Depresija i bolesti srca

Raič, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:728736

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Matea Raič

Depresija i bolesti srca

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Miro Jakovljević i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS KRATICA

5-metilTHF – 5-metiltetrahidrofolat

5-HT – serotonin

5-HIAA – 5-hydroxyindoleacetic acid

5HT2A receptor – serotoninski receptor

AKS – akutni koronarni sindrom

AŽS – autonomni živčani sustav

ANP – atrijski natriuretski peptid

BDNF – moždani neurotrofni čimbenik

BNP – moždani natriuretski peptid

CEC – cirkulirajuće endotelne stanice

CRH – kortikotropni oslobađajući hormon

CRP – C reaktivni protein

EKG – elektrokardiogram

HHCY – hiperhomocisteinemija

HCY – homocistein

HDL – lipoprotein visoke gustoće

HHN os – os hipotalamus hipofiza nadbubrežna žlijezda

HHT os – os hipotalamus hipofiza štitnjača

HRV – varijabilnost srčanog ritma

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

IM – infarkt miokarda

IMAO – inhibitori monoaminooksidaze

IMT – debljina sloja intime i medije krvnih žila (intima-media thickness)

KBS – koronarna bolest srca

KVB – kardiovaskularne bolesti

KZS – kongestivno zatajenje srca

LDL – lipoprotein niske gustoće

MTHFR – metilentetrahidrofolat reduktaza

NO – dušikov oksid

SAH – S-adenozilhomocistein

SAM – S-adenozilmetionin

SERT – serotoninski transporter

SIPPS – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

TAD – triciklički antidepresivi

THF – tetrahidrofolat

TNFα – čimbenik tumorske nekroze alfa

SADRŽAJ
SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD 1

2. PSIHOKARDIOLOGIJA: KREATIVNI SPOJ PSIHIJATRIJE I KARDIOLOGIJE 2

2.1. Psihokardiologija i bihevioralna kardiologija: osnovni pojmovi 2

2.2. Povezanost srca i uma 4

2.3. Tipovi ličnosti, stres i emocije u depresiji i koronarnoj bolesti srca 6

3. DEPRESIJA I BOLESTI SRCA: ZAČARANI KRUG 10

3.1. Depresija kao rizični čimbenik za bolesti srca 10

3.2. Bolesti srca kao rizični čimbenik za depresiju 13

3.3. Patofiziološka povezanost depresije i koronarne bolesti srca 16

3.3.1. Neuroendokrinološka teorija 17

3.3.2. Upalna reakcija 19

3.3.3. Endotelna disfunkcija 20

3.3.4. Trombociti i serotonin 21

3.3.5. Metabolizam folata i homocistein 22

3.3.6. Autonomni živčani sustav 26

3.3.7. BDNF – moždani neurotrofni čimbenik 26

3.3.8. Psihodinamska teorija 27

3.4. Antidepresivi i kardiotoksičnost 29

3.5. Depresija kao nuspojava kardiološke farmakoterapije 30

4. LIJEČENJE DEPRESIVNIH KARDIOLOŠKIH BOLESNIKA 32

5. ZAKLJUČAK 35

LITERATURA 36

ZAHVALE 43

ŽIVOTOPIS 44

SAŽETAK

Depresija i bolesti srca

Matea Raič

Ključne riječi: depresija, bolesti srca, komorbiditet, psihokardiologija

Depresija je jedan od najučestalijih duševnih poremećaja i nalazi se na četvrtom mjestu uzroka nesposobnosti zbog bolesti sa stalnom tendencijom rasta. Depresija je čest poremećaj u kardijalnih bolesnika, s prevalencijom od 20 do 45 %, što je mnogo češće nego u općoj populaciji.

Znanstvene studije su pokazale da komorbidna stanja između depresije i kardiovaskularnih bolesti imaju visoku prevalenciju i česta je pojava koegzistiranja ova dva entiteta. Mehanizmi razvoja komorbiditeta su različiti, a uključuju gensku predispoziciju za duševne i kardiovaskularne bolesti, tipove ličnosti, izloženost stresu, te povećanu učestalost nezdravih životnih navika i stilova življenja.

Patofiziološka povezanost depresije i bolesti srca odnosi se na disfunkciju autonomnoga živčanog sustava, hiperaktivnost osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN os), endotelnu disfunkciju krvožilja, upalna stanja, poremećaj trombocitne aktivnosti, homocisteinemiju te brojne psihosocijalne faktore.

Istovremeno liječenje oba entiteta zahtijeva pažljivost liječnika pri odabiru farmakološke terapije zbog složenih interakcija između psihotropnih i kardioloških lijekova. Osim farmakološke terapije, nužna je i psihoterapija kako bi se spriječila pojava rezidualnih simptoma i osigurala adekvatna kvaliteta života depresivnih kardioloških bolesnika.

SUMMARY

Depression and heart diseases

Matea Raič

Key words: depression, heart diseases, comorbidity, psychocardiology

Depression is one of the most common mental health disorders and is ranked fourth in the cause of disability due to illness with constant growth tendency. Depression is a common disorder in cardiovascular patients with a prevalence of 20% to 45%, which is much more frequent than in the general population.

Scientific studies have shown that the comorbid states between depression and cardiovascular disease have high prevalence and there is a common phenomenon of coexistence between these two entities. Mechanisms for the development of comorbidity are diverse and include genetic predisposition for mental and cardiovascular diseases, personality types, stress exposure, and increased incidence of unhealthy lifestyles.

The pathophysiological association of depression and heart disease is related to autonomic nervous system dysfunction, hyperactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal gland (HHN os), endothelial dysfunction of the blood vessels, inflammatory conditions, platelet function, homocysteineemia, and numerous psychosocial factors.

At the same time, treatment of both entities requires attentiveness of the physician when choosing pharmacological therapy due to complex interactions between psychotropic and cardiological drugs. In addition to pharmacological therapy, psychotherapy is also needed to prevent the occurrence of residual symptoms and to provide adequate quality of life for depressed cardiovascular patients.

1. UVOD

Depresija je jedan od najučestalijih duševnih poremećaja i nalazi se na četvrtom mjestu uzroka nesposobnosti zbog bolesti sa stalnom tedencijom rasta (1). Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije depresija će se do 2020. godine naći na drugom mjestu nesposobnosti koja je uzrokovana bolešću, odmah iza kardiovaskularnih bolesti (1,2). Ovaj poremećaj raspoloženja prisutan je u svim kulturama, neovisno o spolu, dobi i socijalnom okruženju, a javlja se i u životinja (3). Karakteriziraju ga loše raspoloženje, osjećaj žalosti, potištenost i praznina (1).

Depresija je čest poremećaj u kardijalnih bolesnika, s prevalencijom od 20 do 45 %, što je mnogo češće nego u općoj populaciji (4). Depresivna epizoda često se može previdjeti u kardijalnih bolesnika (5). Nerijetko su depresivni simptomi u kardijalnih bolesnika zanemareni te se njihova manifestacija, posebice nakon preboljelog infarkta miokarda, smatra normalnim stanjem (4). Depresivni bolesnici imaju dvostruki rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti, a s druge strane kardijalni bolesnici imaju povećan rizik za ravoj depresije, koja je obično dugotrajna, posebice u bolesnika s kroničnom insuficijencijom srca (4,5). Depresija i kardiovaskularne bolesti su dvosmjerno povezana stanja, rizik su jedna za drugu, te nerijetko koegzistiraju (5).

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti muškaraca iznad 45. godine života i žena starijih od 65 godina (4). Depresija je važan prediktor komplikacija u kardijalnih bolesnika jer se smatra neovisnim rizičnim čimbenikom u nastanku bolesti koronarnih arterija, dok su drugi rizični čimbenici pod kontrolom (4,5).

Patofiziološka povezanost depresije i bolesti srca odnosi se na disfunkciju autonomnoga živčanog sustava, hiperaktivnost osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN os), endotelnu disfunkciju krvožilja, upalna stanja, poremećaj trombocitne aktivnosti, homocisteinemiju te brojne psihosocijalne faktore (5).

