

Disturbi psico-affettivi e malattie cardiovascolari

Matteo Monami, Niccolò Marchionni

Unità Funzionale di Gerontologia e Geriatria, Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università degli Studi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Key words:

Anti-anxiety drugs;
Antidepressants;
Anxiety;
Cardiovascular diseases;
Depression.

The present review is aimed at critically analyzing the available literature on the relationship between psycho-emotional disorders and cardiovascular disease, and the effects of antidepressant and anti-anxiety drugs on clinically relevant outcomes.

An extensive Medline search has been conducted between January 1966 and December 2006 using “coronary artery disease”, “cardiac disease”, “depression”, “anxiety”, and “emotional disorders” in all their possible combinations as search terms.

Among patients with cardiovascular disease, depression and/or anxiety are very common, with a prevalence ranging from 15% to 50%. Many epidemiological studies with extended periods of follow-up have shown that psycho-emotional disorders (in particular, depressive disorders) are associated with increased risk of incident cardiovascular events, rehospitalization, all-cause and cardiovascular mortality both in patients with overt cardiac disease and in the general population. Pathophysiologic reasons supporting this association are represented by unhealthy lifestyle (i.e. persistent smoking habits, inadequate adherence to medical prescriptions, etc.) associated with psycho-emotional disorders, and also by functional alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, platelets, and autonomic nervous system. Some observational studies and clinical trials with small numbers of patients included suggest that these alterations are effectively antagonized by some antidepressant/anti-anxiety drugs. However, no randomized clinical trial has yet demonstrated that such drugs can reduce the increased risk of unfavorable clinical events associated with psycho-emotional disorders.

Despite a proven association of psycho-emotional disorders with an increased cardiovascular risk, and the demonstration that several antidepressant/anti-anxiety pharmacological agents favorably affect the pathophysiologic alterations associated with such disorders, randomized clinical trials with adequately large sample size and prolonged follow-up are necessary to clarify whether drug treatments may reduce the increased cardiovascular risk of patients affected by depression and/or anxiety.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (6): 335-348)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 9 gennaio 2007; nuova stesura il 10 maggio 2007; accettato il 14 maggio 2007.

Per la corrispondenza:

Prof. Niccolò Marchionni

Unità Funzionale di Gerontologia e Geriatria
Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica
Università degli Studi Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Via delle Oblate, 4
50141 Firenze
E-mail: nmarchionni@unifi.it

La consapevolezza, da parte della comunità scientifica cardiologica, che alterazioni del profilo psico-emozionale e fattori di stress sociale possano esercitare un ruolo di primaria importanza sullo sviluppo e la storia naturale delle malattie cardiovascolari è progressivamente cresciuta nel corso degli ultimi anni, tanto che una review recentemente pubblicata sul *Journal of the American College of Cardiology* è stata interamente dedicata alla nuova specialità della “behavioral cardiology”¹. Questa rassegna si propone di descrivere la relazione tra profilo psico-affettivo e malattie cardiovascolari, nonché i possibili effetti del trattamento antidepressivo e/o ansiolitico sugli outcome di malattia. Ciò, allo scopo di definire “traccianti fisiopatologici” che possano essere utilizzati non solo per identificare l’impatto del profilo emozionale sullo stato di salute somatica, ma anche per delineare il ruolo di possibili strategie di intervento o di futura ricerca che, attraverso la

cura di una disfunzione emozionale, possano influenzare favorevolmente la prognosi delle malattie cardiovascolari.

Metodo

Per la preparazione della presente rassegna, è stata effettuata una ricerca sistematica su Medline (www.pubmed.gov) nella finestra temporale Gennaio 1966-Dicembre 2006, utilizzando come parole chiave “coronary artery disease”, “cardiac disease”, “depression”, “anxiety” ed “emotional disorders” con incroci multipli, limitatamente agli articoli in lingua inglese. Dai risultati di tale ricerca, sono stati selezionati tutti gli studi osservazionali, sia trasversali che longitudinali, che riportassero dati di prevalenza ed incidenza di disturbi psico-affettivi in pazienti cardiopatici. Inoltre, sono stati selezionati tutti gli studi epidemiologici con follow-up di almeno 6 mesi che misurassero in ana-

lisi multivariata il rischio di nuovi eventi cardiovascolari e non cardiovascolari associato ai disturbi psico-affettivi sia in pazienti cardiopatici sia nella popolazione generale. Infine, sono stati inclusi tutti i trial clinici controllati sul trattamento dei disturbi psico-affettivi in pazienti cardiopatici. Degli articoli di revisione sull'argomento, sono stati inseriti solo quelli comparsi negli ultimi 10 anni, comprese alcune rassegne Cochrane.

Epidemiologia

Negli ultimi decenni, gli studi condotti su pazienti cardiopatici stanno, in maniera progressivamente crescente, prendendo in considerazione gli aspetti psico-affettivi della malattia. I motivi di questo interesse vanno ricercati non solo nell'elevata prevalenza e incidenza dei disturbi psico-affettivi nei cardiopatici, ma anche nelle implicazioni gestionali e prognostiche che tali disturbi assumono nella pratica clinica. Da un esame della letteratura, i disturbi in assoluto più studiati sono indubbiamente quelli depressivi, che variano dalle forme lievi, subsindromiche (altrimenti note come "sintomatologia depressiva" o anche come "depressione minore") fino alle forme depressive di maggiore rilevanza clinica codificate secondo gli algoritmi del "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition" (DSM-IV), che definiscono la depressione maggiore come una condizione di grave riduzione del tono dell'umore, generalmente associata ad anedonia, di durata superiore alle 2 settimane e frequentemente associata ad un significativo impatto negativo sul piano funzionale. Un'obiettivo valutazione e quantificazione del problema è resa particolarmente difficile dall'estrema disomogeneità delle definizioni cliniche adottate nei diversi studi pubblicati, in larga parte responsabile dell'ampia variabilità dei dati di prevalenza. Infatti, la prevalenza di sintomatologia depressiva e/o ansiosa in soggetti affetti da malattie cardiovascolari riportata da studi epidemiologici oscilla tra il 15 e il 50%²⁻¹¹. Le sorgenti di tale variabilità sono numerose e comprendono, oltre alla già citata disomogeneità dei criteri diagnostici e degli strumenti di rilevazione dei sintomi caratteristici, differenze – tra le popolazioni in esame – per caratteristiche che influenzano di per sé la prevalenza del disturbo (ad esempio, età giovane, matura od anziana; prevalenza di sesso maschile o femminile; differente rilevanza di condizioni comorbide; variabili condizioni sociali ed economiche; ecc.). È infatti noto come, ad esempio, il sesso femminile sia gravato da un rischio di depressione e ansia circa 2 volte superiore a quello maschile, anche se tale differenza sembra attenuarsi, per poi scomparire del tutto, in età molto avanzata¹².

Ansia e depressione nei pazienti con cardiopatia

La prevalenza dei disturbi psico-affettivi nei cardiopatici è, come già detto, molto elevata, spesso fin dalle prime fasi di un evento cardiaco acuto. La stretta e im-

mediata correlazione tra evento cardiovascolare acuto e alterazioni del tono dell'umore è evidenziata da numerosi studi che hanno riportato prevalenze del 15-20% per i disturbi depressivi^{2,3}, del 15-45% per quelli ansiosi³⁻⁵, e del 15-20% per le forme miste³. È inoltre noto che, anche dopo la fase acuta, significativi disturbi psico-affettivi possono permanere a distanza, come suggerito dalla persistenza di sintomatologia ansiosa a 1 anno nel 50% dei pazienti che mostravano tali sintomi al momento del ricovero⁴.

Esiste, tuttavia, anche un'ampia e consolidata letteratura sull'elevata prevalenza, anche nelle malattie cardiovascolari croniche, di comorbilità psichiatriche quali depressione maggiore (14-30%)¹³⁻¹⁸, sintomatologia depressiva (15-35%)^{13,17,19,20}, disturbi di ansia generalizzata (18-30%)^{13,19,20}, attacchi di panico (27%)²¹, insonnia primaria (10-20%)¹³. Spesso, tali disturbi non si presentano in forma isolata ma, in media, i pazienti affetti da cardiopatie croniche presentano circa due disturbi psichiatrici associati¹³.

Se, da un lato, è vero che la prevalenza di depressione e ansia nei cardiopatici è elevata, è altresì evidente come l'incidenza di disturbi dell'umore di nuova insorgenza dopo un evento cardiovascolare sia altrettanto comune. In un recente studio osservazionale prospettico di oltre 20 000 soggetti senza storia di cardiopatia, ad esempio, il rischio incidente di nuova sintomatologia ansiosa e/o depressiva risultava più elevato in quelli che svilupparono un infarto miocardico nei 5 anni di follow-up; da questo studio è emersa, inoltre, una diversa incidenza di depressione e ansia nei due sessi: mentre le donne, infatti, presentavano un progressivo aumento della sintomatologia ansioso-depressiva nei 2 anni successivi all'evento indice – con una netta riduzione nei 3 anni successivi – negli uomini l'incidenza di disturbi affettivi mostrava una crescita continua nel tempo²². Si può dunque affermare che se pure con ampia variabilità tra i diversi studi, disturbi psico-affettivi clinicamente significativi sono rilevabili in oltre il 20% dei sopravvissuti ad un evento cardiaco acuto^{2,23-26}.

