τους με το δείκτη θνησιμότητας. Παρόλες τις διαφορετικές μετρήσεις, οι ενδείξεις για την ισχυρή συσχέτιση της με την KAN είναι ξεκάθαρες. Ο έλεγχος της νόσου ίσως είναι πιο αποδεκτή παράμετρος για την κλινική πράξη.

Τα τελευταία χρόνια στους διαχρονικά σταθερούς παράγοντες κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις (κάπνισμα, υπέρταση, επίπεδα χοληστερόλης, σακχαρώδης διαβήτης) προστίθενται σταδιακά ψυχοκοινωνικοί παράγοντες κινδύνου (άγχος, κατάθλιψη, κοινωνική τάξη, συμπεριφορά τύπου Α). Σε ασθενείς > 65 ετών η κατάθλιψη παραμένει η πιο συχνή ψυχιατρική νόσος.^{1,2}

Έχει αρνητική σχέση με την ποιότητα ζωής και δρα αθροιστικά στην ανικανότητα μετά από σωματική νόσο.^{3,4} Είναι χρόνια νόσος με υψηλό δείκτη επανεμφάνισης.⁵ Η κατάθλιψη στους ηλικιωμένους υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται.¹¹ Και αυτό γιατί η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών φέρει ιδιομορφίες: 1) συνήθως εξαιρείται από τα ερευνητικά πρωτόκολλα, 2) ο παράγοντας της ηλι-

κίας διαφοροποιεί τα κλινικά συμπτώματα της κατάθλιψης, άρα και την προτεινόμενη θεραπεία και 3) υπάρχει μια ευρύτερη 'αμηχανία' στον ιατρικό χώρο για τον ορθό τρόπο αντιμετώπισης της, ειδικά όταν αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν παραπάνω από μία πάθηση (συχνή εικόνα για αυτή την ηλικία). Φαίνεται όμως να σχετίζεται με την πρόγνωση (θνησιμότητα και νοσηρότητα) της καρδιαγγειακής πάθησης.⁶⁻⁹ Σε πρόσφατη μελέτη¹⁰ τα συμπτώματα κατάθλιψης στους ηλικιωμένους θεωρήθηκαν ανεξάρτητος παράγοντας επικινδυνότητας της στεφανιαίας νόσου και της θνησιμότητας. Η ανασκόπηση αυτή εστιάζει στην μελέτη της εμφάνισης της κατάθλιψης σε ασθενείς άνω των 65 ετών με σκοπό την αναζήτηση θεραπευτικής προσέγγισης. Θα παρουσιασθούν στοιχεία που αφορούν στον τρόπο διάγνωσης της κατάθλιψης, την κλινική εικόνα του ασθενούς, την πιθανή αιτιολογία συσχέτισης καρδιαγγειακής νόσου (KAN) και κατάθλιψης και θα αξιολογηθούν οι προτεινόμενες θεραπείες που αφορούν και στις δύο παθήσεις.

Μέθοδος

Για την παρούσα μελέτη αναζητήθηκαν έρευνες δημοσιευμένες από το 1998 – 2008 στις βάσεις δεδομένων PubMed και PsychInfo. Τα κριτήρια αναζήτησης ήταν: a) coronary heart disease (CHD), coronary artery disease, ischemic heart disease, myocardial infarction (MI), unstable angina, acute coronary syndrome, coronary bypass surgery, atherosclerosis, sudden death, ventricular fibrillation, or ventricular tachycardia; και b) mortality, survival, or prognosis, old age, older patients, elderly, Greek και c) therapy depression, depressive symptoms, dysthymia, or mood. Βρέθηκαν 18 μελέτες συνολικά. Δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες που: α) για τη διάγνωση της κατάθλιψης χρησιμοποιούσαν μόνο ερωτηματολόγια, β) δεν ήταν σαφής η διάγνωση της κατάθλιψης κατά το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο των Ψυχικών Διαταραχών DSM-IV,¹² γ) είχαν δείγμα ≤ 100 ατόμων για προγνωστικές μελέτες, γ) είχαν δείγμα ≤ 500 ατόμων για αιτιολογικές μελέτες (κριτήρια κατά Kuper et al),¹³ δ) μελετούσαν γενικά συμπτώματα δυσθυμίας και μη σταθμισμένα ερωτηματολόγια.

Αποτελέσματα

Εννέα αιτιολογικές μελέτες (etiological studies) αναφέρουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για την συσχέτιση μιας μέτρησης κατάθλιψης (δείκτες ερω-

τηματολογίου και δείκτης κλινικής συνέντευξης) και μιας μέτρησης (ένδειξη KAN, υπέρταση) για την εμφάνιση KAN σε ασθενείς συγκεκριμένου φύλου. Στις προγνωστικές μελέτες (prognostic studies), εννέα μελέτες έδειξαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της μέτρησης κατάθλιψης (δείκτες ερωτηματολογίου και δείκτης κλινικής συνέντευξης) και μιας μέτρησης KAN (έμφραγμα μυοκαρδίου [EM], ένδειξη KAN, καρδιακή ανεπάρκεια [KA]). Μόνο μία μελέτη⁵² αφορούσε στην μελέτη της κατάθλιψης πριν από την εκδήλωση καρδιακού συμβάματος. Δεν ανευρέθησαν μελέτες με τα προαναφερθέντα κριτήρια επιλογής στον ελληνικό πληθυσμό (Πίνακας 1). Σε 4 αιτιολογικές και 4 προγνωστικές μελέτες αναφέρεται ο δείκτης θνησιμότητας και συσχετίζεται με την διάγνωση της κατάθλιψης.

Διάγνωση

Μια πρώτη παρατήρηση αφορά στην ανομοιογένεια των μετρήσεων: δεν φαίνεται να υπάρχει κοινή επιλογή ερωτηματολογίων (χρησιμοποιήθηκαν 25 διαφορετικά ερωτηματολόγια για την διάγνωση της κατάθλιψης) και κοινή στατιστική ανάλυση και αναφορά των αποτελεσμάτων (Πίνακας 1). Μια εξήγηση που δίνουν οι μελετητές¹⁴⁻¹⁷ στη δυσκολία διάγνωσης της κατάθλιψης¹² σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι η διαφοροποίηση των συμπτωμάτων της με την αύξηση της ηλικίας. Π.χ. στους ασθενείς άνω των 65 μπορεί να εμφανιστεί φτωχή υποκειμενική μνήμη ή εικόνα άνοιας και να αξιολογηθεί αμιγώς ως άνοια ή Alzheimer, χωρίς να ληφθεί υπόψη η συνολική εικόνα του ασθενούς. (Πίνακας 2). Αξίζει εδώ να αναφέρουμε ότι οι περισσότεροι ερευνητές αυτής της ηλικιακής ομάδας μας έχουν υποδείξει την διάγνωση της κατάθλιψης δευτερογενώς, μετά δηλαδή την έλευση καρδιαγγειακού συμβάματος^{4,6, 10,11,14,15,17,18,32,33}.

Ει συνήθεις μορφές κατάθλιψης που εμφανίζονται στους ηλικιωμένους είναι η μείζων καταθλιπτική διαταραχή¹⁸ και η ήπια μορφή (δυσθυμία) με καταθλιπτικά συμπτώματα κυρίως γνωστικού τύπου.⁶ Και οι δύο μορφές έχουν παρόμοιους παράγοντες κινδύνου, ενώ δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την θεραπεία τους, π.χ. η χρήση paroxetine¹⁹ φαίνεται να έχει θετικό αποτέλεσμα στη μείζωνα καταθλιπτική διαταραχή αλλά όχι στα συμπτώματα κατάθλιψης. Μια ιδιαίτερη μορφή κατάθλιψης που εμφανίζεται στους ηλικιωμένους αναφέρεται στην βιβλιογραφία ως αγγειακή κατάθλιψη.² Χαρακτηρίζεται από συμπτώματα απάθειας, ψυχοκινητικής δυσλειτουργίας, λειτουργικά προβλήματα και συμπτώματα άνοιας

