

Άρθρο Ανασκόπησης

Κατάθλιψη και Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ Κ. ΔΗΜΟΣ, ΠΑΥΛΟΣ Ν. ΣΤΟΥΤΙΑΝΝΟΣ, ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ Ν. ΚΑΚΚΑΒΑΣ,
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Γ. ΤΡΙΚΑΣ

Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, «Η ΕΛΠΙΣ»

Λέξεις ευρετηρίου:
**Κατάθλιψη,
καρδιακή
ανεπάρκεια,
αντικαταθλιπτικά
φάρμακα.**

«ΝΟΥΣ ΥΓΙΗΣ ΕΝ ΣΩΜΑΤΙ ΥΓΙΕΙ». Ένα αρχαίο ρητό που στη σύγχρονη εποχή βρίσκει μεγάλη ανταπόκριση σε θέματα που αφορούν την υγεία. Η σχέση μεταξύ σώματος και ψυχής είναι αμφίδρομη. Όταν κάποιος υποφέρει από κατάθλιψη, τότε όλο το σώμα μπορεί να υποφέρει με αποτέλεσμα να προσβάλλεται πιο εύκολα από ασθένειες και η ανάρρωση να είναι πιο δύσκολη.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
4 Ιουνίου 2008·
Ημερ. αποδοχής:
10 Δεκεμβρίου 2008

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Αθανάσιος Γ. Τρίκας

Μπιζανίου 52
166 73 Πανόραμα
Βούλας, Αθήνα
e-mail:
atrikas@otenet.gr

Εκτενής βιβλιογραφία επιβεβαιώνει τη σχέση μεταξύ των ψυχιατρικών διαταραχών και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι περισσότερες από τις αρχικές μελέτες αφορούσαν τον αντίκτυπο που μπορεί να έχει η διανοητική ασθένεια, όπως το χρόνιο άγχος (stress) και η κατάθλιψη, στην κλινική πορεία και την έκβαση των καρδιακών παθήσεων, συμπεριλαμβανόμενης της προσβολής από έμφραγμα του μυοκαρδίου, της επιδείνωσης της στηθάγχης, της εμφάνισης επικίνδυνων αρρυθμιών και μερικές φορές ακόμη του αιφνίδιου θανάτου.¹⁻³ Εκτός από τα δυσμενή αποτελέσματα που μπορεί να υπάρχουν στην κλινική εκδήλωση και την πρόγνωση, η κατάθλιψη αναγνωρίζεται από τους επιδημιολόγους ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο ίδιας βαρύτητας με το κάπνισμα, την αρτηριακή υπέρταση και την υπερχοληστερόλη.⁴

Η εκτίμηση ότι η κατάθλιψη ασκεί δυσμενή επίδραση και στην καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) άρχισε να μελετάται και να τεκμηριώνεται αρκετά αργότερα. Η κατάθλιψη είναι μια χρόνια πάθηση που συνδέεται με περιορισμούς στη φυσική και κοινωνική λειτουργία ίση ή ακόμα και μεγαλύτερη εκείνης των άλλων κοινών χρόνιων παθήσεων και συνδέεται με αυξημέ-

νη θνητότητα. Από βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις επιβεβαιώνεται ότι η κατάθλιψη είναι πιο κοινή στους ασθενείς με ΚΑ από ότι στο γενικό πληθυσμό.¹

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να περιγράψει τη σχέση που μπορεί να υπάρχει μεταξύ της κατάθλιψης και της ΚΑ. Η προσπάθεια ανάλυσης αυτής της σχέσης βασίστηκε σε διάφορες μελέτες και καθοδηγήθηκε από την προσπάθεια να απαντηθούν τρία βασικά ερωτήματα:

1. Ποιοι είναι εκείνοι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί-αίτια σε αυτή την σχέση;
2. Πως πρέπει να γίνεται α) η κλινική αξιολόγηση και β) ποια είναι η πρόγνωση αυτού του πληθυσμού και
3. Πρόληψη και θεραπεία - ποιος είναι ο στόχος;

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί-αίτια

Η διερεύνηση των πιθανών παθοφυσιολογικών μηχανισμών και των αιτιολογικών παραγόντων για την κοινή εκδήλωση των δύο νοσημάτων πραγματοποιείται με τη βοήθεια διαφόρων επιστημονικών μελετών. Επί του παρόντος, υπάρχει μια σχετική ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών ως προς το γεγονός, ότι δεν έχει απομονωθεί ένας συγκεκριμένος αιτιολογικός

παράγοντας αλλά, αντιθέτως, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων που βρέθηκε να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της κατάθλιψης σε άτομα με ΚΑ.

Αναλυτικότερα, έχουν αναγνωρισθεί και προσδιορισθεί ορισμένοι γενετικοί, παθοφυσιολογικοί, ψυχοκοινωνικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που αναδεικνύουν την πιθανή σχέση (πίνακας 1).⁵⁻⁷ Ένα σημαντικό ερώτημα που προκύπτει από τη μελέτη των παραγόντων αυτών είναι κατά πόσον η κατάθλιψη έχει κάποια αιτιολογική σχέση με την εμφάνιση και ανάπτυξη του συνδρόμου της ΚΑ ή αποτελεί μια συνυπάρχουσα οντότητα και είναι απλώς μια από τις πολλές κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Από την ανάλυση των επιμέρους παραγόντων που αναπτύσσονται στη συνέχεια, φαίνεται ότι η σχέση αυτή είναι συχνά αμφίδρομη. Δηλαδή άλλοτε η ΚΑ οδηγεί στην εμφάνιση και ανάπτυξη της κατάθλιψης, άλλοτε η κατάθλιψη οδηγεί στην εξέλιξη και επιδείνωση της ΚΑ και άλλοτε κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οδηγούν στην εμφάνιση και των δυο καταστάσεων. Παρά το πλήθος των μέχρι σήμερα δεδομένων, φαίνεται ότι μάλλον χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την πλήρη διερεύνηση της σχέσης αυτής.

Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες, πρόσφατες μελέτες έχουν προσδιορίσει τους ίδιους γενετικούς πολυμορφισμούς να είναι συνδεδεμένοι, με την ανάπτυξη της κατάθλιψης και της καρδιαγγειακής νόσου. Το αλληλόμορφο γονίδιο της G-πρωτεΐνης beta-3 825T έχει συνδεθεί με την κατάθλιψη⁸ όπως επίσης και με την αρτηριακή υπέρταση,⁹ έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για ΚΑ. Μια αλληλεπίδραση μεταξύ του αλληλόμορφου γονιδίου της G-πρωτεΐνης beta-3 825T και εκείνου του αλληλόμορφου γονιδίου του μετατρέπτικου ένζυμου D πιθανώς έχει ρόλο στη γένεση των δύο παθήσεων.

Σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς παράγο-

ντες, η αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών στην κυκλοφορία παρατηρείται και στις δύο ασθένειες με αποτέλεσμα να επιτείνεται η κατάθλιψη στους ασθενείς με ΚΑ. Βασικός κοινός μηχανισμός είναι και η επακόλουθη φλεγμονή, με υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών κυτοκινών, οι οποίες επάγουν και επάγονται από την καταθλιπτική συνδρομή και στη συνέχεια παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της ΚΑ.¹⁰ Συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα των κυτοκινών ιδιαίτερα της ιντερολευκίνης-6 (IL-6), της ιντερολευκίνης-1 (IL-1) και του παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα (TNFα) βρέθηκε ότι έχουν δυσμενή επίπτωση στην καρδιακή λειτουργία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η εργασία των Parissi και συν.¹¹ που μελέτησε την έκφραση των κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών (TNF-α και IL-6) και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-10) και του διαλυτού επαγωγέα της απόπτωσης Fas ligand στους ασθενείς με χρόνια ΚΑ με συμπτώματα κατάθλιψης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης οι ασθενείς με συμπτώματα κατάθλιψης εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα του TNF-α και του διαλυτού Fas ligand καθώς και σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα της IL-10, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν κατάθλιψη. Κατά την άποψη των συγγραφέων, ένα δυσλειτουργικό δίκτυο κυτοκινών καθώς και η ενεργοποίηση σηματοδοτικών μορίων για το μηχανισμό της απόπτωσης, φαίνεται να ενέχονται στην παθοφυσιολογία του χρόνιου ψυχικού stress και της κατάθλιψης στους ασθενείς με ΚΑ.

Σε μια παρόμοια μελέτη των Ferketich και συν.¹² διερευνήθηκε η συσχέτιση των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-6, IL-1beta και TNF-α σε ασθενείς με ΚΑ με ή χωρίς συμπτώματα κατάθλιψης, όπως αυτά εκτιμήθηκαν με την κλίμακα Beck Depression Inventory (BDI), θεωρώντας σαν ουδό για την ύπαρξη κατάθλιψης το score ≥ 10 . Μετά από την εφαρμογή κατάλληλων μοντέλων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση του TNF-α με το BDI score καθώς και με υποπάρμετρο του BDI score που εκτιμά την καταθλιπτική διάθεση ανεξάρτητα από τα φυσικά σημεία και συμπτώματα. Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν είναι ότι υπάρχει μια εξαρτώμενη από την κατάθλιψη ενεργοποίηση προφλεγμονωδών κυτοκινών η οποία ίσως προάγει την εξέλιξη της νόσου και αυξάνει την θνητότητα σε ασθενείς με ΚΑ.

Επίσης, η μείζονα κατάθλιψη φαίνεται πως συσχετίζεται με διαταραχές στη λειτουργικότητα των αμινοεπαλίων, με αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων 5HT2 και IIβ/IIIα, αυξημένα επίπεδα β-TG

Πίνακας 1. Ενδεικτικοί κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί κατάθλιψης και καρδιακής ανεπάρκειας

- κοινή γενετική προδιάθεση
- αυξημένη ενεργοποίηση των αμινοεπαλίων
- φλεγμονώδεις παράγοντες
- αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών
- αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης
- μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή
- παρέκκλιση διαιτητικών οδηγιών
- άρνηση άσκησης / καθιστική ζωή
- φτωχή οικογενειακή και κοινωνική υποστήριξη
- ισχαιμία οφειλόμενη σε stress

PF4, και αυξημένη κινητοποίηση του ασβεστίου, συμβάλλοντας σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας και υπεργλοιοτητας, η οποία επιτείνει την ΚΑ.¹³ Καθοριστικό ρόλο φέρεται να εκφράζει μια ευρύτερη διαταραχή που ενδυναμώνει την ανοσολογική διεγερση και την κυτταρική ανοσία, όπως καταδείχτηκε από τη διαταραχή του λόγου των T1 προς T2 λεμφοκυττάρων η οποία συσχετίζεται και με την πρόγνωση των ασθενών με κατάθλιψη και ΚΑ.¹⁴

Από την άλλη πλευρά, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες όπως αγχωτικές καθημερινές καταστάσεις, η μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, η παρέκκλιση διαιτητικών οδηγιών, η άρνηση άσκησης έχουν καταδειχθεί ότι μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς την κατάθλιψη με αποτέλεσμα επίσης περαιτέρω την επιδείνωση της ΚΑ.

Τέλος, περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως οικογενειακό και κοινωνικό περιβάλλον πολλές φορές συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση κατάθλιψης σε ασθενείς με ΚΑ καθώς δεν μπορούν να κατανοήσουν την ψυχοσύνθεση αυτών των ασθενών με αποτέλεσμα να τους δημιουργούν επιπλέον συναισθηματική φόρτιση, αίσθημα ανασφάλειας και απόρριψης.