Stato psico-affettivo e prognosi delle malattie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari – e la cardiopatia ischemica in particolare – rappresentano probabilmente, insieme alle malattie neurologiche, il settore di ricerca nel quale esistono più dati sulla relazione tra profilo psico-affettivo e prognosi, con una considerevole mole di evidenze soprattutto per le alterazioni del tono dell'umore di tipo depressivo.

Depressione

Nel corso di ormai oltre 3 decenni, numerosi studi hanno analizzato l'impatto dei disturbi depressivi sulla prognosi di pazienti con varie forme di cardiopatia, dimostrando quasi unanimemente che essi aumentano in

particolare, oltre ai costi sanitari²⁷, il rischio di nuovi eventi acuti cardiovascolari e di riospedalizzazioni^{17,27,28}, e anche²⁹ di morte cardiovascolare e non cardiovascolare^{17,23,25,28-34} (Tabella 1).

Dopo essere stato tra i primi a dimostrare l'effetto prognostico negativo della depressione dopo infarto miocardico sin dai primi anni '90^{15,35}, in epoca più recente il gruppo canadese di Frasure-Smith²⁶ ha confermato in poco meno di 1000 pazienti con recente infarto miocardico che la sintomatologia depressiva, ma non lo stato di ansia, predice la mortalità a 5 anni anche dopo aggiustamento per alcuni indici clinici di gravità di malattia. Analogamente, i sintomi depressivi sono risultati associati in modo indipendente ad aumentato rischio di morte in oltre 1000 pazienti infartuati arruolati dopo recente infarto miocardico e con prolungato (19.4 anni) follow-up, con aumento progressivo del rischio, in relazione del tipo dose-risposta, all'aumentare del numero di sintomi depressivi²⁵. Nella stessa direzione vanno i risultati di un altro studio prospettico della durata di oltre 3 anni che, in una coorte di 318 soggetti con pregresso infarto miocardico, ha osservato nei pazienti con depressione e/o ansia un rischio più che doppio di nuovi eventi cardiaci²⁸. Accurate analisi multivariate hanno confermato tali associazioni anche in pazienti operati di bypass aortocoronarico³⁶ o con scompenso cardiaco cronico, nei quali la presenza di depressione maggiore aumenta in modo indipendente il rischio di riospedalizzazione¹⁷ e di mortalità^{17,24}.

Una conferma indiretta della forza dell'associazione tra depressione e prognosi dopo infarto miocardico deriva dalla dimostrazione di un effetto prognostico protettivo di una fitta rete di relazioni sociali²³ mentre, come vedremo in seguito in dettaglio, programmi di supporto psicologico e il trattamento farmacologico specifico di ansia e depressione sembrano addirittura ridurre la mortalità generale e, in misura forse più consistente, quella per cause cardiovascolari.

Ansia

Un poco meno numerose sono le evidenze sulla relazione tra sintomatologia ansiosa e prognosi nel paziente cardiopatico.

A questo proposito, in uno studio con follow-up di 12 mesi su oltre 300 pazienti ricoverati per infarto miocardico, non solo la depressione ma anche l'ansia aumentavano il rischio incidente di reinfarto, che non era invece accresciuto in presenza di sintomi riferibili a rabbia/aggressività²⁸. In maniera analoga a quanto già

osservato per la depressione, anche la sintomatologia ansiosa si associava a maggiore utilizzo di servizi medici (quali visite, esami ematici e strumentali, ecc.), con conseguente aumento delle spese sanitarie²⁸. In circa 200 pazienti che avevano partecipato ad un programma di riabilitazione dopo infarto miocardico, il rischio di mortalità generale a 7 anni aumentava in misura significativa nei soggetti che all'arruolamento presentavano sintomatologia ansiosa o vivevano soli³⁰. In un ulteriore studio di 246 infartuati seguiti per 8 anni, ansia e ridotta variabilità della frequenza cardiaca erano gli unici predittori indipendenti di mortalità cardiovascolare, associata in misura maggiore al disturbo emozionale rispetto all'alterazione autonoma (hazard ratio 4.18 vs 2.76)³².

I dati fino ad ora presentati, che mostrano strette relazioni tra disturbi psico-affettivi e outcome avversi in pazienti cardiopatici, assumono particolare importanza quando si consideri che i disturbi dell'umore dopo un evento coronarico acuto restano spesso non diagnosticati, e vengono trattati in meno della metà dei casi³⁷.

Disturbi psico-affettivi: un "nuovo" fattore di rischio cardiovascolare?

Disturbi depressivi

Le numerose evidenze di una stretta associazione tra depressione maggiore e aumentata incidenza di malattie cardiovascolari è stata a lungo attribuita al fatto che i pazienti con patologie psichiatriche presentano con maggiore frequenza fattori di rischio cardiovascolari "classici" quali fumo di sigaretta, obesità, dislipidemie, ecc.³⁸. Gli studi più recenti – eseguiti con maggior rigore di analisi statistica aggiustando per profilo di rischio cardiovascolare globale – hanno tuttavia confermato nella quasi totalità dei casi una stretta associazione tra disturbi dell'umore (in particolar modo, depressione) e malattie cardiovascolari incidenti³⁹⁻⁵⁰ (Tabella 2).

Tale associazione è generalmente presente in entrambi i sessi, mostra minime differenze geografiche ed è verificata per tutte le classi di età, come dimostrato da INTERHEART, studio caso-controllo condotto su oltre 15 000 pazienti con infarto miocardico e circa 15 000 controlli di 52 paesi di tutto il mondo; il rischio associato con i disturbi depressivi, aggiustato per un'ampia serie di fattori di confondimento, era complessivamente di oltre 2.5 volte⁵¹.

Tabella 1. Evidenze sull'associazione tra fattori di stress psico-affettivo e/o psico-sociale e outcome clinici in pazienti cardiopatici.

	Mortalità generale	Mortalità cardiovascolare	Nuovi eventi cardiaci
Depressione	(2,13,15,17,19,20,23-26,28-35)	(17,27-29)	(17,27,28)
Ansia	(28,30)	(32)	(28)
Altri disturbi	?	?	?

Tabella 2. Evidenze sull'associazione tra fattori di stress psico-affettivo e/o psico-sociale e outcome clinici nella popolazione generale.

	Mortalità generale	Mortalità cardiovascolare	Nuovi eventi cardiaci
Depressione	(46-49,53)	(48,52)	(42,46,47,49,50,53)
Ansia	(46,48,49)	(21)	(54,57,61-63,65)
Altri disturbi	?	?	(6,55,57,66,67)

Ad ulteriore supporto della forza dell'associazione vanno le frequenti osservazioni di una relazione a tipo dose-effetto tra gravità della sintomatologia depressiva e rischio cardiovascolare^{48,52}, aumentato in media di 1-2 volte in presenza di "depressione minore"^{46,47,49,53}, ma di ben 3-5 volte nelle forme depressive maggiori^{47,54-58} (Tabella 2).

A dimostrazione del fatto che i disturbi psico-affettivi dovrebbero essere considerati ulteriori fattori indipendenti di rischio cardiovascolare, si possono citare alcune evidenze di maggiore forza derivanti da studi longitudinali di casistiche ampie e con estesi periodi di follow-up. In una recente analisi dello studio ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging) del CNR, la presenza di sintomi depressivi diagnosticata per mezzo della "Geriatric Depression Scale" dopo aggiustamento per i principali fattori di confondimento, conferiva un aumento del rischio di eventi cardiovascolari di circa 1.5 volte e di mortalità per tutte le cause di circa 2 volte⁵⁰. In precedenza, uno studio longitudinale danese di 730 individui di 50-60 anni della popolazione generale con follow-up medio di 27 anni ha dimostrato che la presenza di sintomatologia depressiva alla valutazione basale aumentava di 1.71 volte ($p = 0.005$) il rischio di infarto miocardico⁴⁶ e, nel Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), la depressione si associava ad un significativo aumento del rischio incidente di infarto miocardico e scompenso cardiaco cronico⁴⁷. Ed ancora, in uno studio di oltre 7500 donne anziane, la mortalità generale aumentava all'aumentare del numero dei sintomi depressivi alla "Geriatric Depression Scale" con una chiara relazione di tipo dose-risposta, e l'eccesso di mortalità era in larga parte attribuibile ad aumentata incidenza di malattie cardiovascolari⁴⁸. Nella stessa direzione, uno studio longitudinale con ben 40 anni di follow-up di oltre 1000 studenti della Johns Hopkins University, ha dimostrato che la depressione era associata ad un incremento di oltre 2 volte del rischio di cardiopatia ischemica e infarto miocardico⁴². Una analisi dello studio longitudinale Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (EPESE), infine, suggerisce che solo la depressione di nuova insorgenza, ma non quella cronica, comporterebbe un aumentato rischio cardiovascolare⁴⁹, anche se questo dato non è confermato da uno studio più recente, nel quale il rischio di morte dopo infarto miocardico è risultato comunque aumentato nei pazienti depressi, indipendentemente dall'epoca di comparsa della sintomatologia e dalla sua durata⁵⁹. Sia l'EPESE⁴⁹ che altri studi⁵³ suggeri-

scono che, sebbene di più comune rilievo tra le donne, la depressione comporti un aumento del rischio cardiovascolare in misura maggiore e più costante soprattutto nel sesso maschile.