Πίνακας 1. Μελέτες κατάθλιψης και καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Έτος	Κύριος Ερευνητής	Αριθμός Ασθενών	Θνησιμότητα
Αιτιολογικές μελέτες			
1998	Whooley ¹⁷ (α)	7518 Γυναίκες	+
2000	Ariyo ¹⁰ (α)	4493 ΚΑΝ	+
2001	Penninx ³ (β)	2397 ΚΑΝ	-
2003	Luukinen ²² (δ)	915 ΚΑΝ	+
2001	Abramson ¹¹ (α)	4538 Υπερτασικοί	-
1998	Mendes de Leon ⁴⁸ (α)	2391 Γυναίκες ΚΑΝ	-
1998	Penninx ⁶⁸ (β)	3701 ΚΑΝ	+
2002	Williams ²³ (α)	2501 ΚΑΝ	-
1998	Sesso ⁴ (α)	1305 Άνδρες ΚΑΝ	-
Προγνωστικές μελέτες			
1998	Koenig ¹⁴ (α)	542 ΚΑ	0
2000	Welin ⁶¹ (γ)	275 Πρώτο ΕΜ	+
2001	Penninx ³ (β)*	450 ΚΑΝ	-
2003	Shiotani ⁶⁹ (ε)	1042 ΕΜ	-
2003	Carney ⁸ (α)	766 ΕΜ	+
2003	Brummett ⁶⁶ (α)	1250 ΚΑΝ	+
1998	Krumholz ⁵³ (α)	292 ΚΑ (προ ΕΜ)	-
2001	Murberg ⁶³ (ζ)	119 ΚΑ	-
2002	Romanelli ³⁹ (α)	153 ΕΜ	+

*Η μελέτη Penninx et al³ έχει και προγνωστικές και αιτιολογικές μετρήσεις.

α: ΗΠΑ, β: Ολλανδία, γ: Σουηδία, δ: Φιλανδία, ε: Ιαπωνία, ζ: Νορβηγία,

ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια, ΕΜ: έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή νόσος

+: αναφέρεται ο δείκτης θνησιμότητας

-: δεν αναφέρεται ο δείκτης θνησιμότητας

0: καθόλου θνησιμότητα

Πίνακας 2. Διαφοροποίηση συμπτωμάτων κατάθλιψης με την αύξηση της ηλικίας

Διαφοροποίηση συμπτωμάτων κατάθλιψης με την αύξηση της ηλικίας

Μειωμένη επίγνωση στην «θλίψη»
Υποχονδρίαση και σωματική δυσφορία με όψιμη έναρξη (>60)
Φτωχή υποκειμενική μνήμη ή εικόνα άνοιξης
Αρχή νευρώσεων σε μεγάλη ηλικία (άγχος, ιδεοψυχαναγκασμοί)
Απάθεια ή έλλειψη κινήτρων, αντιδράσεις μετατροπής

αλλά και μειωμένη καταθλιπτική ιδεοληψία (ενοχές, απαξία). Σε μελέτες με MRI εμφανίζονται αλλαγές στην λευκή ουσία του εγκεφάλου και ενδεχόμενη ισχαιμία. Η συγκεκριμένη μορφή κατάθλιψης φαίνεται να έχει κακή ανταπόκριση στους επιλεκτικούς αναστολείς της σεροτονίνης (SSRI).^{20,21}

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα^{22,23} του ηλικιωμένου που φτάνει

στο καρδιολογικό ιατρείο με συμπτώματα κατάθλιψης είναι συνήθως η ακόλουθη:

1. Έχει μειωμένα κίνητρα για συμπεριφορές υγείας: καπνίζει ή/και δεν κάνει σωματική άσκηση, η διατροφή του δεν είναι η ενδεδειγμένη.
2. Αισθάνεται κοινωνικά απομονωμένος/η.
3. Έχει χρόνιο άγχος για την επιβίωση του/της.
4. Έχει χαμηλή αντίληψη συναισθηματικής υποστήριξης από τους οικείους του.
5. Έχει δυσλειτουργικούς μηχανισμούς άμυνας στο πρόβλημα της υγείας του (πχ. άρνηση αποδοχής της κατάστασης της υγείας του).
6. Δεν συμμορφώνεται στις οδηγίες του γιατρού.
7. Πάσχει από ανορεξία (απώλεια βάρους)
8. Απώλεια των δυνάμεων και της ενεργητικότητας.
9. Μπορεί να εμφανίζει συμπτώματα διαταραχής πανικού ή άγχους.

Συνοψίζοντας, ο ασθενής πάσχει από χαμηλή ποιότητα ζωής. Φαίνεται επίσης ότι οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζουν περισσότερο την προκατάληψη των επαγγελματιών υγείας για την αναγκαιότητα της

θεραπευτικής αγωγής στην ηλικία τους παρά τα προβλήματα της συνοσηρότητας των παθήσεων τους.²³ Η κατάθλιψη δεν είναι χαρακτηριστικό των ηλικιωμένων και δεν θα πρέπει να θεωρείται φυσιολογική μία καταθλιπτική αντίδραση σε αυτή την ηλικία. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ηλικιωμένων προσαρμόζεται με επιτυχία στις μεταβολές που συμβαίνουν όταν εισέρχονται σε αυτό το στάδιο της ζωής. Συμπτώματα όπως η μείωση των κοινωνικών επαφών και των πρωτοβουλιών στην ζωή τους, το άγχος και η ανησυχία δεν είναι φυσικά επακόλουθα της μεγάλης ηλικίας, αλλά σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να αντιπροσωπεύουν την παρουσία κατάθλιψης. Ξει περισσότεροι ασθενείς αλλά και οι συγγενείς τους δεν αναγνωρίζουν ότι πίσω από αυτές τις εκδηλώσεις μπορεί να κρύβεται κατάθλιψη, με αποτέλεσμα οι άνθρωποι αυτοί να μην αναζητούν ποτέ βοήθεια.

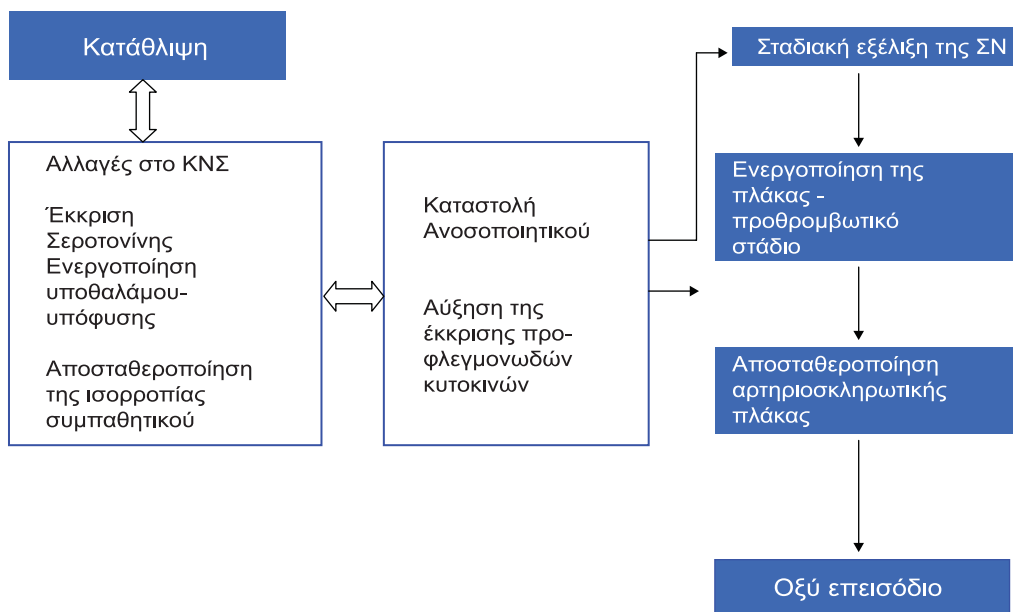
Κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί κατάθλιψης-στεφανιαίας νόσου