Κλινικά δεδομένα

Αξιολογώντας τους καταθλιπτικούς ασθενείς με ΚΑ

Η συχνή εμφάνιση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας καθώς και η επιβαρυντική της επίπτωση στην πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ κάνει επιτακτική την ανάγκη να μην διαλάθει της έγκαιρης διάγνωσης και της εμπεριστατωμένης αξιολόγησης αυτών των ασθενών με μια τόσο σημαντική ψυχική διαταραχή. Η διάγνωση μιας καταθλιπτικής συνδρομής απαιτεί την παρουσία πέντε ή περισσότερων των ακόλουθων συμπτωμάτων, όπως συστήνονται από το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο για τις Διανοητικές Διαταραχές - Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM):¹⁵ α) αϋπνία, β) μειωμένο ενδιαφέρον ή ευχαρίστηση για όλες, ή σχεδόν για όλες τις δραστηριότητες, γ) συναισθήματα απαξίωσης ή ενοχής, δ) κόπωση ή εύκολη κόπωση, ε) μειωμένη δυνατότητα για σκέψη ή για αυτοσυγκέντρωση, στ) σημαντική απώλεια ή αύξηση του σωματικού βάρους σε συνάρτηση με ανάλογη μείωση ή αύξηση της όρεξης, ζ) ψυχοκινητική διαταραχή, η) επαναλαμβανόμενες σκέψεις που αφορούν τον θάνατο, την αυτοκαταστροφή ή εκείνης της αυτοκτονίας και

επιπλέον κακή διάθεση (mnemonic-μνημονικός κανόνας, (πίνακας 2). Αυτά τα συμπτώματα πρέπει να είναι παρόντα σχεδόν καθημερινά για μια περίοδο δύο εβδομάδων περίπου, και τουλάχιστον ένα από τα συμπτώματα πρέπει να είναι είτε κακή διάθεση, είτε απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης καθώς και να αντιπροσωπεύουν μια παθολογική αλλαγή που επέρχεται στην ψυχική σφαίρα σε σχέση με την προηγούμενη υγιή ψυχική κατάσταση. Η αξιολόγηση της κατάθλιψης στον ασθενή με ΚΑ απαιτεί κατανόηση των παραγόντων κινδύνου. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν: θηλυκό γένος, προηγούμενο επεισόδιο κατάθλιψης, κληρονομικότητα κατάθλιψης, έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης και απώλεια σημαντικού ρόλου στην ζωή. Αυτές οι πληροφορίες μπορούν να αποκτηθούν με μια πλήρη συνέντευξη από τον ασθενή.¹⁶

Η επίσημη διάγνωση της κατάθλιψης τίθεται μετά από προσωπική συνέντευξη του ασθενούς με τον ψυχίατρο, όμως υπάρχουν πολλά διαθέσιμα ερωτηματολόγια που συμπληρώνονται από τον ίδιο τον ασθενή ή τον κλινικό ιατρό με σκοπό να ανιχνεύσουν οποιαδήποτε καταθλιπτική συμπτωματολογία (Πίνακας 3). Παραδείγματος χάριν, η κλίμακα αυτοαξιολόγησης της κατάθλιψης κατά Zung¹⁷ των 20 ερωτήσεων, που παρουσιάζεται στον πίνακα 4, είναι από τις πλέον αξιόπιστες κλίμακες και χρησιμοποιείται από τις περισσότερες μελέτες και έρευνες, επιπλέον είναι διαθέσιμη σε πάνω από 30 γλώσσες και έχει ευρείες πολιτισμικές εφαρμογές.¹⁸ Αυτά τα όργανα μελέτης είναι ευαίσθητα στις αλλαγές που επέρχονται από την κατάθλιψη και επομένως είναι χρήσιμα για την επεξεργασία και ποσοτικοποίηση του καταθλιπτικού φορτίου. Παρ' όλα αυτά τα οφέλη, ο μέγιστος κίνδυνος που συνδέεται με την διαλογή των καταθλιπτικών ασθενών περιλαμβάνει την πιθανή καταγραφή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Στους ασθενείς με ΚΑ η δυσκολία στη διάγνωση

Πίνακας 2. Συμπτώματα κατάθλιψης (SIG E CAPS + MOOD Mnemonic-Μνημονικός κανόνας)

| | |
|---|--|
| S | sleep (insomnia or hypersomnia) |
| I | interests (diminished interest or pleasure from activities) |
| G | guilt (excessive or inappropriate guilt, feelings of worthlessness) |
| E | energy (loss of energy or fatigue) |
| C | concentration (diminished concentration or indecisiveness) |
| A | appetite (decrease or increase in appetite, weight loss or gain) |
| P | psychomotor retardation/agitation |
| S | suicide (recurrent thoughts of death, suicidal ideation, or suicide attempt) |

Πίνακας 3. Σημαντικότερα ερωτηματολόγια αξιολόγησης της Κατάθλιψης σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια

| Κλίμακες αξιολόγησης | Περιγραφή | Score |
|---|---|---|
| Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS) | Παρέχει μια ποσοτική αξιολόγηση της κατάθλιψης. Περιλαμβάνει 20 ερωτήσεις που αξιολογούν συναισθηματική, ψυχολογική και σωματική «φόρτιση». Πέντε εκ των 20 ερωτήσεων προσδιορίζουν σωματικά συμπτώματα. | < 50: απουσία κατάθλιψης 50-59: ήπια μορφή κατάθλιψης 60-69: μέτρια προς έντονη κατάθλιψη > 70: σοβαρή κατάθλιψη |
| Beck Depression Inventory (BDI) | Αποτελείται από ερωτηματολόγιο των 21 ερωτήσεων που έχει καθιερωθεί για τον έλεγχο καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Μόνο πέντε από τις ερωτήσεις αφορούν σωματικά συμπτώματα, ενώ οι υπόλοιπες 16 αντανακλούν μη σωματικά συμπτώματα κατάθλιψης. | 0-13: φυσιολογικά όρια 14-19: ήπια μορφή 20 -28: μέτρια 29-63: σοβαρή κατάθλιψη |
| Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) | Είναι ένα από τα πιο κοινά ερωτηματολόγια ανίχνευσης κατάθλιψης που βοηθάει στο να καθοριστεί το κατάθλιπτικό φορτίο. | > 20 αξιολογεί καταθλιπτικά συναισθήματα και συμπεριφορές κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας |
| Geriatric Depression Scale (GDS). | Αποτελείται από 15 ερωτήσεις και αναπτύχθηκε ως ένα βασικό μέτρο για αξιολόγηση της κατάθλιψης σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. | 0-14: δεν χαρακτηρίζει κατάθλιψη 15-30: σηματοδοτεί κατάθλιψη |
| Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) | Είναι από τις πιο ευρέως διαδομένες κλίμακες αξιολόγησης της κατάθλιψης. Περιέχει 17 ερωτήματα που αξιολογούν συμπτώματα κατάθλιψης διάρκειας περισσότερο της μια εβδομάδας | 0-7: εντός των φυσιολογικού φάσματος (ή σε κλινική ύφεση) ≥20: τουλάχιστον μετρία βαρύτητας κατάθλιψη |
| Hospital Anxiety And Depression Scale (HADS) | Αποτελείται από 14 ερωτήσεις από τις οποίες οι επτά αξιολογούν το άγχος και οι υπόλοιπες επτά αξιολογούν την κατάθλιψη. Μία βασική καινοτομία που συνοδεύει την HADS είναι ότι εύκολα αποκλείει συμπτώματα που ενδέχεται να προκύψουν από άλλες ασθένειες | 0-7: φυσιολογικό εύρος 8-10 : οριακή τιμή για χαρακτηρισμό κατάθλιψης, ≥ 11 κατάθλιψη |