Ansia

Se la depressione e la sintomatologia depressiva sono ormai comunemente considerate fattori di rischio di eventi avversi nei cardiopatici e, come abbiamo appena visto, addirittura fattori di rischio cardiovascolare indipendenti nella popolazione generale, l'associazione tra altri disturbi psico-affettivi – quali ansia, attacchi di panico, aggressività, rabbia, ecc. – e malattie cardiovascolari, è assai più controversa (Tabella 2).

Fino a circa 2 decenni fa, l'ansia era considerata un fattore di rischio di mortalità solo in soggetti affetti da malattie psichiatriche⁶⁰. Studi più recenti suggeriscono invece come la sintomatologia ansiosa si correli anche ad un accresciuto rischio di eventi coronarici nella popolazione generale^{54,57,61-63}, pur non essendovi unanimità assoluta sul possibile ruolo dei disturbi di ansia nella patogenesi delle malattie cardiovascolari^{54,55,57,64}.

In uno studio prospettico condotto su oltre 70 000 donne senza cardiopatia nota, ad esempio, è stato osservato come la presenza all'arruolamento di ansia fobica (diagnosticata con il "Crown-Crisp index") si associasse ad aumentato rischio di morte improvvisa e morte per cause cardiovascolari, ma non di eventi cardiovascolari non fatali²¹, mentre un altro studio prospettico di ampie dimensioni ha dimostrato come la presenza di ansia generalizzata si associ ad un rischio cardiovascolare di oltre 5 volte più elevato⁶⁵. Inoltre, analogamente a quanto riportato per la depressione, anche per la sintomatologia ansiosa sembra esserci una relazione del tipo dose-risposta tra gravità della sintomatologia stessa e rischio di eventi avversi, in particolare di morte improvvisa^{61,62}. Secondo alcuni autori, anche altri fattori di stress psico-sociale, quali emarginazione, mancanza di supporto sociale o scadente qualità della vita percepita^{55,57,66,67}, e disturbi di personalità, quali sentimenti di ostilità e/o aggressività^{57,58,68}, potrebbero agire da fattori di rischio cardiovascolare (Tabella 2), ma tali associazioni non sono state confermate in altri studi^{11,66,69}. È, infine, opinione comune che emozioni "stressanti", di particolare intensità (quali, assistere ad eventi catastrofici, attacchi terroristici, morte di persone care, ecc.), possano scatenare un evento cardiovascolare acuto, anche se dimostrazioni scientifiche al riguardo sono da considerare sostanzialmente limitate e di incerta interpretazione^{57,67,70} (Tabella 2).

Se la dimostrazione di una possibile relazione tra emozioni stressanti acute e intense e outcome avversi è complessa e presenta elementi di incertezza, ancora più incerta è la dimostrazione di un'associazione tra rischio cardiovascolare e stress psico-affettivi magari di minor intensità, ma prolungati nel tempo come, ad esempio, quelli in ambiente lavorativo o in ambito relazionale. Generalmente, si ipotizza che tali "agenti stressanti" possano generare livelli di ansia, rabbia e frustrazione che, a loro volta, potrebbero accelerare processi fisiopatologici coinvolti nella patogenesi delle malattie cardiovascolari^{57,71}.

Relazione tra stato psico-affettivo e malattie cardiovascolari: possibili meccanismi fisiopatologici

I disturbi psico-affettivi, quali ansia e depressione, presentano una serie di effetti diretti e indiretti, che potrebbero spiegare l'eccesso di morbilità e mortalità ad essi associato.

Per quanto riguarda gli effetti indiretti della depressione, è noto come questa si associ a comportamenti a rischio, quali l'abitudine al fumo di sigaretta⁷²⁻⁷⁴ e la scarsa aderenza alle prescrizioni e ai consigli medici⁷⁵⁻⁷⁷. Esistono, tuttavia, anche acclarati meccanismi fisiopatologici direttamente coinvolti nella patogenesi delle malattie cardiovascolari che, da un punto di vista meccanicistico, possono essere riassunti in tre grandi gruppi: 1) attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene; 2) effetti mediati dalla alterata funzionalità piastrinica; 3) effetti mediati dalla disregolazione del sistema nervoso autonomo.

È noto da tempo che i disturbi psico-affettivi⁷⁸⁻⁸⁰, ma anche alcune gravi psicosi⁸¹, si accompagnano ad aumentati livelli di cortisolemia. La stimolazione cronica dell'asse ipotalamo-ipofisario può, infatti, determinare un aumento dei livelli di cortisolemia a seguito di un ridotto meccanismo di feedback negativo, come dimostrato dalla mancata inibizione della secrezione di cortisolo al test di soppressione al desametasone. Gli elevati livelli di cortisolemia possono determinare aumento dell'appetito, del tessuto adiposo viscerale^{82,83}, del peso corporeo⁸², della colesterolemia⁸², dell'insulino-resistenza⁸⁴. Tali modificazioni metaboliche possono aumentare l'incidenza di diabete e, in generale, possono peggiorare il profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti depressi.

I disturbi psico-affettivi – e, più in particolare, la depressione – potrebbero inoltre determinare una maggiore adesività e responsività piastrinica, come suggerito dall'aumento, in pazienti depressi, della concentrazione plasmatica di fattori circolanti di derivazione piastrinica, quali il fattore piastrinico 4 e la β -tromboglobulina⁸⁵⁻⁸⁷. Una correlazione tra depressione e attivazione piastrinica è stata osservata per la prima volta negli anni '50⁸⁸ e potrebbe trovare nell'ipersecrezione

adrenergica e/o nella regolazione del metabolismo piastrinico della serotonina uno dei possibili meccanismi patogenetici³⁷, in grado di collegare sintomatologia depressiva e aumentato rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare⁸⁹.

Per quanto riguarda possibili correlazioni tra disturbi psico-affettivi e disregolazione del sistema nervoso autonomo, ci vengono in aiuto i risultati dello studio longitudinale NHANES I che, in oltre 3000 soggetti, ha mostrato come un profilo emozionale negativo – caratterizzato dalla coesistenza di ansia e depressione – si associ in modo indipendente ad un aumentato rischio incidente di ipertensione arteriosa⁹⁰. Il meccanismo implicato potrebbe essere l'aumento delle catecolamine circolanti e dell'attività reninica plasmatica⁹¹ potenzialmente responsabili, tra l'altro, di induzione di ischemia miocardica³⁷. Hanno, probabilmente, questo significato le osservazioni concernenti la comparsa di alterazioni elettrocardiografiche in soggetti depressi, nei quali si osserva un consensuale aumento delle catecolamine circolanti⁹². Inoltre, è stato osservato come uno stato emotivo negativo possa precedere di poco, durante monitoraggio elettrocardiografico, un sottoslivellamento del tratto ST⁹³, e che condizioni emozionali negative – quali tristezza, tensione emotiva, ecc. – siano associate ad aumentato rischio di ischemia miocardica nell'ora successiva⁹³. In un recente studio su 65 cardiopatici con test da sforzo positivo, la scintigrafia miocardica ha dimostrato deficit di perfusione maggiori in quelli con attacchi di panico rispetto ai controlli, nonostante il mantenimento della terapia coronaro-attiva in tutti i casi⁹⁴.

Studi sulla variabilità della frequenza cardiaca – la cui riduzione aumenta il rischio di aritmie ventricolari ipercinetiche – suggeriscono, come ulteriore alternativa, che un disturbo del tono neurovegetativo associato alla depressione potrebbe essere l'elemento di raccordo fisiopatologico con l'aumentata incidenza di morte improvvisa. In effetti, una relazione continua tra alterazioni del profilo emozionale (ansia e/o sintomatologia depressiva) e variabilità dell'intervallo R-R è stata dimostrata dopo infarto miocardico⁹⁵ e, in alcuni studi, è stato dimostrato come la variabilità R-R sia inferiore nei pazienti infartuati depressi^{96,97}. A conferma di quanto detto, in uno studio su 103 pazienti con recente infarto miocardico, è stata dimostrata una correlazione inversa tra gravità della sintomatologia depressiva e variabilità R-R⁹⁸. Inoltre, va ricordato anche che i pazienti depressi presentano un'aumentata frequenza cardiaca a riposo e una maggiore variabilità dell'intervallo QTc^{98,99}.

Come ulteriore elemento fisiopatologico, il cui ruolo è tuttavia ancora da definire in quanto non è chiaro se il disturbo psico-affettivo rappresenti un antecedente o una semplice associazione, va ricordato come nei soggetti ansiosi e depressi sia stato osservato un aumento dei marker di infiammazione, quali proteina C-reattiva, interleuchine 1 e 6, fattore di necrosi tumorale, fibrinogeno ed omocisteina¹⁰⁰⁻¹⁰².

Effetti del trattamento antidepressivo/ansiolitico sulla prognosi delle malattie cardiovascolari

Gli studi sinora analizzati sembrano dunque confermare il ruolo dei disturbi dell'umore – in forma sia acuta che cronica – come fattori predittivi di outcome avversi in pazienti cardiopatici, tanto da far nascere l'esigenza di programmi di intervento farmacologici e non, finalizzati a ridurre il rischio cardiovascolare.