Σε αυτό το σημείο και για την πληρέστερη κατανόηση

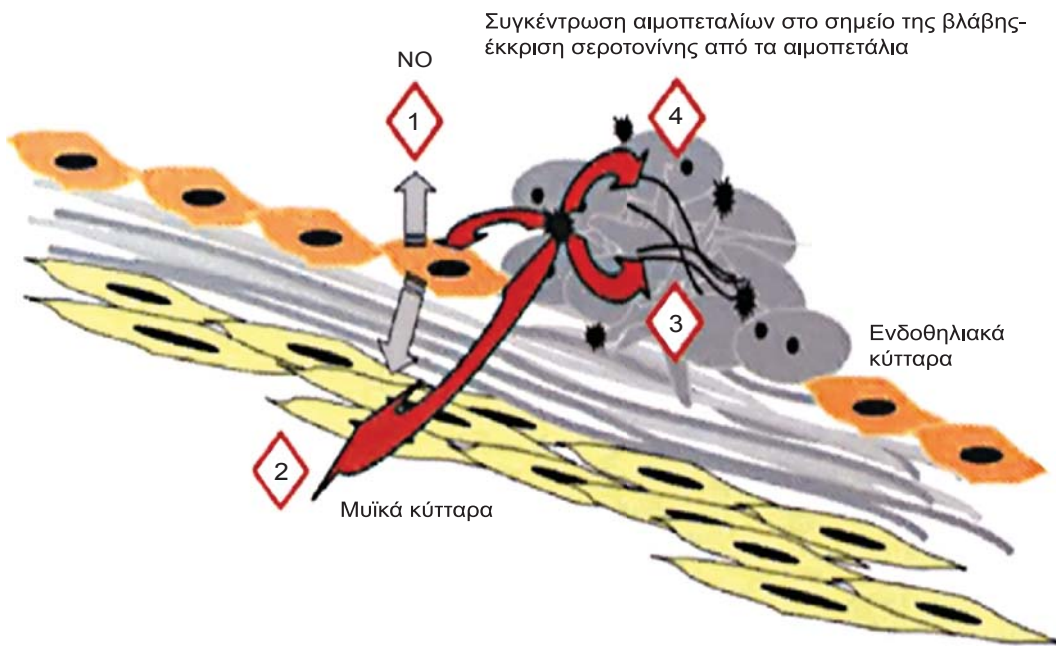
της μελέτης της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους θεωρούμε απαραίτητη την αναφορά σε μια πιθανή εξήγηση της επιδημιολογικής συσχέτισης της κατάθλιψης με την στεφανιαία νόσο που αφορά στην παθοφυσιολογία της νόσου όπως εμφανίζεται στον γενικό πληθυσμό. Αν και η κατάθλιψη θεωρείται παραδοσιακά ψυχιατρική νόσος διέπεται από παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αφορούν και στην καρδιαγγειακή λειτουργία. Ερευνητικά η σχέση κατάθλιψης και καρδιαγγειακής πάθησης έχει συσχετιστεί:

- 1) με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού²⁴ (Σχήμα 1),
- 2) τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης και την έκκριση κυτοκινών IL-1, IL-6^{25,26} (Σχήμα 1),
- 3) με τη λειτουργικότητα του αρτηριακού τοιχώματος²⁷ (Σχήμα 2) και
- 4) με την παρουσία του S αλληλίου του μεταφορέα της σεροτονίνης (5-HTTLPR)^{19,28} (Σχήμα 3)
- 5) με την παρουσία της 5-λιποξυγενάσης (LOX-5).²⁹

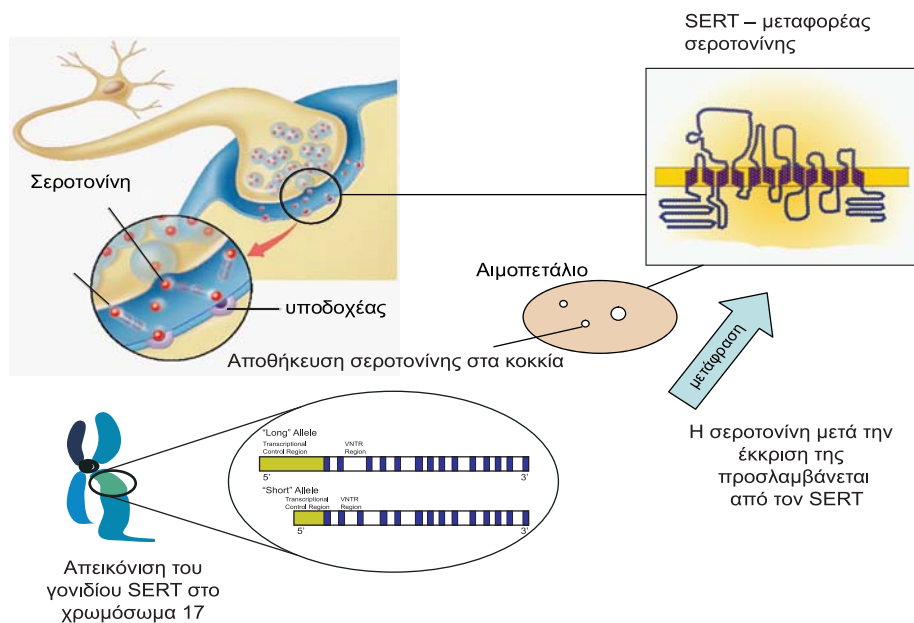
Η λιποξυγενάση είναι ένα αντιφλεγμονώδες ένζυμο υπεύθυνο για τη σύνθεση των μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος (λευκοτριαιίνες). Αυξημένη δραστηριότητα του συγκεκριμένου ενζύμου συνδέεται



Σχήμα 1. Η κατάθλιψη μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στο ΚΝΣ με αποτέλεσμα την έκκριση νευροορμονών και ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου υπόφυσης με αποτέλεσμα την αποσταθεροποίηση της ισορροπίας συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος. Η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος με την αύξηση της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτοκινών μπορεί να οδηγήσουν σε σταδιακή εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου, ενεργοποίηση της πλάκας και οξύ επεισόδιο.



Σχήμα 2. 1. Η έκκριση σεροτονίνης στα κύτταρα του ενδοθηλίου προκαλεί έκκριση οξειδίου του αζώτου. 2. Και οι δύο ουσίες οδηγούν σε αγγειοδιαστολή. 3,4. Ενεργοποίηση των υποδοχέων 5-HT_{2A} στα αιμοπετάλια, σύνδεση στα Α κοκκία και σταθεροποίηση του θρόμβου. 4. Παρεμβάσεις που επηρεάζουν την σεροτονίνη μπορεί να επηρεάσουν την αιμόσταση και την θρόμβωση. Προσαρμογή από Maurer-Spurej; CMLS 2005, 62,161



Σχήμα 3. Η μετάφραση του γονιδίου SERT, η πρόσληψη σεροτονίνης από τον SERT στην σύναψη και η αποθήκευσή της στα κοκκία των αιμοπεταλίων.

με την αρτηριοσκληρωτική διαδικασία. Στον εγκέφαλο η LOX-5 συμμετέχει στην ρύθμιση των νευροδιαβιβαστών (πχ της γλουταμάτης) και επηρεάζει την έκκριση του αμυλοειδούς-βήτα. Σε μελέτες σε

ζώα η αναστολή του 5-LOX φαίνεται να έχει αντικαταθλιπτική δράση.²⁹ Για αυτό το λόγο, η 5-LOX προτείνεται ως κοινός μηχανισμός και στην αρτηριοσκλήρυνση και στην κατάθλιψη.

Η σεροτονίνη θεωρείται ο βασικός νευροδιαβιβαστής που σχετίζεται με την κατάθλιψη. Η έλλειψη της σεροτονίνης στις συνάψεις των εγκεφαλικών κυττάρων συσχετίζεται άμεσα με τα κλινικά συμπτώματα.³⁰ Συμμετέχει και στις εκφάνσεις του άγχους, όπως και στην κλινική εικόνα των καταθλιπτικών αντιδράσεων ως αποτέλεσμα σωματικών νοσημάτων. Οι υποδοχείς όμως της σεροτονίνης εντοπίζονται, εκτός από την μεμβράνη των κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος, και στα κύτταρα του περιφερικού νευρικού συστήματος, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα αιμοπετάλια.³⁰ Με αυτή την εντόπιση, η σεροτονίνη δρα και ως νευροδιαβιβαστής και ως νευροορμόνη στην λειτουργία της καρδιάς μέσω των 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ και 5HT₇ υποδοχέων.³¹ Ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο, δρα στα καρδιομυοκύτταρα και ερεθίζει χημιοευαίσθητα νεύρα στην καρδιά.³¹ Καρδιακή δυσλειτουργία προκαλείται από αλλαγή στην συγκέντρωση της σεροτονίνης στο αίμα.³² Απουσία σύνθεσης περιφερικής σεροτονίνης (απουσία, δηλαδή, σεροτονίνης κυρίως στα αιμοπετάλια) συσχετίζεται με καρδιακή ανεπάρκεια. Αυξημένη ποσότητα σεροτονίνης συσχετίζεται με αρρυθμίες, ενδεχόμενο καρδιακό αποκλεισμό και βαλβιδική ίνωση. Επίσης, η σεροτονίνη φαίνεται να συμμετέχει στην ανάπτυξη της καρδιάς κατά την εμβρυϊκή φάση.³²