2. PSIHOKARDIOLOGIJA: KREATIVNI SPOJ PSIHIJATRIJE I KARDIOLOGIJE

2.1. Psihokardiologija i bihevioralna kardiologija: osnovni pojmovi

Psihokardiologija je područje integrativne i holističke psihosomatske medicine, koja proučava psihološke čimbenike značajne za etiologiju, dijagnozu, prevenciju i liječenje kardiovaskularnih bolesti (6,7). Temelje psihokardiologije je postavio njemački psiholog Jochen Jordan u Frankfurtu 1998. godine na internacionalnoj konferenciji, Statuskonferenz Psychokardiologie, u suradnji s dvojicom kolega (6).

Psihokardiologija je u literaturi i praksi poznata i pod terminima bihevioralna kardiologija i kardiološka psihologija (6).

Važnost ovog područja psihosomatske medicine leži u činjenici postojanja dvosmjerne povezanosti poremećaja raspoloženja i kardiovaskularnih bolesti (5). Bolesti srca se uzimaju kao najbolji primjer interakcije tijela i uma (5). Bolesnici s depresijom i bipolarnim afektivnim poremećajem nose dvostruki rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti (5). Pacijenti s pozitivnom anamnezom kardiovaskularnih bolesti spadaju u skupinu bolesnika s većim rizikom za razvoj depresije (5). Razvoj psihokardiologije počiva na znanstveno potkrepljenim dokazima o međusobnoj povezanosti depresije i kardiovaskularnih bolesti, koje se na kraju pojavljuju istovremeno te su tako rizični čimbenik jedna za drugu (5). Depresija postaje neovisan rizični čimbenik za razvoj bolesti koronarnih arterija, u oba spola, ako su ostali faktori rizika pod kontrolom (5). Na temelju brojnih znanstvenih istraživanja zaključeno je da su komorbidna stanja između depresije i kardiovaskularnih bolesti (KVB) visokoprevalentna, te da ova dva entiteta često koegzistiraju (7). Psihijatrijski poremećaji, poglavito depresivni i anksiozni, prepoznati kao rizični čimbenik za razvoj bolesti srca imaju ujedno i bitan utjecaj na oporavak i prognozu kardijalnih bolesnika (7). Veza između depresije i bolesti srca nije nipošto slučajna,

te neprepoznavanje koegzistiranja ova dva entiteta i njihovo nepravodobno i nepravilno liječenje stvara problem za pacijenta (7).

Psihokardiologija ukazuje na novu holističku paradigmu u kliničkoj skrbi za pacijenata s koronarnom bolesti srca (8). Holistička paradigma obuhvaća biološki, psihološki, socijalni i duhovni aspekt svakog pojedinca (8). Prijašnja saznanja o bolestima srca isticala su isključivo ulogu bioloških rizičnih čimbenika u patofiziologiji koronarne bolesti srca (KBS) izostavljajući depresiju, anksioznost i stres kao najvažnije psihološke rizične faktore (8).

Dosadašnje studije dokazale su povezanost nastanka infarkta miokarda (IM) i dvaju tipova ličnosti, anksioznog (A) i depresivnog (D) (8). Ujedno psihokardiologija u praksu uvodi provođenje probirnog testa kardiovaskularnih (KV) bolesnika na psihijatrijske bolesti i obrnuto (8).

Osim depresije, anksioznosti i stresa utvrđena je negativna povezanost između pesimizima i loše volje, te razvoja kardiovaskularnih bolesti i lošije kvalitete življenja (9).

Kontroliranjem samo bioloških rizičnih faktora, psihološki rizični faktori postaju glavni prediktori smanjene kvalitete života, morbiditeta i mortaliteta pacijenata s KVB-om (9).

Depresija, anksioznost, akutni stres, kronični stres, agresivnost i ljutnja mogu potaknuti fizičku neaktivnost, društvenu izoliranost, razvoj pretilosti, pušenje cigareta, te lošiju kvalitetu života što u konačnici može rezultirati razvojem kardiovaskularnih bolesti (9). Psihološki čimbenici, dakle, neosporno imaju važnu ulogu u etiologiji, kontinuitetu i posljedicama KVB-a (9).

Dosadašnje studije, osim što utvrđuju postojanje začaranog kruga koji povezuje psihološke rizične čimbenike s KVB-om i obrnuto, ukazuju i na nužnost razvoja subspecijalizacije iz psihokardiologije (4).

2.2. Povezanost srca i uma

Povezanost srca i uma predmet je istraživanja brojnih studija, a nastoje se identificirati svi fiziološki mehanizmi kojima komuniciraju mozak i srce (7). Nedvojbena je činjenica da postoji dvosmjerna komunikacija između mozga i srca (10). Posredstvom autonomnoga živčanog sustava (AŽS) emocije i stres imaju direktan utjecaj na srce, odnosno indirektan putem neuroendokrinog sustava (10). Doživljaj rada srca čovjek može svjesno percipirati, tj. promjene u aktivosti i funciji rada srca mogu se ispoljiti u vidu psihičkih simptoma (10).

Neurokardiologija obuhvaća tri dimenzije komunikacije mozga i srca (11). Prva dimenzija, utjecaj srca na mozak, objašnjena je na primjeru moždanog udara prouzrokovanog arterijskom embolizacijom (11). Drugi pravac u neurokardiologiji je utjecaj mozga na srce prezentiran neurogenom srčanom bolesti, a treći se pravac bazira na postojanju neurokardijalnih sindroma (11). Koncept funkcionalnog srčanog mozga nastao je unutar neurokardiologije i označava vlastitu inteligenciju i mozak srca, tzv. heart brain (7). Gangliji, nekoliko tipova neurona (senzorni neuriti) i neurotransmitora, proteini i suportivne stanice slične onima u mozgu omogućuju da srčani mozak djeluje neovisno o kranijalnom mozgu (7). Kompleksni intrinzični živčani sustav srca omogućuje da srčani mozak uči, pamti i osjeća (7).

Informacije o srčanoj frekvenciji, krvnom tlaku, cirkulirajućim hormonima, osjetu boli i drugim senzacijama detektiraju se i obrađuju u senzornim neuritima, a zatim se aferentnim putevima impulsi odašilju u moždano deblo (7). Poruke iz kranijalnog mozga i drugih centara u tijelu po dolasku u srce integriraju se s porukama iz srčanih senzornih neurita putem intrinzičnih srčanih ganglija (7). Pojava manjih varijabilnosti srčanog ritma pripisuje se upravo interakciji srca i mozga koja počiva na neuralnim signalima koji se prenose aferentnim i eferentnim putevima simpatičkih i parasimpatičkih grana autonomnoga živčanog sustava (12). Varijabilnost srčanog ritma je zapravo mjera neurokardijalne funkcije (12). Istraživanje HeartMath instituta pokazalo je da doživljaj pozitivnih emocija, kao što su ljubav, briga,

poštovanje i uvažavanje pridonosi ravnoteži bioloških procesa u tijelu čovjeka te generira sinus ritam srčane aktivnosti (12). Pozitivne emocije ujedno i jačaju parasimaptičku aktivnost AŽS (12). Ljutnja, anksioznost, briga i frustriranost kao negativne emocije narušavaju homeostazu te se organizam različitim mehanizmima nastoji vratiti u ravnotežu (10,12). Doživljaj negativnih emocija odražava se i na srčani ritam koji je u tom stanju nedosljedan, tj. visoko varijabilan i nestalan, a u podlozi se ujedno krije i jačanje simpatičke komponente nad parasimpatičkom što za posljedicu može imati proaritmičnu aktivnost srca (10,12). Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN os) u stanju prevladavanja negativnih emocija povećava razinu cirkulirajućih kateholamina što posljedično izaziva srčanu iritabilnost te povećava mogućnost pojave aritmija (10).

Srce je endokrina žlijezda koja luči kateholamine, atrijski natriuretski faktor i oksitocin (7). Atrijski natriuretski faktor ili peptid (ANF, ANP) otkriven je 1983. godine i smatra se tzv. ravnotežnim hormonom koji upravlja elektrolitnom i fluidnom homeostazom (12). Svestrana je uloga ANP-a, a o tome svjedoči njegov utjecaj na krvne žile, bubrege, nadbubrežnu žlijezdu te brojne regulatorne regije mozga (12). Značajna je njegova uloga u inhibiciji otpuštanja hormona stresa, a studije ujedno dokazuju njegov utjecaj na motivaciju i ponašanje (12). Nakon otkrića ANP-a uslijedilo je otkriće moždanog natriuretskog peptida (brain natriuretic peptide, BNP), prvo u svinjskom mozgu, a zatim je dokazano da je njegov glavni izvor u srčanom ventrikulu čovjeka (12). Uloga BNP-a korelira s ulogom ANP-a (12).