Trattamento non farmacologico

Da oltre 10 anni la comunità scientifica internazionale ha esplorato la possibilità di modificare outcome clinici attraverso interventi psico-comportamentali che vanno dalla "pet therapy"¹⁰³ – in grado di ridurre ansia e/o depressione –, a programmi educazionali ad impronta cognitivo-comportamentale – comprendenti l'utilizzazione di diari, ad esempio alimentare e dell'esercizio fisico, e tecniche di "problem-solving" –, atti a modificare lo stile di vita di pazienti con patologie croniche quali obesità^{104,105} e diabete^{106,107}. Di fatto, stanno aumentando le evidenze che interventi non meramente prescrittivi – fondati su tecniche derivate dall'area psico-medica – possano essere almeno altrettanto efficaci di quelli basati sul trattamento farmacologico, come suggerito da un trial randomizzato controllato condotto su 156 pazienti anziani depressi non cardiopatici, che ha confrontato un programma non prescrittivo (basato principalmente sull'esercizio fisico) delle durata di 16 settimane, con una terapia antidepressiva con sertralina¹⁰⁸. D'altra parte, è noto che la sintomatologia depressiva dopo evento coronarico è un fattore limitante l'adesione^{109,110} e il completamento di¹¹¹ programmi di riabilitazione cardiologica. Non sorprende dunque che vari studi in pazienti cardiopatici abbiano dimostrato come un approccio educativo di tipo cognitivo-comportamentale¹¹²⁻¹¹⁴ aumenti l'adesione alla riabilitazione cardiologica, con conseguente miglioramento non solo della tolleranza all'esercizio^{111,115}, della qualità di vita¹¹⁶ e del profilo di rischio cardiovascolare¹¹⁶, ma anche dello stato psico-affettivo¹¹⁷⁻¹²⁰. Inoltre, un trial clinico controllato fondato su un complesso intervento psico-comportamentale in pazienti con recente infarto miocardico, ha dimostrato una riduzione di mortalità e riospedalizzazione a 6 mesi nel gruppo in trattamento attivo (che poteva comprendere anche, a giudizio clinico, la prescrizione di farmaci antidepressivi), anche se limitatamente ai pazienti nei quali l'intervento aveva realmente migliorato il profilo psico-affettivo¹²¹.

Conclusioni forse meno concordanti emergono dall'analisi di efficacia del trattamento psico-comportamentale di disturbi dell'umore diversi dalla depressione, come mostrato dai risultati di due trial clinici controllati disegnati allo scopo di verificare, in pazienti con cardiopatia ischemica post-acuta, l'impatto di pro-

grammi per la riduzione dello stress e delle reazioni di rabbia sui nuovi eventi fatali e non fatali. Infatti, mentre l'Ischemic Heart Disease Life Stress Monitoring Program¹²² ha prodotto risultati oltremodo ottimistici (riduzione degli eventi del 74%), il più recente e più ampio Montreal Heart Attack Readjustment Trial (M-HART) non ha evidenziato alcun beneficio significativo nel gruppo di trattamento attivo¹²³. Al contrario, un recente trial clinico controllato diretto a verificare gli effetti di un regime di visita allargato rispetto ad uno ristretto da parte dei familiari a pazienti ricoverati in unità di cura intensiva coronarica, ha concluso che la maggiore presenza dei familiari si associava a minore stress, migliore profilo ormonale e significativa riduzione delle complicanze cardiocircolatorie maggiori¹²⁴. Per concludere questa descrizione dei risultati di interventi non farmacologici nei disturbi dell'umore, si può citare una rassegna Cochrane su 36 trial randomizzati¹²⁵ e una metanalisi di 23 trial randomizzati¹²⁶ sugli effetti di interventi di tipo psico-sociale in pazienti coronaropatici. La rassegna Cochrane ha analizzato tutti i trial presenti in letteratura, senza limiti di età, con una durata minima di 6 mesi, condotti su pazienti con cardiopatia ischemica e che avessero come outcome la riduzione della mortalità, morbilità, sintomatologia depressiva e dei fattori di rischio cardiovascolare nel gruppo sottoposto ad interventi di tipo psicologico. I risultati della suddetta rassegna hanno mostrato, nonostante una qualità dei trial selezionati riportata in media come non elevata, una significativa riduzione dei nuovi casi di infarto miocardico (hazard ratio 0.78; intervallo di confidenza 95% 0.67-0.90), unitamente ad una diminuzione della sintomatologia ansiosa e depressiva. Nessun effetto è stato invece osservato per quanto riguarda la mortalità generale e cardiovascolare. Gli autori concludono che, a causa dell'eterogeneità dei trial e della presenza di numerosi "bias", tali risultati sono da considerare poco attendibili¹²⁵. Per quanto riguarda, invece, la metanalisi, è stata osservata una riduzione di disturbi dell'umore, pressione arteriosa sistolica, frequenza cardiaca, colesterolemia, ma anche mortalità e morbilità nei primi 2 anni di follow-up nei pazienti randomizzati a trattamento attivo, rispetto ai controlli¹²⁶.

Se i dati disponibili sull'efficacia di interventi psicologici nel ridurre la sintomatologia depressiva e/o migliorare gli outcome di malattia nella cardiopatia ischemica sono relativamente poco numerosi e discordanti, non esistono ad oggi trial clinici randomizzati sullo scompenso cardiaco, come recentemente evidenziato da una rassegna Cochrane¹²⁷.

In conclusione, nonostante queste evidenze siano relativamente poco numerose e condotte con periodi di follow-up relativamente brevi – probabilmente anche perché non è facile ottenere fondi di ricerca a sostegno di progetti che non prevedono l'impiego di farmaci –, esse sembrano aver prodotto risultati incoraggianti,

tanto che gli interventi psico-sociali anche non farmacologici dovrebbero essere considerati parte integrante della pratica clinica dello specialista in cardiologia.

Le linee guida italiane

Nel 2003 sono state pubblicate le prime linee guida italiane¹²⁸ che rappresentano un valido tentativo di formalizzare gli interventi psicologici necessari nell'ambito di un ottimale programma di riabilitazione cardiologica. Il documento si pone il compito di fornire le principali "istruzioni d'uso" per integrare in maniera efficace la riabilitazione cardiologica in senso stretto, con quella più propriamente di pertinenza dell'area psico-affettiva. Le diverse fasi di questo processo integrato sono state così schematizzate: 1) selezione, 2) ingresso, 3) valutazione, 4) intervento, 5) follow-up.

La *fase di selezione* costituisce il primo contatto con il paziente, nel quale vengono spiegate le modalità e le varie opportunità riabilitative, commisurate alle necessità individuali. La *fase di ingresso* riguarda il momento in cui l'utente stabilisce il primo contatto con lo psicologo. La *fase di valutazione* ha come obiettivo di individuare i bisogni di cura dell'utente. La *fase di intervento* prevede la messa in atto di una serie di azioni che hanno il fine di soddisfare i bisogni identificati nella precedente fase di valutazione. Nella *fase del follow-up*, infine, lo psicologo verifica se i bisogni di cura dell'utente sono stati soddisfatti e, secondo il caso, se ci sono le condizioni per cui l'utente necessita di un programma di continuità della cura.

Le modalità con le quali il processo riabilitativo psicologico dovrebbe essere effettuato risentono molto delle risorse umane-economiche e dell'esperienza del centro. Le linee guida indicano come necessario e imprescindibile l'esecuzione di programmi di riabilitazione cardiaca che includano interventi sia educativi (singolarmente o di gruppo), che psicologici, con la presenza di almeno uno psicologo dedicato. Lo scopo dell'intervento psicologico è quello di aiutare i pazienti e i loro familiari a:

- riconoscere ed esprimere le proprie emozioni riguardanti la malattia;
- individuare e attuare strategie per il controllo dei fattori di rischio e per la modificazione dello stile di vita;
- implementare la corretta autogestione dei trattamenti riabilitativi sulla base delle caratteristiche individuali;
- riacquistare una soddisfacente qualità di vita.

Tali interventi, individuali e/o di gruppo, mirano ad educare il paziente alla gestione della malattia e alla modificazione dei comportamenti di rischio favorendo il reinserimento nella vita quotidiana familiare e sociale.

Terapia farmacologica

Depressione

Tra i numerosissimi farmaci di provata efficacia nella cura della depressione e dei sintomi depressivi nella popolazione generale, vanno ricordati gli antidepressivi triciclici ed i più recenti inibitori selettivi del "re-up-

take" della serotonina (SSRI), della noradrenalina e quelli combinati. Il loro impiego nel cardiopatico richiede alcune considerazioni in termini non tanto di efficacia, quanto, piuttosto, di sicurezza.

Gli antidepressivi triciclici, infatti, sono sconsigliati in pazienti con cardiopatia nota, essenzialmente per la dimostrazione, in modelli animali, di importanti effetti pro-aritmici, tachicardizzanti e inotropi negativi di questa classe di farmaci¹²⁹. Nell'uomo, se non esistono evidenze conclusive su una maggiore incidenza di morte improvvisa associata ai triciclici¹³⁰⁻¹³², uno studio di popolazione di ampie dimensioni (oltre 50 000 casi) ha dimostrato che tali farmaci, a differenza degli SSRI, si associano ad aumento di oltre 2 volte del rischio di infarto miocardico incidente¹³³. Nella stessa direzione va anche uno studio osservazionale caso-controllo che, in pazienti depressi trattati con il triciclico dotiepinga, ha dimostrato un aumento di infarto miocardico di oltre il 60%, rispetto ai non trattati con antidepressivi¹³⁴. Tra i triciclici, la nortriptilina in particolare sembra determinare con maggior frequenza ipotensione ortostatica che, nei cardiopatici in generale, ma in quelli con insufficienza cardiaca in modo particolare, potrebbe rappresentare un effetto collaterale potenzialmente pericoloso¹³⁵.