Για να εστιάσουμε στους ασθενείς άνω των 65 ετών, αξίζει να αναφέρουμε ότι η κατάθλιψη, όπως και η καρδιαγγειακή πάθηση, θεωρείται εξελικτική νόσος. Ειδικά στην ενδογενή μορφή της φαίνεται να ξεκινά στην εφηβεία και να επανεμφανίζεται, με επεισόδια διαφορετικής έντασης κάθε φορά, σε όλη την ενήλικη ζωή, ανάλογα με την καθημερινότητα του ατόμου, πορεία που προσομοιάζει με την εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου. Έτσι, επεισόδια κατάθλιψης σε νεαρή ηλικία μπορεί να προκαλέσουν πρόωμη αγγειακή βλάβη και επόμενες αθηροσκληρωτικές μεταβολές.³² Στα αρχικά στάδια της αθηροσκληρωτικής η ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας ενισχύοντας την δράση των μακροφάγων και την εναπόθεση λιπιδίων οδηγεί στην εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου με την πάροδο της ηλικίας.³¹ Σε προχωρημένα στάδια, η λανθάνουσα φλεγμονή μειώνει την σταθερότητα της πλάκας και οδηγεί σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.²⁴ Συναφής με αυτή την θεώρηση είναι και η εικόνα της χρόνιας κατάθλιψης στους ηλικιωμένους³² σε σχέση με την καρδιαγγειακή λειτουργία. Και αυτό γιατί ασθενείς με χρόνια κατάθλιψη εμφανίζουν: α) αυξημένο δείκτη ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, β) δυσλειτουργία του ενδοθηλίου γ)

ελάττωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας και δ) ελάττωση της ευαισθησίας των τασεούποδοχέων. Ας σημειωθεί ότι μόνο η λειτουργία των αιμοπεταλίων και η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας βελτιώνεται με αντικαταθλιπτική αγωγή (SSRI).³¹

Επιπρόσθετα, η λήψη φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη, π.χ.: β-αποκλειστές, Μεθυλντόπα, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, κορτικοστεροειδή (Prednisolone) (Πίνακας 3). Ας σημειωθεί ότι το 40% των ενηλίκων άνω των 65 παίρνουν κατά μέσο όρο 5 φάρμακα/εβδομάδα ενώ 12% ενηλίκων άνω των 65 παίρνουν 10 φάρμακα/εβδομάδα,¹ γεγονός που απαιτεί προσεκτική συνταγογράφηση. Τέλος, ασθένειες όπως ενδοκρινικές/μεταβολικές παθήσεις, χρόνιες λοιμώξεις, οργανικές εγκεφαλοπάθειες και είδη καρκίνου μπορεί να προκαλέσουν οργανική κατάθλιψη (Πίνακας 4).

Πίνακας 3. Φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη

1. Καρδιαγγειακά φάρμακα	4. Αντιπαρκινσονικά
Β-αναστολείς	Levo-dopa
Μεθυλντόπα	Amantadine
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. nifedipine)	Tetrabenazine
Διγοξίνη	
2. Κορτικοστεροειδή	5. Ψυχοτρόπα/Αντιψυχωτικά
Prednisolone	Βενζοδιαζεπίνες
3. Αναλγητικά	
Κωδεΐνες	
Γεπιοειδή	
COX-2 αποκλειστές (π.χ. celecoxib, rofecoxib)	

Πίνακας 4. Νόσοι που μπορεί να προκαλέσουν οργανική κατάθλιψη

1. Ενδοκρινικές/μεταβολικές	3. Οργανικές εγκεφαλοπάθειες παθήσεις
<ul style="list-style-type: none"> Υπό/υπερθυρεοειδισμός Σύνδρομο Cushing Υπερασβεστιαιμία Κακοήθης αναιμία Ένδεια φυλλικού οξέος 	<ul style="list-style-type: none"> Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια Όγκοι του ΚΝΣ Parkinson Alzheimer Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
2. Χρόνιες Λοιμώξεις	4. Καρκίνος
<ul style="list-style-type: none"> Σύφιλη Βρουκέλλωση Έρπηξ Ζωστήρ 	<ul style="list-style-type: none"> Παγκρέατος Πνευμόνων

Θεραπεία

Η κατάθλιψη στους ηλικιωμένους, όπως έχει ήδη αναφερθεί, χαρακτηρίζεται από χρόνια συμπτώματα με συχνά επεισόδια επανεμφάνισης μετά από κάθε αποκατάσταση. Το μοντέλο αντιμετώπισης της προσαρμόζεται στο μοντέλο αντιμετώπισης μιας οποιαδήποτε άλλης χρόνιας νόσου.⁵ Οι βασικοί στόχοι στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης συνοψίζονται στον πίνακα 5.

Για την θεραπεία της κατάθλιψης σε ηλικιωμένους με καρδιαγγειακή νόσο προτείνονται δύο μέθοδοι: η φαρμακοθεραπεία και η ψυχοθεραπεία. Στους ηλικιωμένους με ήπια κατάθλιψη η ψυχοθεραπεία είναι τόσο αποτελεσματική όσο και η φαρμακευτική αγωγή.^{3, 33} Στους ηλικιωμένους με χρόνια κατάθλιψη η κλινική εικόνα είναι μάλλον δύσκολο να αξιολογηθεί: υπάρχει δυσκολία στην αλλαγή συμπεριφοράς και τρόπου ζωής, ειδικά μετά από έμφραγμα καθώς επίσης και δυσκολία στη χρήση των φαρμάκων με αποτέλεσμα οι ερευνητικές συσχετίσεις να μην είναι σαφείς.³⁵

Φαρμακοθεραπεία

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εξαιρούνται συνήθως από τα ερευνητικά πρωτόκολλα με αποτέλεσμα η γνώση της επίδρασης των φαρμάκων σε αυτή την ομάδα να είναι ελλιπειατική.³⁵⁻³⁷ Με την πάροδο της ηλικίας, η ελάττωση της ηπατικής λειτουργίας προκαλεί μειωμένη δυνατότητα μεταβολισμού και απενεργοποίησης των φαρμάκων. Η ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας συνοδεύεται από ελάττωση της δυνατότητας αποβολής των φαρμάκων από τον οργανισμό. Εμφανίζεται αύξηση της ημιπεριόδου ζωής των σκευασμάτων, ο ασθενής γίνεται πιο επιρρεπής στις παρενέργειες των φαρμάκων, συνυπάρχουσες νόσοι είναι δυνατόν να επιδεινωθούν και είναι δυνατόν να εμφανιστούν πιο εύκολα αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

που συγχορηγούνται. Ειδικά στην κατάθλιψη, ο ασθενής κινδυνεύει από αφυδάτωση και απώλεια βάρους^{38,39} με αποτέλεσμα να υπάρχει δυσκολία στον εντοπισμό της κατάλληλης δοσολογίας. Μία αντίφαση που έχει να αντιμετωπίσει ο κλινικός είναι η καθιερωμένη οδηγία ότι το πλήρες κλινικό αποτέλεσμα των αντικαταθλιπτικών εμφανίζεται συνήθως μετά από θεραπεία 6-8 εβδομάδων (αντί των 4 εβδομάδων στους νεότερους) που σημαίνει μεγαλύτερη περίοδο ανάρρωσης άρα και μεγαλύτερη επιρρέπεια στις προαναφερθείσες παρενέργειες. Η πιο ασφαλής μέθοδος φαίνεται να είναι μία συντηρητική αρχή και μία σταδιακή πορεία ανάλογα με το αποτέλεσμα.³⁷

Τα καινούρια γενιάς αντικαταθλιπτικά υποσχονται ασφαλέστερα αποτελέσματα (Πίνακας 6). Οι επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) και η venlafaxine προτιμήθηκαν από τα άλλα αντικαταθλιπτικά εξαιτίας του θετικού τους προφίλ όσον αφορά στις παρενέργειες.⁴⁰

Πιο συγκεκριμένα, η δράση των SSRIs εντοπίζεται: α) στην αύξηση της σεροτονίνης στους υποδοχείς β) στην μείωση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και γ) στην αποκατάσταση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, ενώ εμφανίζουν χαμηλή αντιχολινεργική δράση και σχεδόν μηδαμινό ποσοστό αρρυθμιών. Προσοχή απαιτείται στην ταυτόχρονη χορήγηση τους με αντιυπερτασικά, αντιλιπιδαιμικά και ρυθμιστές καρδιακής συχνότητας που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα CYP 2D6, CYP3A4, CYP 1A και CYP 2C: Η φλουβοξαμίνη είναι ισχυρός αναστολέας των δύο τελευταίων ισοενζύμων ενώ η παροξετίνη και η φλουοξετίνη είναι ισχυροί αναστολείς των δύο πρώτων (ενζυμικού συστήματος P450), με αποτέλεσμα να αναστέλλουν τον ίδιο το μεταβολισμό τους αλλά και το μεταβολισμό συγχορηγούμενων φαρμάκων και να αυξάνουν την συγκέντρωση των καρδιολογικών φαρμάκων στο πλάσμα (Πίνακας 6).⁴¹

Πίνακας 5. Στόχοι και τρόποι αντιμετώπισης της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους με καρδιαγγειακή νόσο.