ση είναι ακόμη μεγαλύτερη, γιατί τα «σωματικά» συμπτώματα της κατάθλιψης συγχέονται με τη συμπτωματολογία της ΚΑ. Για να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος, οι ασθενείς με ένα θετικό αποτέλεσμα κατάθλιψης πρέπει να περάσουν από συνέντευξη εκτενέστερα με τον ειδικό, ώστε να επιβεβαιωθεί ή να αποκλεισθεί η κατάθλιψη.

Κλινική έκβαση

Τουλάχιστον εδώ και δύο δεκαετίες άρχισε να καταγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία η συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της κατάθλιψης και της καρδιαγγειακής νόσου.^{4,7} Δημοσιευμένες μελέτες παρέχουν αρκετά στοιχεία που καθορίζουν τη σχέση της

κατάθλιψης με τις καρδιακές παθήσεις. Παρέχονται στοιχεία που συσχετίζουν την κατάθλιψη και την επίπτωση αυτής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ), μεταξύ της κατάθλιψης και της θνησιμότητας στους ασθενείς με τεκμηριωμένη ΣΝ και μεταξύ της κατάθλιψης και της θνησιμότητας στους πληθυσμούς με ή χωρίς ΣΝ.^{19,20} Σημαντική κατάθλιψη έχει αναφερθεί στο 15%-22% των ασθενών που πάσχουν από καρδιαγγειακή πάθηση, ενώ αντίστροφα το 65% από αυτόν τον πληθυσμό παρουσιάζουν ήπια συμπτώματα κατάθλιψης.² Σε άλλες μελέτες η κατάθλιψη είναι καθιερωμένη ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου που συμβάλλει στη φτωχή έκβαση και τη θνησιμότητα στους ασθενείς με ΣΝ.²¹ Εντούτοις, το τελευταίο διάστημα, το ερευνητικό ενδιαφέρον

Πίνακας 4. Κλίμακα αυτοαξιολόγησης της κατάθλιψης κατά Zung

1. Αισθάνομαι αποθαρρυσμένος και στεναχωρημένος
2. Το πρωί αισθάνομαι καλύτερα
3. Κλαίω ή αισθάνομαι ότι θα κλάψω
4. Τι νύχτα έχω απ΄πνιξ
5. Η όρεξη μου για φαγητό είναι ίδια, τρώω όσο και παλαιότερα
6. Απολαμβάνω το sex
7. Παρατηρώ ότι χάνω βάρος
8. Έχω πρόβλημα δυσκοιλιότητας
9. Η καρδιά μου κτυπά γρηγορότερα απ΄ το συνηθισμένο
10. Αισθάνομαι κούραση χωρίς λόγο
11. Το μυαλό μου είναι τόσο «ξάστερο» όσο και παλαιότερα
12. Κάνω εύκολα τα πράγματα που έκανα και παλαιότερα
13. Είμαι ανήσυχος και δεν μπορώ να κάτσω ήσυχα
14. Αισθάνομαι αισιόδοξος για το μέλλον
15. Είμαι πιο οξύθυμος από συνήθως
16. Μου είναι εύκολο να λαμβάνω αποφάσεις στα καθημερινά θέματα
17. Αισθάνομαι χρήσιμος και αναγκαίος για τους άλλους
18. Αισθάνομαι ότι η ζωή μου είναι αρκετά ικανοποιητική
19. Αισθάνομαι ότι οι άλλοι θα ήταν καλύτερα εάν είχα πεθάνει
20. Απολαμβάνω τα πράγματα που έκανα παλαιότερα

| | Συχνά ή καθόλου | Συχνά | Πολύ συχνά | Συνεχώς |
|----|-----------------|-------|------------|---------|
| 1 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 3 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 6 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 7 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 12 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 13 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 17 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 18 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 19 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20 | 4 | 3 | 2 | 1 |

Αν το score είναι:

- <50 φυσιολογικά όρια
- 50-59 ήπια μορφή κατάθλιψης
- 60-69 μέτρια προς έντονη κατάθλιψη
- > 70 σοβαρή κατάθλιψη

έχει στραφεί πλέον στη σχέση που μπορεί να υπάρχει μεταξύ της κατάθλιψης και της ΚΑ. Από πρόσφατες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις φαίνεται ότι 5 εκατομμύρια Αμερικανών πάσχουν από ΚΑ και περίπου 400.000 νέες περιπτώσεις ΚΑ διαγιγνώσκο-

νται ετήσια, ενώ τα ποσοστά της κατάθλιψης μεταξύ ασθενών με ΚΑ κυμαίνονται από 24%-42%. Από άλλες μελέτες φαίνεται η κατάθλιψη να είναι συχνή σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ με επιπολασμό που κυμαίνεται από 13% έως 77%, ανάλογα με τα διαγνωστικά μέσα που χρησιμοποιούνται και τα πληθυσμιακά χαρακτηριστικά.^{22,23}