Queste considerazioni fanno preferire ai triciclici altre classi di antidepressivi, in particolare gli SSRI, gravati da minori effetti collaterali, in larga parte per l'assenza di azione anticolinergica. In un trial di confronto fra paroxetina (SSRI) e nortriptilina in pazienti depressi con cardiopatia ischemica, il tasso di remissione della sintomatologia depressiva è risultato simile nei due gruppi, ma il gruppo trattato con SSRI ha mostrato minori effetti cardiaci avversi¹³⁶. Va, altresì, ricordato come gli SSRI possono essere causa con una certa frequenza di interazioni farmacologiche: infatti, i cardiopatici sono spesso trattati con antipertensivi, antiaritmici e statine metabolizzati da subenzimi della catena citocromo P450 che sono marcatamente inibiti da fluoxetina, paroxetina, fluoxetina, tutti agenti appartenenti alla classe SSRI¹³⁷ mentre, nella stessa classe, citalopram e sertralina sembrano avere minori effetti in tal senso¹³⁸. Una possibile alternativa, anche in pazienti cardiopatici – soprattutto se non rispondono al trattamento con SSRI e/o se hanno marcati sintomi somatici associati¹³⁹ – sembra essere costituita dagli inibitori doppi del "re-uptake" di serotonina e noradrenalina, quali venlafaxina¹⁴⁰ e duloxetina¹⁴¹, il cui unico effetto cardiovascolare indesiderato è rappresentato da un modesto ma significativo aumento di pressione arteriosa e frequenza cardiaca (senza modificazioni della durata del QRS o del QTc), anche se ai dosaggi terapeutici più elevati, generalmente al di sopra di quelli che sono in media efficaci.

Per quanto riguarda i trial clinici controllati, le evidenze di efficacia e sicurezza di impiego dei farmaci antidepressivi nei soggetti cardiopatici sono ancora limitate e non del tutto conclusive. In questo ambito, gli

SSRI sono i farmaci più studiati, anche in casistiche selezionate di pazienti con cardiopatia ischemica e depressione in comorbidità^{136,142-145}. Lo studio di maggiori dimensioni è indubbiamente il Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART), un trial randomizzato controllato contro placebo in doppio cieco, diretto a verificare la sicurezza di un trattamento antidepressivo con sertralina (50-200 mg/die) in 369 pazienti depressi arruolati entro 30 giorni da una sindrome coronarica acuta¹⁴². A fronte di un effetto antidepressivo significativamente maggiore, sertralina non è risultata associata ad aumentata incidenza di effetti cardiovascolari indesiderati. Al contrario, i nuovi eventi cardiovascolari e non cardiovascolari nel follow-up (24 settimane) sono stati meno frequenti nel braccio in trattamento attivo anche se, per le ridotte dimensioni dello studio – disegnato come trial di sicurezza – in nessun caso è stata raggiunta la significatività statistica¹⁴². Pur nella sua limitatezza, dunque, questo è il primo studio che suggerisce la possibilità di ottenere un miglioramento prognostico con un trattamento farmacologico antidepressivo in una popolazione di depressi ad elevato rischio cardiovascolare. Oltre al SADHART, altri dati di letteratura sembrano confermare un effetto cardiovascolare protettivo degli SSRI. In uno studio caso-controllo condotto su oltre 5000 pazienti, l'uso di sertralina, paroxetina o fluoxetina è risultato associato ad una ridotta incidenza di infarto miocardico di oltre il 40% rispetto ai pazienti non trattati, mentre gli antidepressivi triciclici non sono risultati associati agli stessi effetti protettivi¹⁴⁶. Più recentemente, un'analisi secondaria di un trial clinico controllato (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease, ENRICH trial) su un intervento di tipo psico-sociale (nel quale la prescrizione di antidepressivi era lasciata al giudizio clinico), ha suggerito come il trattamento con SSRI di pazienti con cardiopatia ischemica e depressione possa essere associato ad una riduzione di oltre il 40% della mortalità per tutte le cause a 29 mesi di follow-up, non dimostrata invece con l'utilizzazione di altre classi di antidepressivi¹⁴⁷. Purtroppo, anche questo studio non può tuttavia essere considerato conclusivo, in quanto si è trattato, come già detto, di un'analisi secondaria di un trial originariamente disegnato per verificare l'efficacia di un diverso intervento¹⁴⁷.

Tra i meccanismi che si possono addurre per spiegare la riduzione del rischio cardiovascolare associata all'uso di SSRI, va citato l'effetto sul metabolismo della serotonina delle piastrine, con conseguente diminuzione della loro aggregabilità¹⁴⁸, anche in pazienti già trattati con farmaci antiaggreganti¹⁴⁹. In effetti, studi clinici di limitate dimensioni suggeriscono la specificità degli effetti degli SSRI sulle piastrine: paroxetina, ma non nortriptilina, riduce la concentrazione di fattore piastrinico 4 e β -tromboglobulina circolanti – come già ricordato, indicatori di aumentata attività piastrinica – in cardiopatici depressi⁸⁶. Un ulteriore, possibile

effetto protettivo contro nuovi eventi cardiovascolari nei cardiopatici potrebbe essere rappresentato dall'azione sulla variabilità della frequenza cardiaca – come detto precedentemente ridotta nei soggetti con disturbi depressivi, soprattutto dopo infarto miocardico⁹⁸ – che sembra essere normalizzata dal trattamento con SSRI¹⁵⁰, in particolare con dimostrata efficacia di sertralina rispetto al placebo¹⁴³.

Ansia

La sicurezza ed efficacia dei farmaci ansiolitici, quali alprazolam, clonazepam, diazepam e lorazepam, in pazienti con varie forme di cardiopatia è nota ormai da tempo^{151,152}.

Tra i farmaci utilizzati nel trattamento dei disturbi di ansia e del sonno, le benzodiazepine sono sicuramente le più impiegate, con ampie possibilità di scelta, visto anche che attualmente se ne trovano in commercio circa 20 derivati diversi. Il principale meccanismo d'azione di questa classe di farmaci è mediato dal loro specifico legame, ad alta affinità, al proprio sito d'azione, posto parallelamente al recettore per l'acido gamma amino-butirrico. Tale legame comporta un aumento dell'affinità del recettore per l'acido gamma amino-butirrico per questo neurotrasmettitore, determinando iperpolarizzazione con conseguente inibizione della funzione neuronale. Per tali motivi, le benzodiazepine sono assai efficaci nel trattamento dell'ansia generalizzata e degli attacchi di panico, con possibile impiego anche nei casi in cui sia necessaria un'azione anticonvulsivante, sedativa e miorilassante.

Come già detto, nei cardiopatici i disturbi di ansia e del sonno sono molto frequenti e potenzialmente pericolosi. L'impiego di questi farmaci nei pazienti affetti da cardiopatia è ad oggi considerato sicuro e virtualmente privo di effetti avversi a livello cardiaco, ed essi possono essere somministrati anche nel periodo immediatamente successivo ad un infarto miocardico¹⁵³. Questa sicurezza di impiego sembra essere confermata anche da alcuni studi clinici. In uno studio di limitate dimensioni su pazienti con coronaropatia è stato, ad esempio, dimostrato che la somministrazione endovenosa di diazepam determina una modesta riduzione della contrattilità miocardica associata a considerevole aumento del flusso coronarico, verosimilmente mediato da vasodilatazione diretta¹⁵¹, e che rispetto al gruppo randomizzato a placebo, si verifica un significativo ritardo nel tempo di insorgenza di ischemia da sforzo, attribuito dagli autori ad una possibile riduzione del consumo di ossigeno miocardico¹⁵¹.

L'unico vero effetto indesiderato, che acquisisce una valenza con potenziale significato clinico in pazienti affetti da cardiopatia ischemica – nei quali è frequentemente associata broncopneumopatia cronica ostruttiva, in quanto spesso fumatori – è la possibile azione depressiva sui centri respiratori. Tale effetto può assumere rilevanza clinica nei casi con insufficienza ventilatoria ed ipercapnia cronica.

Ad oggi, comunque, non esistono studi che permettano di trarre conclusioni definitive sulla relazione tra somministrazione di benzodiazepine e morbilità o mortalità cardiovascolare, anche se sono presenti in letteratura numerose evidenze che mostrano effetti benefici di questi farmaci su outcome surrogati quali la cortisolemia, la pressione arteriosa, e parametri metabolici che sono possibili fattori di rischio cardiovascolare, quali colesterolemia e glicemia, sia in soggetti sani che in cardiopatici.