Στόχοι για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους	Τρόποι επίτευξης
Η μείωση της πιθανότητας ενδεχόμενης αυτοκτονίας ή αυτοεγκατάλειψης.	Συχνή αξιολόγηση. Παραπομπή για ψυχιατρική εκτίμηση
Η θεραπεία των συμπτωμάτων κατάθλιψης ώστε να μην εξελιχθεί σε χρόνια μορφή.	Κατάλληλη θεραπευτική αγωγή (αντικαταθλιπτικά, ψυχοθεραπεία). Ενημέρωση του/της ασθενούς και των συγγενών για την κατάθλιψη.
Η μεγιστοποίηση της λειτουργικότητας του/της ασθενούς.	Θεραπεία παράλληλων σωματικών νόσων, αντιμετώπιση παρενεργειών των φαρμάκων, παραπομπή σε υπηρεσίες για πρακτική βοήθεια

A. Στεφανάτου και συν.

Πίνακας 6. Κατάταξη, παρενέργειες καρδιαγγειακής λειτουργίας και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων στην Αντικαταθλιπτική Αγωγή (BBs = β- αναστολέες; CCBs = ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου; TdP = torsades de pointes). (Leigh-Pemberton et al, 2006).¹⁸

Φάρμακο	Καρδιαγγειακές Παρενέργειες	Αλληλεπίδραση
<i>Τρικυκλικές Αμίνες (TCA)</i>		
Amitriptyline	Αύξηση βάρους και QT διαστήματος, ορθοστατική υπόταση, TdP	Με αγωγή που προκαλεί υπόταση (π.χ. CCBs, BBs)
Clomipramine	Αύξηση βάρους και QT διαστήματος, ορθοστατική υπόταση, TdP	Με αγωγή που προκαλεί υπόταση (π.χ. CCBs, BBs)
Desipramine	Αύξηση βάρους και QT διαστήματος, ορθοστατική υπόταση, TdP	Με αγωγή που προκαλεί υπόταση (π.χ. CCBs, BBs)
Imipramine	Αύξηση βάρους και QT διαστήματος, ορθοστατική υπόταση, TdP	Με αγωγή που προκαλεί υπόταση (π.χ. CCBs, BBs)
Noritryptiline	Αύξηση QT διαστήματος, ορθοστατική υπόταση, TdP	
<i>Επιλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης (SSRIs)</i>		
Fluoxetine		Ισχυρός αναστολέας CYPD6, ήπιος αναστολέας 2C9, 3A4
Paroxetine		Ισχυρός αναστολέας CYPD6
Sentraline		Ήπιος αναστολέας CYPD6
Fluvoxamine		Ισχυρός αναστολέας CY1A2, 2C19 και ήπιος 2C9, 3A4
Citalopram	Αύξηση QT σε υπερδοσολογία	Χαμηλή αλληλεπίδραση (ήπιος αναστολέας CY1A2, 2D6, 2C19)
Escitalopram		Χαμηλή αλληλεπίδραση (ήπιος αναστολέας CYP)
<i>Μεικτής Δράσης</i>		
Bupropion	Υπέρταση (σε μεγάλες δόσεις), ταχυκαρδία	Χαμηλή αλληλεπίδραση
Duloxetine	Πιθανή υπέρταση	Ήπιος αναστολέας CYP2D6 , πολύ ήπιος 1A2
Mirtazapine	Σημαντική αύξηση βάρους, ήπια ορθοστατική υπόταση	Χαμηλή αλληλεπίδραση (ήπιος αναστολέας CYP1A2, 2D6, 3A4)
Nefazodone	Ήπια ορθοστατική υπόταση	Ισχυρός αναστολέας CYP3A4 Προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση με CCBs και amiodarone (ήπιος αναστολέας CYP2D6)
Trazodone	Ήπια ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία	Προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση με αγωγή που προκαλεί υπόταση (CCBs, BBs)
Venlafaxine	Υπέρταση (σε υψηλές δόσεις), ταχυκαρδία	Χαμηλή αλληλεπίδραση (ήπιος αναστολέας CYP2D6)
<i>Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs)</i>		
Phenelzine	Ερθοστατική υπόταση, υπερτασική κρίση (ειδικά αν δοθούν μαζί με τροφές που περιέχουν τυραμίνη, τρυμφοφάνη ή τυροσίνη)	Προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση με αγωγή που προκαλεί υπόταση (CCBs, BBs)
Tranlycypromine	Ερθοστατική υπόταση, υπερτασική κρίση (ειδικά αν δοθούν μαζί με τροφές που περιέχουν τυραμίνη, τρυμφοφάνη ή τυροσίνη)	Προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση με αγωγή που προκαλεί υπόταση (CCBs, BBs)
Isocarboxazid	Ερθοστατική υπόταση, μικρή αύξηση βάρους, υπερτασική κρίση (ειδικά αν δοθούν μαζί με τροφές που περιέχουν τυραμίνη, τρυμφοφάνη ή τυροσίνη)	Προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση με αγωγή που προκαλεί υπόταση (CCBs, BBs)
Selegiline	Ήπια ορθοστατική υπόταση	

Πρέπει να τονισθεί ότι η χρήση των SSRIs θεωρείται αποτέλεσμα ψυχιατρικής εκτίμησης, η οποία

δεν αντικαθίσταται από την χρήση δεικτών κατάθλιψης (π.χ. τη χρήση Κλιμάκων όπως το Geriatric Dep-

ression Scale^{42,43} ή το Beck Depression Inventory^{44,45}) αφού μπορεί να υπόκεινται σε υποκειμενικούς παράγοντες του ασθενούς την στιγμή της μέτρησης και όχι στην συνολική του/της εικόνας. Η δυσφορία μπροστά στη νόσο είναι μία φυσιολογική αντίδραση στην οποία δεν πρέπει απαραίτητα να δώσουμε διάσταση ψυχοπαθολογίας και να την θεωρήσουμε υποχρεωτικά «θεραπεύσιμη». Μία άλλη σημαντική παρατήρηση, σχετική με την προηγούμενη, αφορά στην δράση των SSRIs σε ασθενείς που δεν έχουν κατάθλιψη.⁴⁰

Η δράση των SSRIs στην σεροτονίνη του εγκεφάλου είναι δεδομένη, η δράση τους ως αντιθρομβωτικοί ή προ-ινωδολυτικοί παράγοντες μπορεί να καταδειχθεί από τις βιοχημικές μελέτες στα αιμοπετάλια. Τα αιμοπετάλια παίζουν σημαντικό ρόλο στην καρδιαγγειακή νόσο, ειδικά στην οξεία φάση και την δημιουργία θρόμβων. Από τις έρευνες σε ζώα γνωρίζουμε ότι η σεροτονίνη είναι απαραίτητη για την λειτουργική αιμόσταση. Άρα κάθε φάρμακο που επηρεάζει την σεροτονίνη των αιμοπεταλίων επηρεάζει και την καρδιαγγειακή νόσο. Παρόλα αυτά, τα SSRI δεν θεωρούνται καρδιαγγειακά φάρμακα. Οι μελέτες που τοποθετούνται υπέρ της χρήσης των SSRI έχουν ως κύριο μέλημα την θεραπεία της κατάθλιψης και όχι της καρδιαγγειακής νόσου. Οι θετικές αλλαγές που επιφέρουν στην πορεία της καρδιαγγειακής νόσου θεωρούνται παρενέργειες στην αντικαταθλιπτική τους δράση.^{46,47} Δεν έχουμε ακόμα μελέτες για την χρήση τους σε χωρίς κατάθλιψη πληθυσμό με μόνο καρδιαγγειακή νόσο ενώ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς ο μηχανισμός μέσω του οποίου επιδρούν θετικά στην καρδιαγγειακή νόσο.⁴⁸