Intrinzične srčane adrenergičke stanice luče neurotransmitore, tzv. kateholamine (12). Kronično visoke koncentracije ovih neurotransmitora promotori su razvoja ateroskleroze, visokog krvnog tlaka, a ujedno povećavaju koncentracije šećera, kolesterola i slobodnih masnih kiselina u tijelu (10). Jačanje simpatičke komponente AŽS-a je poveznica između većeg dijela srčane patologije i neuroloških poremećaja (11).

Srce ujedno luči i oksitocin koji se naziva hormon ljubavi ili „socijalno-vezujući“ hormon (7,12). Oksitocin posreduje u procesima kognicije, tolerancije, adaptacije te u pojedinim obrascima ponašanja, tj. uspostavi seksualnih i majčinskih veza, učenju socijalnih uloga te uspostavljanju i trajnosti partnerskih veza (7). Značajan je podatak da koncentracije oksitocina proizvedene u srcu odgovaraju onima u mozgu (12).

Dakle, povezanost uma i srca dokazana je i neurohormonalnim putem (7). Psihofiziološka koherencija, tj. srčana koherencija je skladno djelovanje kognitivnih, emocionalnih i fizioloških procesa, a očituje se uravnoteženim funkcioniranjem KV-a, AŽS-a, imunosnog i hormonalnog sustava (7). Sklad kognitivnih, emocionalnih i fizioloških procesa omogućen je emocionalnom inteligencijom koja se sastoji od dvije komponente: emocionalnog mozga, tzv. „mozak u mozgu” i srca, tzv. „mozak u srcu” (7).

Pravodoban probir (screening) KV bolesnika na psihijatrijske poremećaje te razvoj instrumenata za screening psihijatrijskih bolesnika na KVB trebao bi imati pozitivan utjecaj na smanjenje prevalencije ovih bolesti među vodećim uzrocima mortaliteta, morbiditeta i smanjene životne i radne sposobnosti stanovništva (7).

2.3. Tipovi ličnosti, stres i emocije u depresiji i koronarnoj bolesti srca

Stres kao reakcija na određene životne okolnosti može imati protektivnu ulogu, ali stanje dugotrajnog stresa postaje okidač za razvoj kako psihijatrijskih tako i tjelesnih bolesti (7). Stres možemo podijeliti na eustres i distres, a distres je jedan od faktora u etiopatogenezi depresije i koronarne bolesti (4,7). Organizam pod utjecajem stresa, tj. u pokušaju adaptacije na stresne okolnosti pojačano luči hormone stresa: kortizol, kateholamine i glukokortikoide. Njihovo prekomjerno lučenje osim što sudjeluje u etiopatogenezi depresije i KVB-a, jedan je od rizičnih čimbenika razvoja ekstremne debljine, metaboličkog sindroma, socijalne izolacije i hostilnosti,

sve odreda stanja koje interferiraju ili koegzistiraju s depresijom i KVB (7). Kronični stres rezultira kroničnim inflamatornim procesom koji potencira nastanak depresije i KVB (7).

Istraživanja na majmunima dokazala su da kronično izlaganje stresu uzrokuje patogene promjene na srcu i perifernim arterijama koje su karakteristične za KBS (13). Životinje koje su na stres reagirale najvećim povećanjem u frekvenciji srca imale su ujedno i najviše razine kolesterola i aterosklerotskog plaka za razliku od životinja čiji je organizam manje ekstremno reagirao (13). Zapažene promjene na srcu i krvnim žilama nisu uočene prilikom kratkotrajne izloženosti stresu, ali ponovljene stresne situacije i okolnosti neprekidno stimuliraju srčanu aktivnost koja napreže i umara KV sustav (13). Naposljetku dolazi do trajne konstrikcije malih perifernih arterija te posljedično povišenog krvnog tlaka, koji djelujući na koronarne arterije, uz prisutnost ostalih faktora rizika, povećava vjerojatnost nastanka infarkta miokarda (IM) (13).

Intenzitet i sadržaj reakcije na stres bitno je određen tipom ličnosti pojedinca (4). Ličnost je sastavljena od temperamenta i karaktera, a njihova permanentna interakcija određuje jedinstvenu prilagodbu pojedinca okruženju u kojem se nalazi (14,15). Dakle, ličnost ujedinjuje i organizira cjelokupne psihofizičke sustave unutar pojedinca (15).

Tip A i tip D ličnosti najčešće se vezuju uz depresiju i KVB (4,7).

Tip A ličnosti, tzv. koronarni ili kateholaminski tip karakteriziraju ambicioznost, agresivnost, kompetitivnost, nestrpljivost, užurbanost, napad ljutnje i hostilnost (4,7). Hostilnost se smatra toksičnom crtom ličnosti tipa A (4). Hostilnost je definirana negativnim, anatagonističkim stavom, a hostilni pojedinac interpretira namjere i ponašanja socijalne okoline kao napad i provokaciju te ih doživljava frustrativno i nepovjerljivo, braneći se cinizmom i agresijom (4,13).

Hostilnost negativno utječe na razvoj, prognozu i ishod KVB-a, a prema istraživanjima dobar je prediktor mortaliteta KBS-a (7,13). U hostilnog pojedinca zapaženo je značajno povećanje simpatičke aktivnosti koja postaje vidljiva u ponašanju pojedinca kao njegova namjera

izazivanja provokacije u interpersonalnim odnosima (13). Istraživanja su pokazala da hostilni pojedinci imaju jače izraženu, bazalno i u napadu ljutnje i bijesa, kardijalnu autonomnu aktivnost, a tijekom opravka od napada ljutnje slabije je izražena parasimpatička aktivnost (16). Slabija funkcija parasimpatikusa pripisuje se njegovoj „potrošnji“ tijekom napada ljutnje u hostilnih pojedinaca (16). Prekomjerno povećanje simpatičke aktivnosti i povišene razine kateholamina (adrenalin) negativno se odražavaju na srce te pridonose razvoju ateroskleroze, kalcifikacija na koronarnim arterijama, povećavaju srčanu frekvenciju i trombocitnu aktivnost te povećavaju rizik od srčanih događaja, srčanog morbiditeta i mortaliteta općenito (7). Osim povezanosti s KVB-om, hostilnost je vezana i uz negativna afektivna stanja kao što su anksioznost i depresija (13).

Odlika hostilnih pojedinaca je i nepovjerenje prema liječnicima te oni posljedično mnogo rjeđe traže pomoć kada osjete simptome tjelesnih bolesti (13). To dovodi do teškoća u komuniciranju sa zdravstvenim osobljem te oni odbijaju zatražiti medicinsku pomoć sve do trenutka kada im je život ugrožen i kada im je gotovo nemoguće pomoći (13). Hitno stanje hostilnog pojedinca i hitne intervencije koje potom uslijede povećavaju njihov distres te u pravilu takvi pacijenti postaju više anksiozni i depresivni (13). Osim po hostilnosti, pojedinci s ličnosti tipa A specifični su po brzom i eksplozivnom govoru, užurbanom stilu života, simultanom obavljanja više aktivnosti, netolerantnosti prema usporenosti, preokupiranost samim sobom te posljedično razvijaju nezadovoljstvo vlastitim životom (13). Klinička istraživanja su pokazala da muškarci ovakvih crta ličnosti imaju dva puta veću incidenciju KVB-a, a također nađena je pozitvna korelacija između žena ličnosti tipa A i KVB-a (5).