L'aumento del cortisolo plasmatico che si verifica con elevata frequenza nei soggetti affetti da disturbi dell'umore, può essere considerato un fattore di rischio in quanto influenza negativamente il peso e la composizione corporea, la pressione arteriosa, l'insulino-sensibilità, tutti fattori in grado di influenzare negativamente il profilo di rischio cardiovascolare, soprattutto in soggetti già cardiopatici. La terapia con benzodiazepine può, in questo senso, avere un razionale, grazie alla riduzione delle alterazioni fisiopatologiche che si associano ad iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario. In effetti, studi clinici hanno riportato una netta riduzione dei livelli plasmatici, urinari e salivari di cortisolo con somministrazione di benzodiazepine a pazienti con disturbi di ansia generalizzata e attacchi di panico¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

Il dimostrato innalzamento dei valori pressori medi in soggetti con disturbi ansiosi, comporta, come intuibile, un aumento del rischio di eventi avversi, soprattutto quando si verificano in pazienti affetti da cardiopatia. A lungo si è discusso sul fatto che la componente "affettiva" o "emozionale" nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa (per fare un esempio la cosiddetta "ipertensione da camice bianco") potesse avere un ruolo più importante di quanto inizialmente sospettato. Secondo un trial clinico controllato, condotto su volontari sani, la somministrazione di alprazolam si associa a riduzione di noradrenalina e adrenalina circolanti, con diminuzione della pressione arteriosa media e della frequenza cardiaca a riposo (i pazienti venivano fatti sdraiare) e attenuazione della risposta di attivazione adrenergica durante test stress mentale¹⁵⁷. In un altro trial randomizzato, condotto su 36 pazienti ricoverati in Dipartimento di Emergenza per crisi ipertensiva senza evidenza di danni di organo, captopril (25 mg) o diazepam (5 mg) sono risultati di pari efficacia nel ridurre i livelli pressori¹⁵⁸.

Infine, esistono limitate ma significative evidenze sugli effetti favorevoli delle benzodiazepine sul profilo metabolico. Le benzodiazepine infatti, e in particolare modo alprazolam, si sono dimostrate efficaci nel ridurre l'elevata colesterolemia di pazienti con disturbi di ansia generalizzata e agorafobia¹⁵⁹, e ancora alprazolam ha favorevoli effetti sull'omeostasi glicemica in pazienti con diabete mellito di tipo 2 scarsamente controllato, verosimilmente attribuibili ad una migliore aderenza alle prescrizioni mediche e riduzione dei livelli di catecolamine, ormoni di controregolazione insulinica¹⁶⁰.

Conclusioni

I dati epidemiologici raccolti in questa rassegna indicano che i disturbi psico-affettivi, e in particolare la sintomatologia depressiva e l'ansia, hanno elevata prevalenza nei pazienti affetti da malattie cardiache, con ampia variabilità, tra il 15 e il 50%^{2-9,11,161}, in relazione essenzialmente ai differenti criteri diagnostici e classificativi adottati nei diversi studi.

D'altra parte, quando si analizza il rischio di cardiopatie incidenti nella popolazione generale, o di eventi avversi nella popolazione di pazienti già cardiopatici, associato alla presenza di sintomatologia depressiva (depressione "minore") o di depressione maggiore, numerose evidenze di un aumentato rischio di cardiopatia ischemica^{39-50,53,134} e scompenso cardiaco¹⁶²⁻¹⁶⁵ portano a concludere che tale disturbo psico-affettivo è, accanto a quelli "classici", un vero e proprio fattore di rischio cardiovascolare indipendente.

La presente rassegna si proponeva di illustrare se, in che misura e, possibilmente, attraverso quali meccanismi, i disturbi psico-affettivi possano influenzare la morbilità, la mortalità generale e quella malattia-specifica nella popolazione affetta da malattie cardiovascolari: sono emerse numerose evidenze che confermano, spesso in maniera inequivocabile, tutte queste associazioni e, in alcuni casi, forniscono possibili interpretazioni causali. Va inoltre sottolineato come, al di là di outcome "hard" come morbilità e mortalità, i disturbi psico-affettivi hanno effetti negativi anche sul profilo funzionale globale, mentre uno stato emozionale positivo ha effetti protettivi contro lo sviluppo di disabilità^{166,167}. Per la cardiopatia ischemica cronica, ad esempio, è stato dimostrato come la depressione e l'ansia aumentino non solo il rischio di recidive e riospedalizzazione^{17,27,28}, morte improvvisa^{29,168} e morte per tutte le cause^{17,23,28-34,162}, ma anche quello di disabilità¹⁶⁹⁻¹⁷² e scadente qualità della vita¹⁷².

I meccanismi attraverso i quali un disturbo psico-affettivo si associa ad outcome avversi in ambito cardiovascolare, sono molteplici: dalla minore aderenza dei cardiopatici depressi ai programmi di prevenzione secondaria⁷⁵⁻⁷⁷, alla dimostrazione dell'associazione tra depressione e alterazioni della funzionalità piastrinica^{37,85,87}, del controllo autonomo della frequenza cardiaca^{96,97}, e del profilo metabolico ed ormonale (asse ipotalamo-ipofisario, colesterolemia, glicemia, adiposità viscerale, ecc.)^{78-80,82-84,154}.

Numerose di queste alterazioni fisiopatologiche sembrano poter essere efficacemente modulate e antagonizzate da agenti farmacologici di provata sicurezza anche nel cardiopatico, in particolare gli agenti SSRI per il trattamento dei sintomi depressivi e alcune benzodiazepine per il controllo di quelli ansiosi. In questo ambito, pur essendo emersi, da studi osservazionali¹⁴⁶ o da trial clinici controllati di piccole dimensioni⁸⁶ oppure disegnati originariamente con altri obiettivi^{142,147}, dati che suggeriscono la possibilità di ridurre il rischio

cardiovascolare attraverso il trattamento dei disturbi psico-affettivi, sono necessari trial clinici controllati di dimensioni adeguate per provare in modo definitivo tali evidenze. In ogni caso, non dimentichiamo che – al di là di una riduzione di morbilità o mortalità – anche il miglioramento della qualità di vita e del benessere dei nostri pazienti cardiopatici è un obiettivo clinico di non piccolo impatto, soprattutto quando perseguibile con terapie a basso rischio di eventi avversi.

Riassunto

Questa rassegna descrive criticamente i dati disponibili in letteratura sulla relazione tra profilo psico-affettivo e malattie cardiovascolari, nonché sui possibili effetti del trattamento antidepressivo e/o ansiolitico sugli outcome di malattia.

È stata effettuata una ricerca sistematica su Medline, tra gennaio 1966 e dicembre 2006, utilizzando come parole chiave “coronary artery disease”, “cardiac disease”, “depression”, “anxiety” ed “emotional disorders” nelle diverse, possibili combinazioni.

Dall’analisi emerge che la prevalenza di sintomatologia depressiva e/o ansiosa in pazienti cardiopatici è elevata, oscillando dal 15 al 50%. Numerose evidenze indicano che la presenza di disturbi psico-affettivi (soprattutto depressione “maggiore” e sintomi depressivi) in cardiopatici è un fattore di rischio indipendente di nuovi eventi cardiovascolari e non cardiovascolari e di riospedalizzazioni, ed anche di aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare nella popolazione generale. I meccanismi fisiopatologici alla base di tale associazione sono da ricercare nel comportamento a rischio (persistente abitudine al fumo, ridotta aderenza alle prescrizioni, ecc.), dei pazienti con disturbi psico-affettivi, ma anche in alcune alterazioni funzionali dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene, delle piastrine e del sistema nervoso autonomo. Studi osservazionali e trial clinici controllati di piccole dimensioni suggeriscono che tali alterazioni funzionali possono essere antagonizzate da alcuni farmaci antidepressivi/ansiolitici. Tuttavia, nessun trial clinico ha potuto dimostrare che un trattamento antidepressivo o ansiolitico è in grado di ridurre l’aumentata incidenza di eventi avversi maggiori associata ai disturbi psico-affettivi nei pazienti cardiopatici.

Nonostante il ruolo dei disturbi psico-affettivi come fattori di rischio cardiovascolare indipendenti sia ben dimostrato, e siano stati identificati meccanismi fisiopatologici favorevolmente influenzati da farmaci antidepressivi e ansiolitici, sono ancora necessari trial clinici controllati di ampie dimensioni e con adeguati periodi di osservazione per definire se un trattamento farmacologico di tali disturbi possa migliorare gli outcome clinici di rilievo in pazienti cardiopatici.

Parole chiave: Ansia; Ansiolitici; Antidepressivi; Depressione; Malattie cardiovascolari.

Bibliografia

1. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 637-51.
2. Dickens CM, Percival C, McGowan L, et al. The risk factors for depression in first myocardial infarction patients. *Psychol Med* 2004; 34: 1083-92.