Ψυχοθεραπεία

Δεδομένων των ψυχοκοινωνικών χαρακτηριστικών (κατάθλιψη, άγχος, κοινωνική απομόνωση, πρόσφατη απώλεια, τόπος διαμονής, χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο) που σχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η ψυχολογική προσέγγιση είναι αναμενόμενη σε κάθε πρόγραμμα παρέμβασης που στοχεύει είτε στην πρόληψη, είτε στην αντιμετώπιση του περιστατικού στην οξεία φάση, είτε στην αποκατάσταση μετά την εγκατάσταση του κλινικού συνδρόμου. Ιστορικά, η ερευνητική σκέψη αναλώθηκε στο να εδραιώσει τη σημασία των ψυχολογικών χαρακτηριστικών (τύπου A προσωπικότητα) στην βιολογική νόσο,^{49,50} θέτοντας αναγκαστικά σε δεύτερη μοίρα τις προσπάθειες πρόβλεψης της καρδιαγγειακής πάθησης μέσω πιο συγκεκριμένων ψυχολογικών δομών - να συσχετιστεί δηλαδή η «συμπεριφορά»

τύπου A (θυμός, παρορμητικότητα, εχθρότητα) με την αντίδραση σε ερεθίσματα του περιβάλλοντος τα οποία το άτομο εκλαμβάνει ως πιεστικά ή απειλητικά στην ανάγκη για διατήρηση προσωπικού ελέγχου. Πρόσφατα, ένας άλλος τύπος προσωπικότητας συσχετίστηκε με την καρδιαγγειακή νόσο: η προσωπικότητα τύπου D. Χαρακτηρίζεται από αρνητικό τρόπο σκέψης και τάση για κοινωνική απομόνωση.⁵¹ Αξίζει να τονιστεί εδώ ότι η κοινωνική και ψυχολογική υποστήριξη σχετίζεται περισσότερο με την καλή υγεία όσο αυξάνει ο παράγοντας ηλικία.⁵²⁻⁵⁴ Επιδημιολογικά, υπάρχουν περαιτέρω συσχετίσεις με τον δείκτη θνησιμότητας όλων των ηλικιακών ομάδων με την κοινωνική απομόνωση, την πρόσφατη απώλεια, τον τόπο διαμονής, το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο ως παράγοντες κινδύνου.^{55,64}

Γεγονότα που αξιολογούνται ως ψυχοπιεστικά είναι αυτά που δεν μπορούν να ελεγχθούν ή που είναι μη προβλέψιμα. Στο χαρακτηρισμό όμως ενός γεγονότος ως ψυχοπιεστικού σημαντικό ρόλο παίζει ο αριθμός και η επίγνωση των αλλαγών που απαιτούνται για να αντιμετωπίσει το άτομο μια τέτοια κατάσταση. Στην μελέτη της φυσιολογίας του ατόμου που βιώνει ένα τέτοιο γεγονός φαίνεται ότι α) υπάρχει ένα είδος φυσιολογικής εξειδίκευσης-αντίδρασης ανάλογο με το γεγονός⁶⁵ β) τα έμμεσα αποτελέσματα των ψυχοπιεστικών γεγονότων μπορεί να συμπεριλαμβάνουν συμπεριφορικές αλλαγές που είναι επιβλαβείς (π.χ. κάπνισμα, αλκοόλ).⁶⁶ Αναμφίβολα το ίδιο το EM αποτελεί ψυχοπιεστικό γεγονός. Αναμφίβολα το ίδιο το περιβάλλον ορίζει ένα ψυχοπιεστικό γεγονός ως τέτοιο, όπως και ορίζει τους αποδεκτούς τρόπους για να το αντιμετωπίσει κανείς.

Έτσι, η σχέση ψυχοθεραπευτικής βοήθειας και ασθενούς ορίζεται από συγκεκριμένα ζητήματα⁶⁷⁻⁶⁹ στην ηλικιακή ομάδα άνω των 65 ετών:

- α) στη διατήρηση της γνωστικής ικανότητας,
- β) στην αντίληψη της αλλαγής που μπορεί να επέλθει στην ζωή και στις συνήθειες
- γ) στην αντιμετώπιση σωματικών προβλημάτων, όπως αϋπνία, πόνος, ανορεξία (ειδικά σε ασθενείς όπου οι ιατρικές εξετάσεις είναι ασαφείς ως προς την αιτία των συμπτωμάτων)
- δ) στην οικογένεια, στο ρόλο του ασθενούς μέσα σε αυτήν
- ε) στη διαχείριση «αρνητικών» συναισθημάτων, όπως ο θυμός και η επιθετικότητα
- στ) σε θέματα τελικής φάσης.

Κλινικά αυτό ερμηνεύεται σε συγκεκριμένης εμβέλειας ψυχολογικές παρεμβάσεις. Και σίγουρα, σημαντικό τμήμα της παρέμβασης αφορά στη μείωση

ενός ή περισσότερων από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, κακή διατροφή) ειδικά στη φάση της πρόληψης και στην φάση της αποκατάστασης. Συγκεκριμένες μορφές ψυχοθεραπείας στους ηλικιωμένους αναφέρονται: α) στην αντιμετώπιση της γενικευμένης διαταραχής άγχους στην πρωτοεμφανιζόμενη νόσο και της προϋπάρχουσας του καρδιακού επεισοδίου κατάθλιψης, β) στην αντιμετώπιση του άγχους και της κατάθλιψης που συνοδεύουν την νόσο στα μετέπειτα στάδια και κυρίως στην φάση της αποκατάστασης.⁷⁰⁻⁷³ Και στις δύο περιπτώσεις οι προτεινόμενες παρεμβάσεις φαίνεται να έχουν καλύτερα αποτελέσματα στις φυσιολογικές και ψυχολογικές μετρήσεις για το άγχος και την κατάθλιψη αλλά δεν επηρεάζουν το δείκτη θνησιμότητας. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει ο τρόπος ανατροφοδότησης της ιατρικής ομάδας ώστε να διασφαλιστεί ο συντονισμός στη διαχείριση του περιστατικού.⁷⁴

Είναι σημαντικό να αναφερθεί εδώ μια προσπάθεια συγκερασμού της γνωστικής συμπεριφοριστικής θεραπείας και της φαρμακευτικής αγωγής με SSRI, αν και δεν αφορούσε ασθενείς άνω των 65 ετών, σε δύο βασικές κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο: την Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD)⁶² και την Myocardial Infarction and Depression Intervention Trial (MIND-IT).⁷³ Χωρίς να αφήνουν πολλά ερωτήματα στον τρόπο σχεδιασμού τους, οι δύο αυτές μελέτες μας υπέδειξαν ότι όσοι ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπευτική αγωγή για την κατάθλιψη είχαν αυξημένο κίνδυνο οξείας στεφανιαίας συνδρομής. Και οι δύο μελέτες είχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα στην κατάθλιψη αλλά δεν επηρεάστηκε ο δείκτης θνησιμότητας. Συλλέξαμε όμως σημαντικές πληροφορίες για την επιλογή της θεραπευτικής οδού:

α) Είναι σημαντική η επιλογή του χρόνου παρέμβασης. Ο περιορισμός της παρέμβασης στην αρχική κρίση (π.χ. πρώτοι έξι μήνες) δεν θεωρείται δόκιμος αφού η κατάσταση του ασθενούς είναι ασταθής και η κατάθλιψη σε χειρότερη μορφή ή ακόμα και αναμενόμενη αντίδραση στην κρίση. Αυτό σημαίνει ότι εξάγουμε ερευνητικά συμπεράσματα από έναν πληθυσμό ασθενών που μπορεί μετά από μερικούς μήνες να μην εμφανίζει πια εικόνα κατάθλιψης. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να μην είναι το κατάλληλο δείγμα για να εξετάσουμε την υπόθεση ότι μειώνοντας την κατάθλιψη μειώνουμε τον δείκτη θνητότητας και νοσηρότητας. Από την άλλη, από την στιγμή που ξεκινώντας την αγωγή με SSRI παρατηρού-

με άμεση επίδραση σε καρδιολογικούς δείκτες, άσχετα αν δεν παρατηρούμε ακόμα βελτίωση στην κατάθλιψη, το να ξεκινήσουμε νωρίς την θεραπεία ίσως είναι προτιμότερο.