Στην Ελλάδα, σήμερα ο επιπολασμός της ΚΑ ανέρχεται σε 0,3-2% στο γενικό πληθυσμό και σε 8-16% σε άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών, ενώ ετησίως προστίθενται 1-5 νέες περιπτώσεις ανά 1000 άτομα. Έτσι, υπολογίζεται ότι υπάρχουν 200.000 ασθενείς με ΚΑ και κάθε έτος διαγιγνώσκονται 30.000 νέες περιπτώσεις, ενώ σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών φαίνεται να συνυπάρχει κατάθλιψη.²⁴ Για αυτόν τον λόγο τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μια σημαντική εστίαση της έρευνας, με αυξανόμενο αριθμό δημοσιεύσεων για ασθενείς με κατάθλιψη και ΚΑ. Από τις διεθνείς μελέτες, οι Vaccarino και συν.²⁵ διαπίστωσαν ότι 35%, 33,5%, και 9% ενός δείγματος ασθενών με ΚΑ άνω των 50 ετών συνοδεύταν από ήπια, μέτρια, ή βαριά κατάθλιψη (παλαιότερος ορισμός) αντίστοιχα, ενώ οι Jiang και οι συν.²⁶ διαπίστωσαν ότι το 13,9% των ασθενών με ΚΑ με παρακολούθηση για 18 έτη, ικανοποιούσαν κριτήρια για σημαντική καταθλιπτική συνδρομή.

Σε μια μετανάλυση που συμπεριέλαβε 8 μελέτες πρόγνωσης με συνολικά 2.489 ασθενείς, αν και υπήρχε ετερογένεια στα διαγνωστικά μέσα που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της καταθλιπτικής συνδρομής (αυτοβαθμολογούμενα ερωτηματολόγια, συνέντευξη από ψυχίατρο, ιατρικό ιστορικό), στο χρόνο παρακολούθησης (από 6 μήνες έως 4 έτη) καθώς και στο τελικό αποτέλεσμα (θνητότητα, ανάγκη για μεταμόσχευση, επανεισαγωγές), οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη και ΚΑ συνοδεύονται από διπλάσιο κίνδυνο καρδιακού θανάτου και οποιουδήποτε καρδιαγγειακού συμβάματος.²⁷⁻²⁹ Σε μια άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη πρόγνωσης σε ασθενείς με ΚΑ, 302 από τους 1006 ασθενείς, που αξιολογήθηκαν με το ερωτηματολόγιο Beck Depression Inventory (BDI) χαρακτηρίστηκαν ως καταθλιπτικοί, με BDI άθροισμα >10. Μετά από μέσο διάστημα παρακολούθησης 971±730 ημερών, οι ασθενείς με BDI άθροισμα 5-9, 10-18 και >19 είχαν 21%, 53% και 83% αντίστοιχα μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με όσους είχαν άθροισμα <5 (p<0.0001). Η κατάθλιψη αποδείχθηκε και σε αυτή την μελέτη ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας όπως και η προχωρημένη ηλικία, η ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ, το ιστορικό

σακχαρώδους διαβήτη και η υψηλότερη κατά NYHA ταξινόμηση.²⁷

Σε πρόσφατη μελέτη των Parissi και συν.³⁰ εκτιμήθηκε η κλινική και προγνωστική αξία των κλιμάκων αξιολόγησης της κατάθλιψης [Beck Depression Inventory (BDI), Zung Self-rating Depression Scale (Zung SDS)] σε συνδυασμό με τα επίπεδα του BNP σε ασθενείς με ΚΑ. Μελετήθηκαν 155 ασθενείς με ΚΑ με ερωτηματολόγια εκτίμησης της κατάθλιψης και της λειτουργικής ικανότητας, με μέτρηση του BNP και με 6-λεπτη δοκιμασία βάδισης και παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες για καρδιαγγειακά συμβλήματα, συμπεριλαμβανομένων των θανάτων από οποιαδήποτε αιτία ή επανεισαγωγών για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ήταν ότι οι ασθενείς με ΚΑ και συμπτώματα κατάθλιψης έχουν μειωμένη σωματική δραστηριότητα, που συνδέεται με υπέρμετρη νευροορμονική ενεργοποίηση. Μεταξύ των διαφόρων κλιμάκων – ερωτηματολογίων που μελετήθηκαν, η Zung SDS φαίνεται ότι προβλέπει ανεξάρτητα το κλινικό αποτέλεσμα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα BNP. Έτσι ο συνδυασμός αυτών των δύο μεθόδων αποτελεί ένα πρακτικό μέσο για την διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με συμφορητική ΚΑ.

Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι ψυχοκοινωνικές διαστάσεις των δυο νοσημάτων που αφορούν τις τεράστιες δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης που συνδέονται με την επικρατούσα σχέση της κατάθλιψης στους ασθενείς με ΚΑ.³¹

Πρόληψη και θεραπεία

Όπως περιγράφεται από τα παραπάνω, τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε ασθενείς με ΚΑ συνδέονται έντονα με έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας, με αύξηση του κινδύνου εισαγωγής στο νοσοκομείο και μεγάλη θνητότητα. Με την παρουσία τέτοιων στοιχείων προτείνεται από τους ειδικούς ότι μειώνοντας το φορτίο της κατάθλιψης στους ασθενείς με ΚΑ μπορεί να βελτιωθεί η υγεία και η ποιότητα ζωής αυτών.³² Ακόμα, και μεταξύ εκείνων των ασθενών με ΚΑ που δεν είναι καταθλιπτικοί, θα ήταν χρήσιμο και δόκιμο να προσδιορισθεί ποιοι ασθενείς έχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν κατάθλιψη, ώστε να διευκολυνθεί η ανάγκη για παρέμβαση και να μειωθεί η επίπτωση της κατάθλιψης. Προηγούμενες μελέτες υποστήριξαν την έννοια ότι τα προγράμματα πρόληψης της κατάθλιψης μπορούν να είναι αποτελεσματικά και να προλαμβάνουν δυσοίωνες εξελίξεις με κοινό συμπέρασμα «προλάβετε τις ανάγκες, παρά απλά αντιδράστε στα γεγονότα».³³