3. Akhtar MS, Malik SB, Ahmed MM. Symptoms of depression and anxiety in post-myocardial infarction patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14: 615-8.
4. Grace SL, Abbey SE, Irvine J, Shnek ZM, Stewart DE. Prospective examination of anxiety persistence and its relationship to cardiac symptoms and recurrent cardiac events. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 344-52.
5. De Jong MJ, Chung ML, Roser LP, et al. A five-country comparison of anxiety early after acute myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2004; 3: 129-34.
6. 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: 1003-9.
7. Welin C, Lappas G, Wilhelmssen L. Independent importance of psychosocial factors for prognosis after myocardial infarction. *J Intern Med* 2000; 247: 629-39.
8. Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert TC, Brutsaert DL. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 1996; 347: 417-21.
9. Irvine J, Basinski A, Baker B, et al. Depression and risk of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: testing for the confounding effects of fatigue. *Psychosom Med* 1999; 61: 729-37.
10. Lane D, Carroll D, Ring C, Beevers DG, Lip GY. In-hospital symptoms of depression do not predict mortality 3 years after myocardial infarction. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1179-82.
11. Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, et al. Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. *Am Heart J* 1999; 138 (Pt 1): 549-54.
12. Forsell Y, Jorm AF, von SE, Winblad B. Prevalence and correlates of depression in a population of nonagenarians. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 61-4.
13. Bankier B, Januzzi JL, Littman AB. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2004; 66: 645-50.
14. Carney RM, Rich MW, Freedland KE, et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1988; 50: 627-33.
15. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-25.
16. Gonzalez MB, Snyderman TB, Colket JT, et al. Depression in patients with coronary artery disease. *Depression* 1996; 4: 57-62.
17. 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: 1849-56.
18. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1785-9.
19. Astin F, Jones K, Thompson DR. Prevalence and patterns of anxiety and depression in patients undergoing elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Heart Lung* 2005; 34: 393-401.
20. Haworth JE, Moniz-Cook E, Clark AL, Wang M, Waddington R, Cleland JG. Prevalence and predictors of anxiety and depression in a sample of chronic heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 803-8.
21. Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Manson JE, Kawachi I. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation* 2005; 111: 480-7.
22. Bjerkeset O, Nordahl HM, Mykletun A, Holmen J, Dahl

- AA. Anxiety and depression following myocardial infarction: gender differences in a 5-year prospective study. *J Psychosom Res* 2005; 58: 153-61.
23. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, et al. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 1919-24.
24. Konstam V, Moser DK, De Jong MJ. Depression and anxiety in heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: 455-63.
25. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 613-7.
26. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 627-36.
27. Levine JB, Covino NA, Slack WV, et al. Psychological predictors of subsequent medical care among patients hospitalized with cardiac disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1996; 16: 109-16.
28. 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.
29. Denollet J, Brutsaert DL. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 167-73.
30. Pffiffer D, Hoffmann A. Psychosocial predictors of death for low-risk patients after a first myocardial infarction: a 7-year follow-up study. *J Cardiopulm Rehabil* 2004; 24: 87-93.
31. Junger J, Schellberg D, Muller-Tasch T, et al. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 261-7.
32. Carpeggiani C, Emdin M, Bonaguidi F, et al. Personality traits and heart rate variability predict long-term cardiac mortality after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 1612-7.
33. Roose SP, Dalack GW. Treating the depressed patient with cardiovascular problems. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl): 25-31.
34. Rumsfeld JS, Jones PG, Whooley MA, et al. Depression predicts mortality and hospitalization in patients with myocardial infarction complicated by heart failure. *Am Heart J* 2005; 150: 961-7.
35. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *Health Psychol* 1995; 14: 388-98.
36. Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 2003; 362: 604-9.
37. Nemeroff CB, Musselman DL, Evans DL. Depression and cardiac disease. *Depress Anxiety* 1998; 8 (Suppl 1): 71-9.
38. Hayward C. Psychiatric illness and cardiovascular disease risk. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 129-38.
39. Aromaa A, Raitasalo R, Reunanen A, et al. Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 377: 77-82.
40. Murphy JM, Monson RR, Olivier DC, Sobol AM, Leighton AH. Affective disorders and mortality. A general population study. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 473-80.
41. Anda R, Williamson D, Jones D, et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology* 1993; 4: 285-94.
42. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1422-6.
43. Vogt T, Pope C, Mullooly J, Hollis J. Mental health status as a predictor of morbidity and mortality: a 15-year follow-up of members of a health maintenance organization. *Am J Public Health* 1994; 84: 227-31.
44. Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. *Psychosom Med* 1995; 57: 427-35.
45. Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, et al. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. *Psychosom Med* 1996; 58: 113-21.
46. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93: 1976-80.
47. Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K, et al. Change in depression as a precursor of cardiovascular events. SHEP Cooperative Research Group (Systolic Hypertension in the Elderly). *Arch Intern Med* 1996; 156: 553-61.
48. Whooley MA, Browner WS. Association between depressive symptoms and mortality in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2129-35.
49. Penninx BW, Guralnik JM, Mendes de Leon CF, et al. Cardiovascular events and mortality in newly and chronically depressed persons >70 years of age. *Am J Cardiol* 1998; 81: 988-94.
50. Marzari C, Maggi S, Manzato E, et al. Depressive symptoms and development of coronary heart disease events: the Italian longitudinal study on aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 85-92.
51. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
52. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049-57.
53. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1261-8.
54. Kubzansky LD, Kawachi I. Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease? *J Psychosom Res* 2000; 48: 323-37.
55. 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.
56. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 580-92.
57. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192-217.
58. Scheier MF, Bridges MW. Person variables and health: personality predispositions and acute psychological states as shared determinants for disease. *Psychosom Med* 1995; 57: 255-68.
59. Parashar S, Rumsfeld JS, Spertus JA, et al. Time course of depression and outcome of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2035-43.
60. Coryell W, Noyes R, Clancy J. Excess mortality in panic disorder. A comparison with primary unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 701-3.

61. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation* 1994; 90: 2225-9.
62. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 1994; 89: 1992-7.
63. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *Circulation* 1995; 92: 1720-5.
64. Fleet R, Lavoie K, Beitman BD. Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature. *J Psychosom Res* 2000; 48: 347-56.
65. Barger SD, Sydeman SJ. Does generalized anxiety disorder predict coronary heart disease risk factors independently of major depressive disorder? *J Affect Disord* 2005; 88: 87-91.
66. Eriksen W. The role of social support in the pathogenesis of coronary heart disease. A literature review. *Fam Pract* 1994; 11: 201-9.
67. Tennant C. Life stress, social support and coronary heart disease. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33: 636-41.
68. Miller TQ, Smith TW, Turner CW, Guijarro ML, Hallett AJ. A meta-analytic review of research on hostility and physical health. *Psychol Bull* 1996; 119: 322-48.
69. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD, et al. "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust* 2003; 178: 272-6.
70. Hemingway H, Malik M, Marmot M. Social and psychosocial influences on sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and cardiac autonomic function. *Eur Heart J* 2001; 22: 1082-101.
71. Schnall PL, Landsbergis PA, Baker D. Job strain and cardiovascular disease. *Annu Rev Public Health* 1994; 15: 381-411.
72. Benninghoven D, Kaduk A, Wiegand U, Specht T, Kunzendorf S, Jantschek G. Influence of anxiety on the course of heart disease after acute myocardial infarction - risk factor or protective function? *Psychother Psychosom* 2006; 75: 56-61.
73. Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357: 1929-32.
74. Breslau N, Peterson EL, Schultz LR, Chilcoat HD, Andreski P. Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 161-6.
75. Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Jaffe AS. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol* 1995; 14: 88-90.
76. Ziegelstein RC, Bush DE, Fauerbach JA. Depression, adherence behavior, and coronary disease outcomes. *Arch Intern Med* 1998; 158: 808-9.
77. Bonnet F, Irving K, Terra JL, Nony P, Berthezene F, Moulin P. Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2005; 178: 339-44.
78. Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, Mendels J, Sugerma AA. Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychol Med* 1976; 6: 43-50.
79. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM, Gallucci W, Chrousos GP, Gold PW. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 896-9.
80. Veith RC, Lewis N, Linares OA, et al. Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 411-22.
81. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 284-9.
82. Landen M, Baghaei F, Rosmond R, Holm G, Bjorntorp P, Eriksson E. Dyslipidemia and high waist-hip ratio in women with self-reported social anxiety. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1037-46.
83. Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med* 2002; 64: 274-7.
84. Timonen M, Rajala U, Jokelainen J, Keinanen-Kiukaanniemi S, Meyer-Rochow VB, Rasanen P. Depressive symptoms and insulin resistance in young adult males: results from the Northern Finland 1966 birth cohort. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 929-33.
85. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1313-7.
86. Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 137-40.
87. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 290-5.
88. Friedman M, Rosenman R. Association of specific overt behaviour pattern with blood and cardiovascular findings: blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *JAMA* 1959; 169: 1296.
89. Schins A, Honig A, Crijns H, Baur L, Hamulyak K. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT2A receptor as missing link? *Psychosom Med* 2003; 65: 729-37.
90. Jonas BS, Lando JF. Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom Med* 2000; 62: 188-96.
91. Perini C, Smith DH, Neutel JM, et al. A repressive coping style protecting from emotional distress in low-renin essential hypertensives. *J Hypertens* 1994; 12: 601-7.
92. Boscarino JA, Chang J. Electrocardiogram abnormalities among men with stress-related psychiatric disorders: implications for coronary heart disease and clinical research. *Ann Behav Med* 1999; 21: 227-34.
93. Evans DL, Staab JP, Petitto JM, et al. Depression in the medical setting: biopsychological interactions and treatment considerations. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 4): 40-55.
94. Fleet R, Lesperance F, Arsenault A, et al. Myocardial perfusion study of panic attacks in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1064-8.
95. Buchanan LM, Cowan M, Burr R, Waldron C, Kogan H. Measurement of recovery from myocardial infarction using heart rate variability and psychological outcomes. *Nurs Res* 1993; 42: 74-8.
96. Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 562-4.
97. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 2024-8.
98. Pitzalis MV, Iacoviello M, Todarello O, et al. Depression but not anxiety influences the autonomic control of heart rate after myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 765-71.
99. Fava M, Abraham M, Pava J, Shuster J, Rosenbaum J. Cardiovascular risk factors in depression. The role of anxiety and anger. *Psychosomatics* 1996; 37: 31-7.