- β) Είναι σημαντική η διάρκεια της παρέμβασης. Στην ENRICHD η παρέμβαση διήρκεσε 6 μήνες και μετά από αυτό το διάστημα δόθηκε μόνο φαρμακευτική αγωγή για την πρόληψη και αντιμετώπιση νέων επεισοδίων κατάθλιψης. Ενδέχεται αυτή η διακοπή να εξομάλυνε τις διαφορές των ομάδων ασθενών και ελέγχου. Μακροχρόνιες θεραπείες ίσως υποδείξουν καλύτερα αποτελέσματα στην συσχέτιση κατάθλιψης και χρονικού διαστήματος χωρίς καρδιολογικό συμβάν.
- γ) Είναι σημαντική η συνεργασία των ασθενών. Η είσοδος στο νοσοκομείο για καρδιαγγειακή νόσο υπερτερεί της συναισθηματικής διαταραχής. Αυτό σημαίνει ότι το κίνητρο του ασθενούς για την συνεργασία στη θεραπεία της κατάθλιψης είναι μειωμένο. Στην έρευνα και στη μετέπειτα δημιουργία κατάλληλων θεραπευτικών προγραμμάτων οφείλουμε να λάβουμε υπόψη μας την επιλεξιμότητα των μεθόδων μας.

Συμπεράσματα

Οι διαφορετικοί τρόποι αξιολόγησης της κατάθλιψης (χρήση διαφορετικών ερωτηματολογίων και/ή κλινικής συνέντευξης) θέτουν ένα μεθοδολογικό πρόβλημα στην μελέτη της. Είναι ενδιαφέρον όμως ότι, παρ' όλες τις διαφορετικές μετρήσεις, οι ενδείξεις για την ισχυρή συσχέτιση της με την καρδιαγγειακή νόσο είναι ξεκάθαρες. Μεγαλύτερη ομοιομορφία στη μέτρηση της θα οδηγούσε σε ορθότερα αποτελέσματα. Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι ο αριθμός των άρθρων ανασκόπησης είναι σχεδόν ίδιος με τον αριθμό των ερευνητικών μελετών (βρήκαμε 32 άρθρα ανασκόπησης). Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η ετερογένεια των δειγμάτων, των μετρήσεων, των follow-up και των στατιστικών προσαρμογών καθιστούν την υπάρχουσα βιβλιογραφία δύσκολη στην ερμηνεία της, με αποτέλεσμα πολλοί ερευνητές να προσπαθούν να συμβάλλουν σε αυτό. Μια άλλη πιθανή ερμηνεία είναι ότι τα αποτελέσματα χρίζουν "μετάφρασης" σε διαφορετικές ειδικότητες και άρα η εκπαίδευση των διαφόρων λειτουργών υγείας κρίνεται απαραίτητη.

Μελλοντικές προοπτικές

Η επίδραση της κατάθλιψης σε επί μέρους καρδιαγ-

γειακές παθήσεις (π.χ. κατάθλιψη και υπέρταση, υπερχοληστερόλαια, αθηροσκλήρυνση, αρρυθμίες, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αιφνίδιος θάνατος) δεν έχει μελετηθεί εκτενώς (αποτελεί προγνωστικό παράγοντα κινδύνου ή είναι αποτέλεσμα της νόσου/αγωγής/αλλαγών στην ζωή του ασθενούς, άρα δευτερογενής παράγοντας κινδύνου;).

Η συσχέτιση άλλων ψυχιατρικών διαταραχών (π.χ. αγχώδης διαταραχή, διαταραχή πανικού^{74,75}) που μπορεί να συμβάλλουν σε καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελεί επίσης αντικείμενο μελέτης τα τελευταία χρόνια.⁴⁷

Πρόσφατα επίσης σε μελέτη⁷⁶ στις Ηνωμένες Πολιτείες καταδείχθηκε ότι η συμμετοχή των ασθενών σε ομάδα καρδιακής αποκατάστασης μειώνει την κατάθλιψη χωρίς την χρήση αντικαταθλιπτικών. Φαίνεται ότι η άσκηση, η αλλαγή στον τρόπο ζωής και η κοινωνική στήριξη μιας τέτοιας ομάδας υποδεικνύουν μια θεραπευτική οδό που συνδυάζει την αντιμετώπιση της βιολογικής και της ψυχικής νόσου.

Συνοψίζοντας, η θεραπεία της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους με καρδιαγγειακή νόσο θεωρείται εφικτή και επιβάλλεται αλλά δεν συνεπάγεται την αναστροφή των βιολογικών μηχανισμών που καθορίζουν την σχέση τους. Σε ποσοστό μελετών (Πίνακας 1) τείνουμε επίσης να συσχετίζουμε την κατάθλιψη με τον δείκτη θνησιμότητας. Ίσως αυτός είναι ο λόγος που αδυνατούμε να πάρουμε σαφή αποτελέσματα για την λειτουργία της κατάθλιψης στην καρδιαγγειακή νόσο. Είναι πιθανό ο παράγοντας θνησιμότητας να δείχνει αυξημένος εξαιτίας της δεδομένης συνύπαρξης της κατάθλιψης με την οργανική νόσο. Είναι επίσης πιθανό ο χαμηλός δείκτης επιτυχίας στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους να προκαλεί το συγκεκριμένο αποτέλεσμα. Το μόνο που φαίνεται σαφές από όλη αυτή την ερευνητική δραστηριότητα είναι η αναγκαιότητα για την ανάπτυξη και αξιολόγηση περισσότερων θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Ο έλεγχος της νόσου – με την ευρύτερη έννοια της απάλυνσης της ψυχολογικής δυσφορίας, όσων αφορά στην ψυχική διάσταση, και της αποφυγής οξέων στεφανιαίων επεισοδίων όσων αφορά στη σωματική - ίσως είναι πιο αποδεκτή παράμετρος για την εξέταση της σχέσης των δύο παθήσεων αλλά και πιο συναφής με την κλινική πράξη.

Βιβλιογραφία

1. Baldwin, R, Wild, R. Management of Depression in later life. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2004 10: 131-139.
2. Baldwin RC, O'Brien J. Vascular basis of late-onset depres-

sive disorder. *British Journal of Psychiatry*. 2002; 180: 157-160.

3. Penninx BW, Deeg DJ, van Eijk JT, Beekman AT, Guralnik JM. Changes in depression and physical decline in older adults: a longitudinal perspective. *J Affect Disord*. 2000; 61: 1-12.
4. Sesso HD, Kawachi I, Vokonas PS, Sparrow D. Depression and the risk of coronary heart disease in the normative aging study. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 851-856.
5. Rost K, Nutting P, Smith JL, Elliott CE, Dickinson M. Managing depression as a chronic disease: a randomised trial of ongoing treatment in primary care. *British Medical Journal*. 2002; 325: 934.
6. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *Journal of Affective Disorders*. 2002; 72: 227-236.
7. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease: more pieces of the puzzle. *American Journal of Psychiatry*. 2007; 164: 1307-1309.
8. Carney RM, Blumenthal JA, Catellier D, et al. Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 1277-1281.
9. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*. 2004; 66: 802-813.
10. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group*. *Circulation*. 2000 10; 102: 1773-1779.
11. Abramson J, Berger A, Krumholz HM, Vaccarino V. Depression and risk of heart failure among older persons with isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 1725-1730.
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed. rev. Washington, D.C.: American Psychiatric Association. 2000.
13. Kuper H, Marmot M, Hemingway H. Systematic review of prospective cohort studies of psychosocial factors in the etiology and prognosis of coronary heart disease. *Semin Vasc Med*. 2002; 2: 267-314.
14. Koenig HG. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. *Gen Hosp Psychiatry*. 1998; 20: 29-43.
15. Lenfant C, Friedman L, Thom T. Fifty years of death certificates: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 1066-1067.
16. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation*. 1996; 93: 1976-1980.
17. Whooley MA, Browner WS. Association between depressive symptoms and mortality in older women. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 2129-2135.
18. Leigh-Pemberton RA, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Psychopharmacology in the Elderly Person with Cardiovascular Disease. *Annals of Long Term Care*. 2006; 14: 34-45.
19. Murphy GM Jr, Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 1163-1169.
20. Simpson E, Beck C, Richard H, Eisenberg MJ, Pilote L. Drug prescriptions after acute myocardial infarction: dosage,