Ψυχοκοινωνική θεραπεία

Η αποτελεσματικότερη ψυχοκοινωνική θεραπεία για την κατάθλιψη είναι η θεραπεία της γνωσιακής-συμπεριφοράς (cognitive-behavior therapy-CBT).³¹ Η CBT προϋποθέτει ότι οι ασθενείς είναι ενεργοί συμμετέχοντες στη θεραπεία και ότι υπάρχουν αμοιβαίες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των περιβαλλοντικών γεγονότων, των σκέψεων τους και της συμπεριφοράς τους. Με την CBT, οι κλινικοί ιατροί ενθαρρύνονται για να ελέγξουν τις σκέψεις καθώς και τα γεγονότα εκείνα που μπορούν να οδηγήσουν στην κατάθλιψη. Οι ασθενείς καθοδηγούνται πιο εύκολα για να διαπιστώσουν το πρόβλημα τους, να καταλάβουν την καταθλιπτική κατάσταση που βιώνουν με απώτερο σκοπό να ληφθούν κατάλληλα μέτρα αντιμετώπισης αυτής. Ως φαίνεται, στους καταθλιπτικούς ασθενείς με ΚΑ υπάρχει συχνά δυσχέρεια για αξιολόγηση της λειτουργικής τους ικανότητας.³⁴ Ο κλινικός ιατρός πρέπει να αξιολογήσει αυτούς τους ασθενείς για τις παράλογες σκέψεις που συνήθως εκφράζουν και να τους ενθαρρύνει να αντιμετωπίσουν αυτές τις σκέψεις με την παροχή των εξακριβωμένων πληροφοριών ως προς τις αληθινές λειτουργικές δυνατότητες που αφορούν την σωματική και κοινωνική τους δραστηριότητα. Όλες αυτές οι προσπάθειες μπορούν να βελτιώσουν την παθολογική ψυχική σφαίρα και να οδηγήσουν σε μια θετικότερη προσέγγιση όσον αφορά τη βελτίωση της υγείας και την ποιότητα ζωής.

Φαρμακευτική θεραπεία

Για την επιλογή ενός αντικαταθλιπτικού φάρμακου σε έναν ασθενή με ΚΑ, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η αποτελεσματικότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις. Συγκεκριμένες μελέτες αναφέρουν ότι υπάρχουν ελάχιστες διαφορές όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, όχι μόνο μεταξύ των φαρμάκων μιας κατηγορίας αλλά και μεταξύ όλων των κατηγοριών. Επιπλέον, καμία διαφορά δεν έχει βρεθεί στην θεραπεία μεταξύ ήπιας και μέτριας κατάθλιψης.^{35, 36} Συνεπώς, η αποτελεσματικότητα παίζει δευτερεύοντα ρόλο, ενώ οι παρενέργειες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και οι αλληλεπιδράσεις με την συγχροήγηση και άλλων σκευασμάτων γίνονται πρωταρχικής σπουδαιότητας. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΚΑ, δεδομένου ότι είναι πιθανότερο να είναι ηλικιωμένοι, να είναι πάσχοντες και από άλλες νοσηρές καταστάσεις με αποτέλεσμα η φαρμακευτική τους αγωγή να συμπεριλαμβάνει τη χρήση και άλλων φάρμακων.³⁷

Δύο μεγάλες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων είναι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. Τα κλασικά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά πρέπει να αποφεύγονται λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, αρρυθμίες, διαταραχές στη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα (πίνακας 5). Η υπόταση έχει μια ξεχωριστή θέση ως ανεπιθύμητη ενέργεια των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.^{38, 39} Σε μελέτη των Glassman και συν.⁴⁰ από τους δεκαπέντε ασθενείς με ΚΑ στους οποίους χορηγήθηκε ιμιπραμίνη, επτά ανέπτυξαν σοβαρή ορθοστατική υπόταση. Σοβαρή προαρρυθμική δράση με αποτέλεσμα εμφάνιση απειλητικών αρρυθμιών έχει επίσης αναφερθεί ως επιπλοκή των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών.⁴¹ Τέλος, ιδιαίτερη σημασία για έναν ασθενή με ΚΑ έχει η επίδραση του αντικαταθλιπτικού φάρμακου στη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα. Όμως, ο μικρός αριθμός ασθενών που περιλαμβάνονται σε διάφορες μελέτες δεν έχουν καταδείξει σημαντικές επιπτώσεις στην λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας με τα αντικαταθλιπτικά χάπια.^{38,42,43}

Αντίθετα, η νεότερη κατηγορία των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, που συμπεριλαμβάνει τη φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, σιταλοπράμη, παροξετίνη φαίνεται πως εξασφαλίζει ασφαλέστερη χορήγηση χωρίς τις προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες της κατηγορίας των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και θα πρέπει να θεωρείται ως θεραπεία εκλογής αφού στερείται αντιχολινεργικών ιδιοτήτων και συνεπώς η προαρρυθμική δράση είναι αρκετά περιορισμένη.^{37,44}

Παρά ταύτα, ελάχιστα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντικαταθλιπτικής αγωγής στις καρδιαγγειακές παθήσεις υπάρχουν και κυρίως αφορούν την στεφανιαία νόσο, ενώ σε πολύ πρώιμο στάδιο βρίσκονται μελέτες για την θεραπεία της κατάθλιψης στην ΚΑ. Η πρώτη προσπάθεια χορήγησης αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης σε ασθενείς με ΚΑ δημοσιεύθηκε πολύ πρόσφα-