100. Melamed S, Shirom A, Toker S, Berliner S, Shapira I. Association of fear of terror with low-grade inflammation among apparently healthy employed adults. *Psychosom Med* 2004; 66: 484-91.
101. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 513-24.
102. Brydon L, Edwards S, Jia H, et al. Psychological stress activates interleukin-1beta gene expression in human mononuclear cells. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 540-6.
103. 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: 1213-7.
104. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
105. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
106. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26: 404-8.
107. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1295-302.
108. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2349-56.
109. Morro BC. Post hospital depression and the elderly cardiac patient. *Soc Work Health Care* 1989; 14: 59-66.
110. Marchionni N, Fattoroli F, Fumagalli S, et al. Determinants of exercise tolerance after acute myocardial infarction in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 146-53.
111. Ades PA. Cardiac rehabilitation in older coronary patients. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 98-105.
112. Oldenburg B, Martin A, Greenwood J, Bernstein L, Allan R. A controlled trial of a behavioral and educational intervention following coronary artery bypass surgery. *J Cardiopulm Rehabil* 1995; 15: 39-46.
113. Bennett P, Carroll D. Cognitive-behavioural interventions in cardiac rehabilitation. *J Psychosom Res* 1994; 38: 169-82.
114. Black JL, Allison TG, Williams DE, Rummans TA, Gau GT. Effect of intervention for psychological distress on rehospitalization rates in cardiac rehabilitation patients. *Psychosomatics* 1998; 39: 134-43.
115. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in obese coronary patients. *Am J Cardiol* 1997; 79: 397-401.
116. Stahle A, Mattsson E, Ryden L, Uden A, Nordlander R. Improved physical fitness and quality of life following training of elderly patients after acute coronary events. A 1 year follow-up randomized controlled study. *Eur Heart J* 1999; 20: 1475-84.
117. Oldridge N, Streiner D, Hoffmann R, Guyatt G. Profile of mood states and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 900-5.
118. Yoshida T, Kohzaki M, Yoshida K, et al. Physical and psychological improvements after phase II cardiac rehabilitation in patients with myocardial infarction. *Nurs Health Sci* 1999; 1: 163-70.
119. Boudrez H, De BG. Psychological status and the role of coping style after coronary artery bypass graft surgery. Results of a prospective study. *Qual Life Res* 2001; 10: 37-47.
120. Yoshida T, Yoshida K, Yamamoto C, et al. Effects of a two-week, hospitalized phase II cardiac rehabilitation program on physical capacity, lipid profiles and psychological variables in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001; 65: 87-93.
121. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, et al. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom Med* 2004; 66: 466-74.
122. Frasure-Smith N, Prince R. Long-term follow-up of the Ischemic Heart Disease Life Stress Monitoring Program. *Psychosom Med* 1989; 51: 485-513.
123. Frasure-Smith N, Lesperance F, Prince RH, et al. Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 473-9.
124. Fumagalli S, Boncinelli L, Lo NA, et al. Reduced cardiovascular complications with unrestricted visiting policy in an intensive care unit: results from a pilot, randomized trial. *Circulation* 2006; 113: 946-52.
125. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD002902.
126. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 745-52.
127. Lane DA, Chong AY, Lip GY. Psychological interventions for depression in heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD003329.
128. Sommaruga M, Tamarin R, Angelino E, et al. Guidelines on psychological intervention in cardiac rehabilitation - methodological process. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 60: 40-4.
129. Glassman AH, Preud'homme XA. Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (Suppl): 16-22.
130. Veith RC, Raskind MA, Caldwell JH, Barnes RF, Gumbrecht G, Ritchie JL. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with chronic heart disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 954-9.
131. Adverse reactions to the tricyclic-antidepressant drugs. Report from Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Lancet* 1972; 1: 529-31.
132. Avery D, Winokur G. Mortality in depressed patients treated with electroconvulsive therapy and antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1029-37.
133. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000; 108: 2-8.
134. Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, et al. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *BMJ* 2001; 323: 666-9.
135. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, et al. Nortriptyline in depressed patients with left ventricular impairment. *JAMA* 1986; 256: 3253-7.
136. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 287-91.
137. Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 429-37.
138. Preskorn SH. Debate resolved: there are differential effects of serotonin selective reuptake inhibitors on cytochrome P450 enzymes. *J Psychopharmacol* 1998; 12 (Suppl B): S89-S97.
139. Mallinckrodt CH, Prakash A, Andorn AC, Watkin JG, Wohlreich MM. Duloxetine for the treatment of major depressive dis-

- order: a closer look at efficacy and safety data across the approved dose range. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 337-48.
140. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 502-8.
 141. Hudson JI, Wohlreich MM, Kajdasz DK, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Martynov OV. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 327-41.
 142. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al, for the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-9.
 143. McFarlane A, Kamath MV, Fallen EL, Malcolm V, Cherian F, Norman G. Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 142: 617-23.
 144. Strik JJ, Honig A, Lousberg R, 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.
 145. Strik JJ, Honig A, Lousberg R, Cheriex EC, Van Praag HM. Cardiac side-effects of two selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and elderly depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 263-7.
 146. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 32-6.
 147. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 792-8.
 148. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 1894-8.
 149. 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: 939-44.
 150. Yeragani VK, Jampala VC, Sobolewski E, Kay J, Igel G. Effects of paroxetine on heart period variability in patients with panic disorder: a study of Holter ECG records. *Neuropsychobiology* 1999; 40: 124-8.
 151. Rossetti E, Fragasso G, Xuereb RG, Xuereb M, Margonato A, Chierchia SL. Antiischemic effects of intravenous diazepam in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 55-8.
 152. Knapp RB, Fierro L. Evaluation of the cardiopulmonary safety and effects of lorazepam as a premedicant. *Anesth Analg* 1974; 53: 122-4.
 153. Stoudemire A, Moran M. Psychopharmacology in the medically ill patient. *Textbook of psychopharmacology*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1998: 931-59.
 154. Pruneti C, Giusti M, Boem A, Luisi M. Behavioral, psychophysiological and salivary cortisol modifications after short-term alprazolam treatment in patients with recent myocardial infarction. *Ital Heart J* 2002; 3: 53-9.
 155. Lopez AL, Kathol RG, Noyes R Jr. Reduction in urinary free cortisol during benzodiazepine treatment of panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1990; 15: 23-8.
 156. Fukuda M, Takazawa S, Nakagome K, et al. Decreased plasma cortisol level during alprazolam treatment of panic disorder: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22: 909-15.
 157. van den Berg F, Tulen JH, Boomsma F, Noten JB, Moleman P, Peplinkhuizen L. Effects of alprazolam and lorazepam on catecholaminergic and cardiovascular activity during supine rest, mental load and orthostatic challenge. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 128: 21-30.
 158. Grossman E, Nadler M, Sharabi Y, Thaler M, Shachar A, Shamiss A. Antianxiety treatment in patients with excessive hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18 (Pt 1): 1174-7.
 159. Shioiri T, Fujii K, Someya T, Takahashi S. Effect of pharmacotherapy on serum cholesterol levels in patients with panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 164-7.
 160. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, et al. Effects of alprazolam on glucose regulation in diabetes. Results of double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 1133-9.
 161. Lane D, Carroll D, Ring C, Beevers DG, Lip GY. The prevalence and persistence of depression and anxiety following myocardial infarction. *Br J Health Psychol* 2002; 7 (Pt 1): 11-21.
 162. 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: 1725-30.
 163. Simons LA, McCallum J, Friedlander Y, Simons J. Risk factors for ischemic stroke: Dubbo Study of the elderly. *Stroke* 1998; 29: 1341-6.
 164. Jonas BS, Mussolino ME. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom Med* 2000; 62: 463-71.
 165. Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1133-8.
 166. Cossette S, Frasure-Smith N, Lesperance F. Clinical implications of a reduction in psychological distress on cardiac prognosis in patients participating in a psychosocial intervention program. *Psychosom Med* 2001; 63: 257-66.
 167. Penninx BW, Guralnik JM, Bandeen-Roche K, et al. The protective effect of emotional vitality on adverse health outcomes in disabled older women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1359-66.
 168. Roese SP, Spatz E. Treating depression in patients with ischemic heart disease: which agents are best to use and to avoid? *Drug Saf* 1999; 20: 459-65.
 169. Ahto M, Isoaho R, Puolijoki H, Laippala P, Romo M, Kivela SL. Functional abilities of elderly coronary heart disease patients. *Aging (Milano)* 1998; 10: 127-36.
 170. Steffens DC, O'Connor CM, Jiang WJ, et al. The effect of major depression on functional status in patients with coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 319-22.
 171. Sullivan MD, LaCroix AZ, Baum C, Grothaus LC, Katon WJ. Functional status in coronary artery disease: a one-year prospective study of the role of anxiety and depression. *Am J Med* 1997; 103: 348-56.
 172. Sullivan MD, LaCroix AZ, Spertus JA, Hecht J. Five-year prospective study of the effects of anxiety and depression in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1135-8.
 173. Mayou RA, Gill D, Thompson DR, et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000; 62: 212-9.