Zaključeno je da sveukupna konstelacija ponašanja i mišljenja ličnosti tipa A je neovisan rizični čimbenik za razvoj KVB-a, u pvom redu KBS-a, slično kao i hipertenzija i pušenje (5,13). Povećana srčana aktivnost, povišen kortizol i upalni markeri interferiraju kao rizični faktori u

etiopatogenezi depresije i KVB-a, a ujedno utječu i na morbiditet i mortalitet od ovih bolesti. (17)

Tip D ili tzv. distresni tip su osobe izrazito osjetljive na stres, osjećaju se nesretno, a ujedno ih odlikuje zabrinutost, bijes, sumornost, tjeskoba, pesimizam, izbjegavanje socijalnih kontakata i u konačnici vitalna iscrpljenost (4,7). Distresni tip ličnosti prate gotovo stalno negativna osjećanja i doživljavaj distresa i nezadovoljstva, čak i u odsutnosti stresnih događaja, tj. neovisno o danoj situaciji (13). Tip D je povezan s većom reaktivnošću kortizola na stres te su takvi pojedinci manje otporni na stres (7,13). Konstantno doživljavanje negativnih osjećaja i stresa utječe na slabljenje imunoloških funkcija te potiče upalne procese unutar stijenki arterija te pridonosi razvoju KBS-a i depresije, s tim da ostaje nepoznato koja od ove dvije bolesti može nastati prva (4,13).

Tipovi ličnosti i stres su značajan psihološki rizični faktor u nastanku depresije i KVB-a, tj. u prvom redu KBS-a, a depresija, osim kao faktor rizika za KVB, vrlo je česta reakcija bolesnika nakon preboljelih KVB-a, u prvom redu preboljelog IM-a (13).

3. DEPRESIJA I BOLESTI SRCA: ZAČARANI KRUG

3.1. Depresija kao rizični čimbenik za bolesti srca

Depresija je najčešći psihijatrijski poremećaj u svjetskoj populaciji te najučestaliji duševni poremećaj u pacijenta primarne zdravstvene zaštite (PZZ) (2). Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije depresija se nalazi na četvrtom mjestu uzroka nesposobnosti zbog bolesti, s tendencijom rasta do 2020. godine, kada se predviđa da će se nalaziti na drugom mjestu nesposobnosti koja je uzrokovana bolešću, odmah iza KVB-a (1,2,3). Ovaj poremećaj raspoloženja je raširen u oba spola, neovisno o dobi i socijalnom okruženju (3). Depresija je teška bolest s velikom duševnom patnjom, sklona recidiviranju, a često počinje nakon negativnog životnog događaja i kao takva se najčešće prepoznaje u pacijenata PZZ-a (1). Unatoč tome, čak dvije trećine pacijenata s depresijom se prezentiraju sa somatskim simptomima, npr. glavoboljom, križoboljom ili kroničnom boli (2). Depresivni poremećaj praćen je značajno lošijim raspoloženjem i/ili nedostatkom raspoloženja u većini svakodnevnih aktivnosti (1). Osim depresivnim raspoloženjem prezentira se i gubitkom interesa i zadovoljstva, osjećajem krivnje, gubitkom koncentracije, niskim samopouzdanjem, poremećajem spavanja, povećanim ili smanjenim apetitom (3). Neprepoznata i neliječena depresija povezana je s lošijom kvalitetom života, povećanim rizikom od suicida i lošijim ishodom liječenja kroničnih bolesti koje koegzistiraju s depresijom (2). Za razliku od nedepresivnih pacijenata, depresivni bolesnici imaju povećan mortalitet s relativnim rizikom od 1.81 (2). Depresija je multikauzalna bolest povezana s povećanim rizikom tumorskog obolijevanja, razvoja demencije, epilepsije, dijabetesa te značajno povećava rizik moždanog udara i razvoja KVB-a (3). Unatoč tome, psihološki aspekt organskih bolesti je često zanemaren i podcijenjen u dijagnostici (10).

Dokazana je bliska, dvosmjerna povezanost depresije i KVB (3).

Psihosocijalni faktori mogu utjecati na razvoj rizičnih navika i ponašanja (pušenje, konzumacija alkohola, prekomjerna tjelesna težina, fizička neaktivnost) povezanih s razvojem KVB-a (10). Stres, depresija, anksioznost i ličnost pojedinca imaju izravan utjecaj na patofiziološke promjene različitih organskih sustava (10). Postoje dokazi o povezanosti depresivnog stanja i hormonalno-hematoloških abnormalnosti, koje uključuju hiperaktivnost HHN osi, trombocitnu abnormalnost, endotelnu disfunkciju, visoke razine fibrinogena, povećanu masu lijevog ventrikula i napredovanje procesa ateroskleroze (10).

Depresija u podlozi KVB-a utječe na vrijednosti krvnog tlaka, srčani ritam, vazomotorni tonus, vaskularnu rezistenciju, krvnu viskoznost i plazmatski volumen (3). Sinteza i aktivnost faktora koagulacije, fibrinolize, plazmatskog dušikovog oksida (NO) i trombocita su promijenjene u depresivnih bolesnika (3).

Depresija je povezana s povišenim rizikom razvoja KBS-a, IM-a, srčanih aritmija, kongestivnog srčanog zatajenja, te izolirane sistoličke hipertenzije što povećava morbiditet i mortalitet pacijenata (3).

Potencijalni mehanizam razvoja KBS i IM kod depresivnih bolesnika uključuje disfunkciju HHN osi, pojačanu aktivnost proinflamatornih i protrombocitnih faktora, snižene omega-3 masne kiseline, reduciranu varijabilnosti srčanog ritma, pušenje i fizičku neaktivnost (18). Težina depresivnog poremećaja određuje se brojem i izražajnošću simptoma, a studije su pokazale da depresivni bolesnici s najvećim brojem depresivnih simptoma imaju od 40 do 60 % povećan rizik razvoja KBS-a i mortaliteta od bolesnika s najmanjim brojem depresivnih simptoma (1,18). Jedna studija je pokazala da iznenadna pojava depresivne epizode u muškaraca starijih od 70 godina je povezana sa povećanim rizikom smrtnosti od KVB-a, ali i povećanim rizikom smrtnosti svih uzroka (18).

Nadalje, hiperaktivnost HHN osi, otkrivena u depresivnih bolesnika, povećava koncentraciju cirkulirajućih kateholamina što može prouzrokovati srčanu iritabilnost te povećati opasnost

nastanka ventrikularne fibrilacije (10). Pojačana simpatička aktivnost posredovana HHN osi i kateholaminima uzrokuje ektopična ventrikularna izbijanja i snižava prag pojave ventrikularnih aritmija u bolesnika s postojećim električnim nestabilnostima i ranijim ishemijskim ostećenjima miokarda (10).

Ektopična aktivnost nije povećana u depresivnih bolesnika, ali ako nastane tada je snažno povezana sa smrtnošću depresivnih bolesnika u odnosu na nedepresivne pacijente s ektopičnim izbijanjima (10). Istraživanja na životinjama su pokazala da su proaritmični čimbenici poveznica između psiholoških poremećaja i iznenadne srčane smrti (10). Eksperimentalno induciran psihološki stres na životinjskim modelima s otprije postojećim ventrikularnim aritmijama je snizio ventrikularni prag za ektopična izbijanja i ventrikularnu fibrilaciju (10).

Funkcija i stabilnost AŽS-a te aktivnost HHN osi prezentirani su varijabilnošću srčanog ritma (eng. heart rate variability, HRV) (10). Snižena HRV je povezana s recidivirajućim komplikacijama kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom i preboljelim IM-om (10). U depresivnih bolesnika zabilježena je snižena HRV (10). Depresivni bolesnici imaju povišen simpatički tonus i snižene bazalne vrijednosti dušikovog oksida (NO) i njegovih metabolita što pridonosi višim vrijednostima krvnog tlaka i posljedično razvoju sistoličke hipertenzije (3,10). Povišen plazmatski fibrinogen i povećana masa lijevog ventrikula na EKG-u povećavaju rizik KVB-a, a nekoliko studija je pokazalo da su ove promjene povezane s psihosocijalnim čimbenicima te se mogu naći u depresivnih bolesnika (10).

Depresija utječe na povećanu smrtnost bolesnika sa srčanim zatajenjem (19). U depresivnih bolesnika sa srčanim zatajenjem češće se javlja odstupanje u medikamentoznoj adherenciji te se bilježi viša stopa hospitalizacije i smrtnosti (20). Depresivni bolesnici sa srčanim zatajenjem navode pogoršanje simptoma obje bolesti, što se objašnjava sinergističkom povezanosti patofiziologije ovih dviju bolesti (19). Disregulacija AŽS-a, zabilježena u depresivnih bolesnika, prediktor je progresije srčanog zatajenja i iznenadne srčane smrti (19).