- compliance, and persistence. *Am Heart J.* 2003; 145: 438-444.
21. Hecht HS. Atherosclerotic risk factors revisited. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 73-75.
 22. Luukinen H, Laippala P, Huikuri HV. Depressive symptoms and the risk of sudden cardiac death among the elderly. *Eur Heart J.* 2003; 24: 2021-2026.
 23. Williams SA, Kasl SV, Heiat A, Abramson JL, Krumholz HM, Vaccarino V. Depression and risk of heart failure among the elderly: a prospective community-based study. *Psychosom Med.* 2002; 64: 6-12.
 24. Kop WJ, Gottdiener JS. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine.* 2005; 67: S37-41.
 25. Theoharides TC, Weinkauf C, Conti P. Brain cytokines and neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 577-581.
 26. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry.* 1999; 4: 317-327.
 27. Dickens C, McGowan L, Percival C, et al. Depression is a risk factor for mortality after myocardial infarction: fact or artifact? *Journal of the American College of Cardiology.* 2007 8; 49: 1834-1840.
 28. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Molecular Psychiatry.* 2007; 12: 247-257.
 29. Manev H, Manev R. 5-lipoxygenase as a possible biological link between depressive symptoms and atherosclerosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64: 1333.
 30. Maurer-Spurej E. Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular diseases: a platelet connection. *Cell Mol Life Sci.* 2005; 62: 159-170.
 31. Cote F, Fligny C, Fromes Y, Mallet J, Vodjdani G. Recent advances in understanding serotonin regulation of cardiovascular function. *Trends Mol Med.* 2004; 10: 232-238.
 32. Broadley AJ, Korszun A, Abdelaal E, et al. Metyrapone improves endothelial dysfunction in patients with treated depression. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 4: 170-175.
 33. McCusker J, Cole M, Keller E, et al. Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients. *Archives of Internal Medicine.* 1998; 158: 705-712.
 34. Pinquart M, Sorensen S. How effective are psychotherapeutic and other psychosocial interventions with older adults? A meta-analysis. *Journal of Mental Health and Aging.* 2001; 7: 207-243.
 35. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JFW. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology.* 2000; 14: 3020.
 36. Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL, et al. Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). *Am J Cardiol* 1990; 66: 59-62.
 37. Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, et al. (2001) Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Library, issue 4.* Oxford: Update Software.
 38. Yeragani VK. Major depression and long-term heart period variability. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 836-839.
 39. Romanelli J, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. The significance of depression in older patients after myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 817-822.
 40. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *Journal of Affective Disorders.* 2002; 69: 47-52.
 41. Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. *Psychosom Med.* 1995; 57: 427-435.
 42. Fountoulakis KN, Tsolaki M, Iacovides A, et al. The validation of the short form of Geriatric Depression Scale in Greece. *Aging Clinical and Experimental Research.* 1999; 11: 367-372.
 43. Rinaldi P, Mecocci P, Benedetti C, et al. Validation of the Five-Item Geriatric Scale in Elderly Subjects in Three Different Settings. *Journal of American Geriatrics Society.* 2003; Vol. 51: 694-698.
 44. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry.* 1961; 4: 561-571.
 45. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, et al. Beck Depression Inventory: exploring its psychometric properties in a palliative care population of advanced cancer patients. *Eur J Cancer Care.* 2007; 16: 244-250.
 46. McFarlane A, Kamath MV, Fallen EL, et al. Effect of centraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *American Heart Journal.* 2001; 142: 617-623.
 47. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and Anxiety as Predictors of Two-Year Cardiac Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65: 62-71.
 48. Mendes de Leon CF, Krumholz HM, Seeman TS, et al. Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women: New Haven EPESE, 1982-1991. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 2341-2348.
 49. Perloff LS, Yarnold PR, Fetzer BK. Control Theory and Type A behaviour, *British Journal of Medical Psychology.* 1988; 61: 365-368.
 50. Barefoot JC, Peterson BL, Harrell FE, et al. Type A behavior and survival: a follow-up study of 1,467 patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1989; 64: 427-432.
 51. Kupper N, Denollet J. Type D personality as a prognostic factor in heart disease: assessment and mediating mechanisms. *Journal of Personality Assessment.* 2007; 89: 265-276.
 52. Cramer D. Social Support and psychological distress in women and men. *British Journal of Medical Psychology.* 1991; 64: 147-158.
 53. Krumholz HM, Butler J, Miller J, et al. Prognostic importance of emotional support for elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation.* 1998; 97: 958-964.
 54. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction: a prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 1003-1009.
 55. Januzzi LJ, Pasternak RC. Depression, hostility, and social isolation in patients with coronary artery disease. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* 2007; 4: 77-85.
 56. Panagiotakos D, Pitsavos C, Skoumas J, et al. Social differences in association to established and emerging cardiovascular risk factors, at population level; the attica study. *Atherosclerosis Supplements.* 2002; 3: 179.

57. Kuper H, Marmot M, Hemingway H. Systematic review of prospective cohort studies of psychosocial factors in the etiology and prognosis of coronary heart disease. *Semin Vasc Med.* 2002; 2: 267-314.
58. ENRICHD Investigators. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction. *JAMA* 2003; 289: 3106-3116.
59. Hallstrom T, Lapidus L, Bengtsson C, Edstrom K. Psychosocial factors and risk of ischaemic heart disease and death in women: a twelve-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *J Psychosom Res.* 1986; 30:451-459.
60. Friedmann E, Thomas SA. Pet ownership, social support, and one-year survival after acute myocardial infarction in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *Am J Cardiol.* 1995; 76: 1213-1217.
61. Welin C, Lappas G, Wilhelmsen L. Independent importance of psychosocial factors for prognosis after myocardial infarction. *J Intern Med.* 2000; 247: 629-639.
62. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *Journal of the American Medical Association.* 2003; 289: 3106-3016.
63. Murberg TA, Bru E. Social relationships and mortality in patients with congestive heart failure. *J Psychosom Res.* 2001; 51: 521-527.
64. Oxman TE, Freeman DH Jr, Manheimer ED. Lack of social participation or religious strength and comfort as risk factors for death after cardiac surgery in the elderly. *Psychosom Med.* 1995; 57: 5-15.
65. Monroe SM, Roberts JE. Conceptualizing and Measuring Life Stresses: Problems, Principles, Procedures, Progress, *Stress Medicine.* 1990; 6: 209-216.
66. Brummett BH, Babyak MA, Siegler IC, Mark DB, Williams RB, Barefoot JC. Effect of smoking and sedentary behavior on the association between depressive symptoms and mortality from coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 529-532.
67. Sutherland B, Jensen L. Living with change: elderly women's perceptions of having a myocardial infarction. *Qual Health Res.* 2000; 10: 661-676.
68. Penninx BWJH, Guralnik JM, Mendes de Leon C, et al. Cardiovascular events and mortality in newly and chronically depressed persons >70 years of age. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 988-994.
69. Shiotani I, Sato H, Kinjo K, et al. Depressive symptoms predict 12-month prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk.* 2002; 9: 153-160.
70. Rees K, Bennett P, West R, Davey Smith G, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 2, Art. No.: CD002902.
71. Thompson LW, Coon DW, Gallagher-Thompson D, Sommer BR, Koin D. Comparison of desipramine and cognitive/behavioral therapy in the treatment of elderly outpatients with mild-to-moderate depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2001; 9: 225-240.
72. Tuma TA. Outcome of hospital-treated depression at 4.5 years. An elderly and a younger adult cohort compared. *British Journal of Psychiatry.* 2000; 176: 224-228.
73. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, et al. Effects of antidepressant treatment on long-term depression status and cardiac prognosis in depressed MI patients. *British Journal of Psychiatry.* 2007; 190: 460-466.
74. Mansour VM, Wilkinson DJ, Jennings GL, et al. Panic disorder: coronary spasm as a basis for cardiac risk? *Med J Aust* 1998; 168: 390-392.
75. Wilkinson DJ, Thompson JM, Lambert GW, et al. Sympathetic activity in patients with panic disorder at rest, under laboratory mental stress, and during panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 511-520.
76. Foster JM, Cheslik D, Nicholson JP. Cardiac Rehabilitation Reduces Depression in Coronary Artery Disease Patients *Circulation.* 2007; 116: II-803.