τα και αφορούσε στη χορήγηση παροξετίνης. Η μελέτη κατέδειξε το όφελος στα επίπεδα κατάθλιψης και της ποιότητας ζωής για την ομάδα που έλαβε παροξετίνη έναντι της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο (69% έναντι 23% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ανέκαμψε από την καταθλιπτική συνδρομή).⁴⁵ Μια άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη (SADHART), που αφορούσε τη χορήγηση του αντικαταθλιπτικού φάρμακου Sertraline σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ανέδειξε ότι η θεραπεία της κατάθλιψης σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί να επιτευχθεί χωρίς επιπλοκές ή ανησυχητική αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων.⁴⁶ Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη SADHART-CHF (Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with CHF), μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαίοποιημένη, διπλή – τυφλή μελέτη, η οποία σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της sertraline στη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης στους ασθενείς με ΚΑ, καθώς και τα αποτελέσματα της αντικαταθλιπτικής θεραπείας στα καρδιακά συμβάματα και στη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών αυτών.⁴⁷ Συμπεριλήφθηκαν 469 ασθενείς ≥ 45 ετών με μείζονα κατάθλιψη και χρόνια ΚΑ, με κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας $\leq 45\%$, και λειτουργικό στάδιο κατά NYHA $\geq \text{II}$, οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν σε sertraline ή εικονικό φάρμακο (διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδες) με παράλληλη ψυχολογική υποστήριξη από νοσηλευτικό προσωπικό εξειδικευμένο στην κατάθλιψη και στις δυο ομάδες και παρακολούθηθηκαν για διάστημα 6 μηνών. Τα πρωτογενή κλινικά σημεία ήταν η μεταβολή στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της κατάθλιψης και η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, της θνητότητας και της νοσηρότητας. Τα πρώτα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν στο 13ο ετήσιο συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρείας Καρδιακής Ανεπάρκειας,⁴⁸ όπου οι ερευνητές ανακοίνωσαν ότι, αν και η sertraline είναι ασφαλής όσον αφορά τα μείζονα καρδιακά συμβάματα, οι ασθενείς με ΚΑ και κατάθλιψη δεν παρουσίασαν ούτε βελτίωση ούτε επιδείνωση από τη συγκεκριμένη θεραπεία. Όσον αφορά δευτερεύοντα κλινικά σημεία, παρατηρήθηκε βελτίωση στο ερωτηματολόγιο εκτίμησης της μυοκαρδιοπάθειας του Kansas City (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-KCCQ) και στην κλίμακα αξιολόγησης της κατάθλιψης του Hamilton (Hamilton Depression Scale score). Βελτίωση στα πρωτεύοντα κλινικά σημεία παρατηρήθηκε στην ομάδα των ασθενών με επιδείνωση της ΚΑ που οδηγούσε σε εισαγωγή σε νοσοκομείο (placebo 12% vs sertraline 8%). Παρ' όλα αυτά η μελέτη δεν είχε την ισχύ για να εκτιμήσει

Πίνακας 5. Παρενέργειες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στο καρδιαγγειακό σύστημα

- Υπόταση
- Υπερτασική κρίση
- Αρρυθμίες
- Παράταση QT διαστήματος
- Βραδυκαρδία/ταχυκαρδία
- Αύξηση/μείωση του χρόνου προθρομβίνης
- Διαταραχές στη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα

την ολική θνητότητα, τις επανεισαγωγές και τη θνητότητα από ΚΑ.

Με την πιο πάνω διαπίστωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και την αλληλεπίδραση που υπάρχει μεταξύ των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και αυτών της ΚΑ θα πρέπει εξ' ορισμού η επιλογή κάθε φαρμάκου να είναι προσεχτική.

Επιλογή των θεραπευτικών μέτρων

Η CBT είναι προτιμότερη όταν ισχύουν οι παρακάτω προϋποθέσεις: 1) η κατάθλιψη δεν είναι βαριά, 2) η κατάθλιψη δεν είναι χρόνια, 3) τα ψυχωτικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα είναι απόντα, 4) μια προηγούμενη απάντηση σε CBT ήταν θετική, 5) οι υπηρεσίες CBT είναι διαθέσιμες, 6) υπάρχει ιατρική αντένδειξη στα φάρμακα, 7) η αποκατάσταση δεν έχει επιτευχθεί με το φάρμακο μόνο και 8) υπάρχουν περίπλοκοι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες.¹⁶

Αντιθέτως, η χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων εξετάζεται με οποιοσδήποτε από τους ακόλουθους όρους: 1) η κατάθλιψη να είναι βαριά 2) η κατάθλιψη να είναι χρόνια ή επαναλαμβανόμενη 3) τα ψυχωτικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα να είναι παρόντα 4) να έχει υπάρξει προηγούμενη θετική απάντηση σε φαρμακευτική αγωγή 5) να υπάρχει κληρονομικότητα κατάθλιψης και 6) ο ασθενής να είναι ανίκανος να συμμετάσχει στην εργασία που απαιτείται στην ψυχοθεραπεία.

Συμπεράσματα

Ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου, η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, η αξιολόγηση των κλινικών δεδομένων και η πρόληψη με τη βελτιστοποίηση των καρδιολογικών και ψυχιατρικών θεραπευτικών στρατηγικών εμφανίζονται ουσιαστικοί για αυτούς τους ασθενείς. Η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία και της ΚΑ και της κατάθλιψης μπορούν να αποτρέψουν τα περαιτέρω παθοφυσιολογικά αποτελέσματα στην καρδιά και τον εγκέφαλο. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην «επισκόπηση» ενός τέτοιου περιστατικού, με πρωτεύοντα σκοπό τη «βελτίωση» αυτής της βλαβερής φυσικής και ψυχοκοινωνικής κατάστασης. Η πρόσθετη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στα καρδιακά αποτελέσματα της αντικαταθλιπτικής φαρμακολογικής θεραπείας και πολλές φορές της ψυχοκοινωνικής θεραπείας σε ασθενείς με ΚΑ. Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη τη συχνότητα των ανεπιθύμητων παρενεργειών των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών

σε σχέση με τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, θα πρέπει η επιλογή των «δεύτερων» να θεωρείται η «πρώτη» θεραπεία εκλογής.