Depresija je, dakle, neovisan čimbenik rizika u nastanku KVB-a, dok su ostali rizični čimbenici pod kontrolom, a i sam latentni period depresije može polako dovesti do KV obolijevanja (5).

3.2. Bolesti srca kao rizični čimbenik za depresiju

KVB su bolesti srca i krvožilnog sustava, a dijele se na moždani udar, KBS, popuštanje srca (kongestivno zatajenje srca, KZS), aritmije i bolesti srčanih zalistaka (13). Značajan su javnozdravstveni problem diljem svijeta te se danas govori o globalnoj epidemiji KVB-a (21). KVB su bile uzrok smrti 17,3 milijuna ljudi na globalnoj razini, prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije za 2008. godinu, odnosno udio KVB u ukupnom mortalitetu je iznosio 30 % (21). U zemljama Europske unije odgovorne su za 42 % ukupnih smrti (21).

KVB povratno utječu na pojavu i razvoj depresije (22). Najveći dio studija bavi se pojavom depresije nakon preboljelog IM-a i u osoba s KZS-om (23).

Prema dosadašnjim studijama od 19 do 66 % bolesnika s preboljelim IM-om razvije mentalni poremećaj, najčešće depresivni s prevalencijom od 16 do 23 % (23). Depresija se tri puta češće javlja kod bolesnika s akutnim IM-om nego u općoj populaciji (23). Kliničari navode da su pacijenti s IM-om većinom ljutiti i ambiciozni pojedinci, naglašene iritabilnosti i hostilnosti, tj, imaju obrazac ponašanja osoba s ličnosti tipa A (23,24). Tip A ličnosti povezuje se i s pojavom depresije (4). Pesimističan stav bolesnika prediktor je većeg psihološkog distresa i depresije (23). Kako navodi Mary A. Whooley, studija dvojice američkih kardiologa Friedmana i Rosenmana, provedena na 862 ispitanika s preboljelim IM-om, pokazala je važnost savjetovanja u svezi ponašanja, tj. bihevioralne terapije u postinfarktnom razdoblju (23,24). Ispitanici su praćeni tijekom 4 i pol godine od preboljelog IM-a te su uz ordiniranu farmakološku terapiju bili podvrgnuti i bihevioralnoj terapiji koja je utjecala na negativne osobine ličnosti (24). Ispitanici na farmakološkoj i bihevioralnoj terapiji su imali snižene

izglede za ponovljeni IM i srčanu smrt u usporedbi s grupom pacijenata isključivo na farmakološkoj terapiji (24). Protektivan utjecaj bihevioralne terapije na osobine ličnosti odnosi se na jačanje aktivnog stava i optimizma bolesnika u pogledu na vlastito zdravstveno stanje te adekvatnu socijalnu podršku (23,24).

Rizični čimbenici koji postinfarktno potenciraju razvoj depresije odgovaraju rizičnim čimbenicima depresivnog poremećaja kod ostalih bolesnika, što uključuje ženski spol, prijašnju epizodu depresije i samački život (23). Osim žena, općenito bolesnici srednjih godina imaju povećan rizik razvoja depresije (25). Dosadašnja saznanja su da osobe mlađe i srednje životne dobi dožive najveći stres nakon preboljelog IM-a (25). Godine mogu biti ključan faktor u razvoju postinfarktne depresije jer svako životno razdoblje prate različiti stresori, prioriteti i fizička sprema (25). Osobe srednje životne dobi su većinom zaposleni pojedinci koji privrjeđuju i financijski skrbe o ostatku obitelji, a preboljeli IM mijenja fizičku snagu i radnu sposobnost (25). Ograničena fizička aktivnost i narušeno zdravstveno stanje utječu na percepciju bolesnika na vlastitu bolest, a promijenjena percepcija utječe na mentalno zdravlje i mogući razvoj depresivnog raspoloženja (25).

Nakon preboljelog IM-a bolesnici su prisiljeni mijenjati svoje životne navike i aktivnosti što potencira razvoj depresije ili pogoršava već postojeću depresiju (22). Nadalje, loša socijalna podrška, stresni događaji unazad godinu dana i niska razina edukacije potenciraju razvoj postinfarktne depresije (23).

Bolesnici koji postinfarktno razviju depresiju manje su skloni mijenjanju navika rizičnog ponašanja (25). Depresivni bolesnici ne trude se reducirati stres, tjelesnu težinu, sjedilački način života i pušačke navike (25). Istraživanja ukazuju da depresija nakon IM-a smanjuje kvalitetu života i negativno utječe na srčani morbiditet i mortalitet, pa depresivni bolesnici s preboljelim IM-om umiru 3 do 4 puta češće u prvih 6 mjeseci od IM-a nego oni bez depresije (22,23).

Svako životno ugrožavajuće stanje, pa tako i IM potiče hipotalamus na lučenje kortikotropnog-oslobađajućeg hormona (CRH) koji stimulira HHN os (25). Stresni životni događaj povećava varijabilnosti u odgovoru HHN osi i simpatikusa na stres (25). Disregulacija HHN osi stvara predispoziciju za pojavu depresije (25). Dvosmjerna povezanost depresije i bolesti srca, koje dijele patofiziološki mehanizam nastanka, utječe na prognozu postinfarktnog oporavka depresivnih bolesnika zbog utjecaja depresije na aktivaciju HHN osi, endotelnu disfunkciju, reaktivaciju trombocita i pojačan upalni odgovor (25).

Dokazano je da prve dvije godine nakon preboljelog IM-a nose visok rizik razvoja depresije i rekurentnog IM-a (25). Kako bi se spriječili neželjeni kardijalni događaji, pacijentima s preboljelim IM-om treba pravodobno odrediti razinu doživljenoga psihološkog distresa te predvidjeti mogućnost razvoja depresivnog poremećaja i naposljetku osigurati primjerenu, dobno i spolno, specifičnu skrb (25).

Osim IM-a i kronična bolest kao što je KZS može pridonijeti razvoju depresije (26). Simptomi depresije često mogu ostati neprepoznati zbog njihove sličnosti sa simptomima KZS-a. Neki od karakterističnih simptoma obje bolesti su: umor, malaksalost, nesanica, smanjena koncentracija i nedostatak inicijative u svakodnevnim aktivnostima (26). Neliječena depresija značajan je prediktor povećanog mortaliteta u osoba s KZS (26).

Bolesnici s KZS stupnja III prema NYHA ljestvici (u stupnju I nema simptoma tijekom normalne fizičke aktivnosti, a u stupnju IV javljaju se teški simptomi u mirovanju) imaju značajno smanjenje kvalitete života u području psihičkog zdravlja (4,26). Generalizirano kognitivno pogoršanje u bolesnika s KZS, sa smetnjama u pažnji i pamćenju, pripisuje se promjenama u centralnom neurohumoralnom sustavu regulacije i smanjenoj centralnoj perfuziji (26). Narušene kognitivne sposobnosti u KZS-u mogu pospješiti latentnu sklonost depresivnom poremećaju (26).

Liječenje depresivnih simptoma u osoba s KZS-om značajno unaprjeđuje kvalitetu života, a osim farmakološke terapije preporučljivo je uvesti i druge modalitete liječenja, npr. psihoterapiju, a po potrebi ordinirati i psihijatrijsku hospitalizaciju (26).

3.3. Patofiziološka povezanost depresije i koronarne bolesti srca

Složena patofiziološka podloga povećanog komorbiditeta depresije i KBS-a predmet je brojnih istraživanja i nije još u potpunosti razrješena (4). KBS i depresija su multifaktorske bolesti s brojnim rizičnim čimbenicima (3,27). Konstitucijski čimbenici su nepromjenjivi, a u njih svrstavamo dob, spol i genetsko naslijeđe (27). Depresija je poremećaj raspoloženja koji se javlja neovisno o spolu, dobi i socijalnom okruženju (3). Pojava depresivnog poremećaja do puberteta podjednaka je u oba spola, a nakon puberteta depresija se javlja dvostruko češće u žena nego u muškaraca (14,15). Veća učestalost depresije u žena (19 %) za razliku od muškaraca (11 %) neovisna je o kulturološkim i etničkim razlikama, a objašnjenje spolne razlike uključuje biološka, psihološka i socijalna tumačenja (14,15). Pretpostavlja se da uzrok leži u češćim oscilacijama spolnih hormona u žena, različitim spolnim obrascima ponašanja i načinu učenja spolnih uloga u djetinjstvu (14,15). Najbliži srodnici depresivnog bolesnika imaju od 1,5 do 3 puta veći rizik za obolijevanje od depresije što potvrđuje važnost genetske podloge u etiologiji depresije (14,15). Nadalje, u jednojajčanih blizanaca učestalija je pojavnost nego u dvojajčanih, a studije na usvojenoj djeci kod kojih se razvila depresija pokazale su da je veća učestalost javljanja depresije u obiteljima njihovih bioloških roditelja nego u članova obitelji u koju su usvojeni (15).

KBS se obično ne očituje prije srednje životne dobi (27). Ateroskleroza kao najčešći uzrok KBS-a znatno je učestalija u muškaraca nego u žena u dobi do menopauze. Obiteljska predispozicija za aterosklerozu i njezine komplikacije, u prvom redu KBS vjerojatno se nasljeđuje poligenski (27). Osim konstitucijskih čimbenika, koji su nepromjenjivi, tumačenje

nastanka depresije i KBS-a polazi od različitih promjenjivih okolišnih čimbenika preko neuroanatomskih, neurotransmitorskih, elektrofizioloških, endokrinoloških, metaboličkih te imunoloških promjena (15,27).

3.3.1. Neuroendokrinološka teorija

Podloga neuroendokrinološke teorije povezanosti depresije i KBS-a proizlazi iz hiperaktivnosti HHN osi i osi hipotalamus-hipofiza-štitnjača (HHT os) koje reguliraju odgovor organizma na stres (14,15). Hiperaktivnost HHN osi nalazi se u gotovo 60 % depresivnih bolesnika (4). CRH pokretač je reakcije organizma na stres posredovane hormonskim sustavom (3). CRH stimulira sintezu adrenokortikotropnog hormona u hipofizi koji zatim potiče oslobađanje kortikosteroida iz kore nadbubrežne žlijezde (3). Kortikosteroidi imaju mnogobrojne uloge unutar organizma, a između ostalog djeluju kao hormoni stresa i neuromodulatori, s utjecajem na više mentalne funkcije, kao što su emocije, kognicija i ponašanje (3). Konstantna hipersekrecija kortikosteroida, tj. hormona stresa sprječava pravilnu reakciju organizma na stres (3). Hiperkortizolemija je definirana glavnom kliničkom značajkom u patofiziologiji promatranih pacijenata s depresijom (28). Pacijenti s depresijom imaju promijenjen odgovor u deksametazonskom testu, tj. kod njih izostaje supresija lučenja kortizola nakon primjene deksametazona (15).

Stresne situacije povećavaju glutamatnu neurotrasmisiju, a glutamat posljedično povećava koncetraciju kortizola (14). Povećane koncentracije glutamata i kortizola smanjuju volumen hipokampusa uzrokujući preuranjenu smrt neurona, tj. apoptozu hipokampalnih stanica (14). Na povezanost hiperkortizolemije i depresije upućuje i činjenica da su simptomi pacijenata na glukokortikoidnoj terapiji slični depresivnim simptomima koji se prezentiraju u pacijenata s depresijom (28).

Dugotrajna aktivacija HHN osi i visoke koncentracije konačnog produkta te osi, kortizola, postaju, također, promotor razvoja ateroskleroze, povećavajući koncentracije kolesterola, glukoze, slobodnih masnih kiselina i povećavajući vrijednosti krvnog tlaka (10). Osim povišenog kolesterola, u depresivnih bolesnika, uočeno je i povećanje koncentracije triglicerida, dok je smanjena koncentracija lipoproteina visoke gustoće (HDL) (15,27). Lipoprotein niske gustoće (LDL) je glavna komponenta ukupnog serumskog kolesterola povezana s visokim KV rizikom (27). HDL je u obrnuto proporcionalnom odnosu s nastankom ateroskleroze, te se smatra da HDL smanjuje KV rizik i rizik nastanka ishemijske bolesti srca mobilizirajući kolesterol iz ateroma u jetru te naposljetku izlučujući ga u žuč (27). Dakle, smanjena koncentracija HDL kolesterola povećava rizik KBS-a (27). Visoke vrijednosti kortikosteroida prati i porast kateholamina, a udružena simpatičko-adrenalna aktivnost pridonosi razvoju KVB utječući izravno na srčani mišić, krvne žile i trombocite (10).

Osim adrenalnih hormona i hormoni štitnjače dovode se u vezu s etiopatogenezom depresije (15). Istraženo je da prevalencija depresivnih simptoma iznosi 50 % u pacijenata s hipotiroidizmom, a u osoba s hipertiroidizmom depresivni simptomi se javljaju u 28 % slučajeva (3). Klinička depresija se javlja u više od 40 % ljudi s hipotiroidizmom te je zaključeno da niske vrijednosti tiroid stimulirajućeg hormona (TSH), koji potiče oslobađanje T3 i T4 hormone štitnjače, dovode se u svezu s povećanim rizikom za razvoj depresije (3). Depresivni pacijenti u svojoj anamnezi bilježe veću pojavnost subkliničkog hipotiroidizma (3). Klinička ispitivanja su pokazala da istodobna terapija tiroidnim hormonima i antidepresivima ubrzava klinički odgovor na terapiju u depresivnih pacijenata, što potvrđuje dvosmjernu povezanost funkcije štitnjače i depresije (3).

3.3.2. Upalna reakcija

Autoimuna i upalna stanja u korelaciji su s povećanom incidencijom depresije, a ujedno u depresivnih bolesnika često je prisutan kronični niskoaktivni upalni proces (14,15). Više vrijednosti medijatora upale, interleukina-6 (IL-6), čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF-α) i C-reaktivnog proteina (CRP) povezane su s različitim psihosocijalnim faktorima, kao što su nizak socioekonomski status, kronični stres, hostilnost i socijalna izolacija, a njihove povišene koncentracije nisu iznimka u depresivnih bolesnika (29). Upalni medijatori mogu potaknuti fizičku slabost, letargiju, umor, iritabilnost, psihomotornu retardaciju i anoreksiju (29). Osim prethodno navedenih upalnih medijatora, IL-1, topivi receptori IL-2 i haptoglobin su još jedni u nizu proinflamatornih citokina čije su vrijednosti povišene u depresivnih bolesnika (3). Proinflamatorni citokini u etiopatogenezi depresije imaju svoju ulogu u neurotransmitorskoj i neuroendokrinoj funkciji te sinaptičkoj plastičnosti (3). Proinflamatorni citokini mogu ukloniti serotonin (5-HT) iz presinaptičke pukotine te ujedno mogu potaknuti otpuštanje noradrenalina i 5-HT iz mozga što povećava koncentraciju kortizola njihovim djelovanjem na HHN os (14,15). Upalna teorija stvara podlogu za razvoj psihofarmaka sa središnjim protuupalnim djelovanjem (3).

Proinflamatorni citokini IL-1, TNF-α, IL-6 pridonose etiopatogenezi ateroskleroze koja je definirana kao kronični upalni odgovor arterijske stijenke na endotelno oštećenje (27,30).

Upalni odgovor arterijske stijenke potaknut je proinflamatornim citokinima koji potiču adheziju leukocita i trombocita za oštećeni endotel, ulazak lipoproteina u arterijsku stijenku i njihovu oksidaciju te potiču migraciju monocita i njihovu transformaciju u makrofage (4,27).