Τελικά, σήμερα ίσως θα πρέπει να υιοθετήσουμε την ακόλουθη φράση: «ΝΟΥΣ ΥΓΙΗΣ ΕΝ ΚΑΡΔΙΑ ΥΓΙΗ»

Βιβλιογραφία

1. Anda R, Williamson D, Jones D, et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology*. 1993; 4: 285-294.
2. Carney RM, Freedland KE, Sheline YI, Weiss ES. Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists. *Clin Cardiol*. 1997; 20: 196-200.
3. Whooley MA. Depression and cardiovascular disease: healing the broken-hearted. *JAMA* 2006; 295: 2874-2881.
4. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA*. 1993; 270: 1819-1825.
5. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor C M. Why is depression bad for the failing heart? A review of the mechanistic relationship between depression and heart failure. *J Card Fail*. 2004; 10: 258-271.
6. Carney RM, Howells WB, Blumenthal JA, et al. Heart rate turbulence, depression, and survival after acute myocardial infarction. *Psychosom Med*. 2007; 69: 4-9.
7. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med*. 1996; 58: 99-110.
8. Lee HJ, Cha JH, Ham BJ, et al. Association between a G-protein beta 3 subunit gene polymorphism and the symptomatology and treatment responses of major depressive disorders. *Pharmacogenomics J*. 2004; 4: 29-33.
9. Poch E, Gonzalez D, Gomez-Angelats E, et al. G-Protein beta(3) subunit gene variant and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 214-218.
10. Parissis JT, Fountoulaki K, Paraskevidis I, Kremastinos D. Depression in chronic heart failure: novel pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; 14: 567-77.
11. Parissis JT, Adamopoulos S, Rigas A, 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: 1326-1328.
12. Ferketich AK, Ferguson JP, Binkley PF. Depressive symptoms and inflammation among heart failure patients. *Am Heart J*. 2005; 150: 132-136.
13. 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 (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*. 2003; 108: 939-944.
14. Redwine LS, Mills PJ, Hong S, et al. Cardiac-related hospitalization and/or death associated with immune dysregulation and symptoms of depression in heart failure patients. *Psychosom Med*. 2007; 69: 23-29.
15. Radloff L. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measure* 1977: 385-401.

16. Depression Guidelines Panel. In: Depression in Primary Care: Detection and Diagnosis: US Department of Health and Human Services. Public Health Service.; 1993:AH CPR publication no. 93-0550.
17. Zung WW. A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63-70.
18. Zung WW. Factors influencing the self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16: 543-547.
19. Garg R, Packer M, Pitt B, Yusuf S. Heart failure in the 1990s: evolution of a major public health problem in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 3A-5A.
20. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 1998; 55: 580-592.
21. Friedman MM, Griffin JA. Relationship of physical symptoms and physical functioning to depression in patients with heart failure. *Heart Lung.* 2001; 30: 98-104.
22. Havranek EP, Ware MG, Lowes BD. Prevalence of depression in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 348-50, A9.
23. Skotzko CE, Krichten C, Zietowski G, et al. Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure. *J Card Fail.* 2000; 6: 300-305.
24. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur Heart J* 2004; 25: 492-499.
25. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, Krumholz HM. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 199-205.
26. Jiang W, Alexander J, Christopher E, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1849-1856.
27. Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1542-1549.
28. Jiang W, Kuchibhatla M, Clary GL, et al. Relationship between depressive symptoms and long-term mortality in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2007; 154: 102-108.
29. O'Connor CM, Joynt KE. Depression: are we ignoring an important comorbidity in heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1550-1552.
30. Parissis JT, Nikolaou M, Farmakis D, et al. Clinical and prognostic implications of self-rating depression scales and plasma B-type natriuretic peptide in hospitalised patients with chronic heart failure. *Heart.* 2008; 94: 585-589.
31. Krishnan KR, George LK, Pieper CF, et al. Depression and social support in elderly patients with cardiac disease. *Am Heart J.* 1998; 136: 491-495.
32. Fulop G, Strain JJ, Stettin G. Congestive heart failure and depression in older adults: clinical course and health services use 6 months after hospitalization. *Psychosomatics.* 2003; 44: 367-373.
33. Ahmed A, Allman RM, Kiefe CI, et al. Association of consultation between generalists and cardiologists with quality and outcomes of heart failure care. *Am Heart J.* 2003; 145: 1086-1093.
34. Zich JM, Attkisson CC, Greenfield TK. Screening for depression in primary care clinics: the CES-D and the BDI. *Int J Psychiatry Med* 1990; 20: 259-77.
35. Krittayaphong R, Cascio WE, Light KC, et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosom Med.* 1997; 59: 231-235.
36. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341: 709-717.
37. Hansten P, Horn J. Hansten's and Horn's Drug Interactions Analysis and Management. In: Vancouver: WA: Applied Therapeutics; 1997.
38. Murray L. Physician's Desk Reference. 56th ed. In: Montvale, NJ: Medical Economics; 2002: 1685.
39. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S, Giardina EG, Bigger JT, Jr. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry.* 1998; 155: 660-665.
40. Glassman AH, Johnson LL, Giardina EG, et al. The use of imipramine in depressed patients with congestive heart failure. *JAMA* 1983; 250: 1997-2001.
41. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, et al. Nortriptyline in depressed patients with left ventricular impairment. *JAMA.* 1986; 256: 3253-3257.
42. Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs.* 1999; 57: 507-533.
43. Walley T, Pirmohamed M, Proudlove C, Maxwell D. Interaction of metoprolol and fluoxetine. *Lancet.* 1993; 341: 967-968.
44. Rasmussen SL, Overo KF, Tanghoj P. Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. *J Clin Psychopharmacol.* 1999; 19: 407-415.
45. 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: 868-873.
46. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA.* 2002; 288: 701-709.
47. Jiang W, O'Connor C, Silva SG, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with CHF (SADHART-CHF): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for major depression with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2008; 156: 437-444.
48. O'Connor C. Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in Patients with Congestive Heart Failure (SADHART-CHF). Heart Failure Society of America 2008 Scientific Meeting; September 22, 2008; Toronto, ON. Late Breaking Clinical Trials I.