3.3.3. Endotelna disfunkcija

Endotelna disfunkcija potencijalno povezuje depresiju i KBS (31). U aterosklerotski promijenjenim krvnim žilama zbog endotelne disfunkcije izostaje vazodilatacijski odgovor na NO te posljedično nastaju vazokonstrikcija i koronarna tromboza (4). Krvne žile s normalnim endotelom reagiraju na NO, čije oslobađanje stimulira 5-HT, te je time omogućen normalan protok kroz koronarne arterije (4). Endotelno oštećenje prate povećane koncentracije plazmatskih markera endotelne aktivacije (31). Markeri plazmatske aktivacije su ICAM-1, VCAM-1, VWF, a njihove topljive frakcije nađene su u povišenim koncentracijama u aterosklerozi i u depresiji (31). Markeri endotelnog oštećenja su i cirkulirajuće endotelne stanice (CEC) nastale odvajanjem od oštećenog endotela (31). CEC ustupaju svoje mjesto trombocitima koji se aktiviraju kontaktom sa subendotelnim slojem te time napreduje proces ateroskleroze (31). Koncentracije CEC-a povišene su u depresivnih bolesnika (31). Nasuprot tome koncentracije progenitornih endotelnih stanica snižene su u depresiji (31). Značajno je saznanje da liječenje inhibitorima ponovne pohrane serotonina ima protektivnu ulogu i povoljan učinak u modulaciji endotelnog oštećenja (4,31).

Brojne studije su pokazale povezanost KBS-a i debljine sloja intime i medije karotidne arterije na način da povećana debljina ta dva sloja je povezana s različitim psihosocijalnim i socioekonomskim čimbenicima (10). Oštećenje endotelnog sloja posredovano je između ostalog simpatičkom hiperaktivnošću koja se vezuje uz pojačanu akivnost HHN osi i stanje stresa (10).

Prosječno zadebljanje kompleksa intime i medije *(*engl. intima-media thickness, IMT*)* određuje se ultrazvukom, a IMT je potvrđen kao jedan od markera za aterosklerozu i KVB (32).

Endotelna disfunkcija je rana manifestacija razvoja KBS-a, a očuvan endotel ima determinirajuću ulogu u vazomotornom tonusu, upalnim, protrombičnim i antitrombičnim procesima (10).

3.3.4. Trombociti i serotonin

5-HT ima ključnu ulogu u nastanku depresije, što potvrđuju reducirane koncentracije glavnog metabolita serotonina, 5-HIAA (eng. 5-hydroxyindoleacetic acid) u cerebrospinalnom likvoru, postmortalno reducirane koncentracije 5-HT i 5-HIAA u moždanom tkivu depresivnih i suicidalnih bolesnika, te reduciran broj veznih mjesta na serotoninskim transporterima (SERT) u mozgu i trombocitima depresivnih bolesnika (33). Niska razina serotonina u trombocitima depresivnih bolesnika perzistira i nakon primjene SIPPS-a u usporedbi s kontrolnom skupinom (33). Trombociti skladište 99 % ukupnog 5-HT u svojim granulama, a promoter otpuštanja 5-HT iz granula je endotelna disfunkcija pri čemu nastaje trombocitna agregacija (33).

Dakle, 5-HT ima ujedno i ključnu ulogu u trombocitnoj reaktivnosti, te u vazomotornom tonusu (34). Povišene razine 5-HT nađene su u pacijenata s brojnim KVB (34). Pojačana trombocitna reaktivnost rizični je čimbenik za koronarnu trombozu i AKS, a često se vezuje uz depresiju (4).

Smatra se da postoje dva glavna mehanizma djelovanja serotonina na trombocite i posljedično povišene trombocitne reaktivnosti (34). Prvi mehanizam je ovisan o serotoninskom receptoru (5HT2A receptor), a drugi je neovisan (34). U serotonin-ovisnom signalnom putu ekstracelularni 5-HT se vezuje na 5-HT2A receptor na trombocitnoj membrani, što je signal za aktivaciju G-proteina koji povisuje intracelularnu koncentraciju iona kalcija (34). Takva kaskada događaja pobuđuje prokoagulantne molekule, uključujući i 5-HT, što inicira agregaciju trombocita (34). Recepor-neovisan signalni put koristi se SERT-om za transport 5-HT intracelularno (34).

Postoje dokazi o up-regulaciji, tj. povećanoj gustoći 5-HT2A receptora na trombocitima depresivnih i suicidalnih bolesnika, a up-regulacija perzistira u takvih bolesnika i nakon terapije antidepresivima i u fazi kliničkog oporavka (33).

Serotoninegička i trombocitna disfunkcija u depresivnih bolesnika može konvertirati stabilnu kroničnu anginu pectoris u nestabilni koronarni sindrom (4).

3.3.5. Metabolizam folata i homocistein

Poremećaj u metabolizmu folata i povišene serumske koncentracije homocisteina smatraju se značajnim rizičnim čimbenikom za razvoj KVB-a i depresije (35).

Folat ili vodotopljivi vitamin B9 je esencijalni vitamin neophodan za rast i razvoj organizma (36,37). Najčešći izvor prehrambenog folata je folna kiselina, sintetski i oksidirajući oblik vitamina koji se dodaje u hranu i dodacima hrane, te ima veću stabilnost i bioraspoloživost nego folati koji se prirodno nalaze u namirnicama (36,37). Tetrahidrofolati (THF) su reducirani metaboliti folne kiseline koji djeluju kao biološki aktivni oblici folata (37). Djeluju kao unutarstanični konvertirajući kofaktori u reakcijama sinteze purina i pirimidina (temeljnih gradivnih sastavnica DNA), te u reakcijama sinteze metionina iz homocisteina (36,37).

Metabolizam folata posredovan jednom metilnom skupinom obuhvaća nekoliko međuovisnih metaboličkih puteva koji koriste THF za aktivaciju metilne skupine u mitohondrijskim i citoplazmatskim biosintetskim procesima (36). THF nosi metilnu skupinu za sintezu 5-metiltetrahidrofolata (5-metilTHF) potrebnog u remetilaciji homocisteina u metionin (36).

Homocistein (HCY, 2-amino-4-sulfanylbutanoic acid) je aminokiselina nastala u metabolizmu metionina kao produkt reakcija transmetilacije čije visoke razine u plazmi utječu na staničnu stabilnost (4,38). Hiperhomocisteinemija (HHCY) je stanje u kojem je koncentracija metabolita homocisteina iznad 10 μmol/L te se takvo stanje smatra rizičnim čimbenikom za razvoj KVB i depresije (35).

Metionin je esencijalna aminokiselina potrebna za sintezu S-adenozilmetionina (SAM) koji sudjeluje u reakcijama metilacije DNA, sinteze RNA proteina i neurotransmitora (36,37). SAM

djeluje kao endogeni antidepresiv u ljudi na način da povisuje razine 5-HIAA u cerebrospinalnom likvoru (39). Poremećaj u metabolizmu folata smanjuje razine SAM pa se depresivni simptomi smatraju najčešćom psihijatrijskom manifestacijom deficita folata (37,39).

SAM, kao važan metilirajući agens, u procesima metilacije DNA, histona i drugih proteina prijenosom metilne skupine se konvertira u S-adenozilhomocistein (SAH), koji se naposljetku hidrolizira u HCY i adenozin (37). Folati se nakon reapsorpcije u ileumu, procesima redukcije i metilacije u jetri pretvaraju u cirkulirajuću formu, tzv. 5-metilTHF (37). 5-metilTHF otpušta se iz jetre u krvotok, te pomoću transportnih proteina ulazi u stanice gdje posreduje u reakcijama konverzije HCY u metionin (37).

Otprilike 50 % proizvedenog HCY-a u stanicama se remetilira natrag u metionin, a reakciju posreduju vitamin B12 kao kofaktor i folna kiselina kao supstrat (37,40). Dakle, djelovanje folata ovisi i o dostupnosti vitamina B12, te se pri manjku vitamina B12 javlja funkcijski manjak folata (37). Preostalih 50 % HCY se metabolizira reakcijom transsulfuracije u cistein (40). Konverzija HCY i 5-metilTHF u metionin i THF posredovana je enzimom metionin sintaza koji je ovisan o vitaminu B12 (36). Deficitom vitamina B12 onemogućena je uravnotežena remetilacija što dovodi do nakupljanja HCY u stanicama i cirkulaciji što rezultira HHCY-om (37). Dolazi i do staničnog nakupljanja 5-metilTHF što smanjuje razine ostalih formi folata u stanicama i naposljetku inhibira normalne biosintetske procese posredovane folatima (36).

Dakle, marginalni deficit folata u humanim stanicama povećava razine HCY-a (35). Povišen HCY pogoduje povećanju razine SAH (36).

Razine HYC u plazmi ovise i o polimorfizmu gena za metilentetrahidrofolat-reduktazu (MTHFR), koji ima ključnu ulogu u sintezi 5-metilTHF (4,37). Zamjenom aminokiseline alanin u valin, MTHFR postaje termolabilan i reducirane enzimatske aktivnosti za 50 do 60 %

(4,37,41). Reducirana aktivnost MTHFR-a smanjuje količine dostupnog 5-metilTHF-a, te posljedično uzrokuje neadekvatnu remetilacije HCY i HHCY (37).

HYC ima direktan utjecaj na metabolizam dopamina, serotonina i nastanak oksidativnog stresa. Direktnom inhibicijom metabolizma monoamina, posredovanom HCY-om, stvara se mogućnost razvoja depresije (41).

Visoke razine HYC-a i klinička HHCY-a (iznad 15.0μmol/l) značajno povećavaju prevalenciju depresije nakon AKS-a (41).

Iznimno visoke razine HCY-a nađene su u bolesnika s aterosklerozom te se smatraju uzrokom vaskularnih poremećaja koji rezultiraju koronarnom okluzijom (27,38).

HCY se ubraja u neovisne čimbenike rizika za razvoj KBS-a, a povišene serumske razine HCY-a povezane su s neželjenim ishodom KBS-a (40). Studije pokazuju da u bolesnika s preboljelim IM-om se bilježi najveće povišenje serumske koncentracije HCY-a, a zatim ih slijede bolesnici s nestabilnom anginom pecoris i stabilnom anginom pectoris (40). Bolesnici s težom kliničkom slikom KBS-a, u pravilu, imaju više serumske koncentracije HCY-a (40). Povišenje serumske koncentracije HCY-a za 3 μmol/L povećava rizik incidenata KBS-a za 10 %, a povišenje za 5 μmol/L povećava taj rizik za 20 % (40).

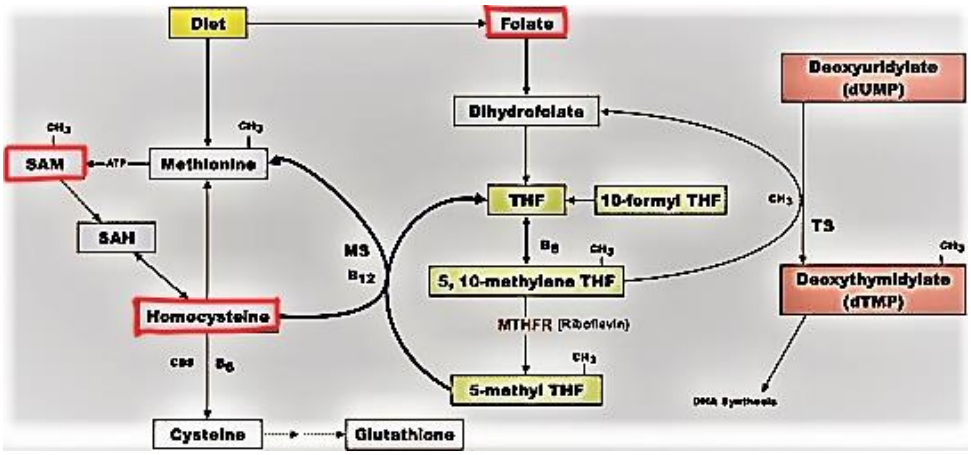
Dakle, HCY i tradicionalni KV čimbenici rizika sinergistički su promotori pojave i razvoja KBS-a (40).

HHCY je povezana s endotelnom disfunkcijom aterosklerotski promijenjenih krvnih žila, kao posredni čimbenik u razvoju oksidativnog stresa, stresa endoplazmatskog retikuluma, upalne reakcije i povišenih razina asimetričnog dimetilarginina (ADMA, asymmetric dimethylarginine) (40). Povišene razine ADMA uzrokuju smanjenje koncentracije endotelnog NO i njegovu bioraspoloživost (40). NO je najvažniji medijator o endotelu ovisne relaksacije krvnih žila, a kao potentni vazodilatator ima ključnu ulogu u očuvanju intaktnog endotela

krvnih žila (40). NO očuvanjem endotela krvnih žila sprječava upalne reakcije, staničnu proliferaciju i razvoj tromboze (40). Snižena bioraspoloživost NO rezultira nenormalnom trombozom, vazokonstrikcijom, te potiče aterosklerotsku promjenu koronarnih krvnih žila (40).

Folna kiselina i vitamin B12 imaju važnu ulogu u regulaciji metabolizma HCY-a (40). Dosadašnje studije pokazuju da nadomjesna terapija folnom kiselinom i vitaminom B12 u bolesnika s HHCY-om značajno smanjuje koncentracije HCY-a, te ublažava endotelnu disfunkciju u bolesnika s KBS-om (40).

Uzimajući u obzir visoku prevalenciju depresije u bolesnika s KBS-om i HHCY-om kao neovisan uzročnik KBS-a, mjerenja plazmatske koncentracije HYC-a i MTHFR genotipizacija u akutnoj fazi AKS-a bi se mogli koristiti kao screening test za otkrivanje rizičnih pojedinaca za razvoj depresivnog poremećaja u jednoj godini (41).



Slika 1. Metabolizam folata i homocisteina. Prilagođeno prema: ResearchGate (2013)

3.3.6. Autonomni živčani sustav

Standardna devijacija intervala između dva uzastopna R-zupca u sinusnom ritmu u EKG-u ili HRV, zatim frekvencija srca i vrijednosti krvnog tlaka jednim su dijelom pod kontrolom AŽS.a (4). Promjene u njihovim vrijednostima zabilježene u depresivnih bolesnika ujedno su i prediktor razvoja KV oboljenja (4). Depresivni bolesnici imaju smanjenju HRV u visokim fekvencijama srca, ubrzan rad srca, te više vrijednosti krvnog tlaka i veću incidenciju razvoja arterijske hipertenzije (4). Takvi simptomi utječu na razvoj KBS-a i ishod akutnog IM-a (4).

Depresija je povezana s kroničnim stresom, stanjem koje aktivira AŽS. U stanju stresa simpatički dio AŽS-a je konstantno aktiviran bez adekvatnog odgovora parasimpatikusa (42). Disbalans simpatikusa i parasimpatikusa potiče imunološki sustav na aktivaciju proinflamatornih citokina čija pretjerana aktivnost stvara neurotoksične promjene moždanog tkiva i ranjivost neuralne glijalne mreže što mozak čini podložnijim za razvoj depresije (42).

Metode koje pojačavaju parasimpatički tonus, meditacija, biofeedback i vagusna stimulacija, smatraju se efikasnim aktivnostima u liječenju depresije (4,42).

3.3.7. BDNF – moždani neurotrofni čimbenik

Moždani neurotrofni čimbenik (BDNF) ima ključnu ulogu u preživljenju, diferencijaciji i morfologiji neurona, sprječava apoptozu, podržava neuroplastičnost i stvara nove sinapse (10,32). Glutamatni neurotransmitorski sustav i BDNF sustav interferiraju u staničnoj i sinaptičkoj plastičnosti (43). Biokemijska i fiziološka istraživanja ukazuju da su glavna meta djelovanja BDNF sustava NMDA receptori, jedna od četiri obitelji receptora glutamatnog sustava (43). Stres, depresija i KBS smanjuju razinu BDNF-a, prisutnog u serumu i plazmi, a antidepresivi povisuju njegovu razinu (4,33).

BDNF potiče neurogenezu oštećenog hipokampusa depresivnih bolesnika (4). U kardijalnih bolesnika otkriven je njegov angiogeni učinak, te pojačana aktivnost u hipoksičnim uvjetima

gdje sudjeluje u oporavku kardiomiocita (4). Tijekom eksperimentalnih istraživanja IM uočena je pojačana moždana ekspresija BDNF-a što je rezultiralo smanjenom apoptozom kardiomiocita (4).

3.3.8. Psihodinamska teorija

Dosadašnje spoznaje psihosomatske medicine ukazuju na međusobnu povezanost psiholoških čimbenika i KV sustava (44). Pojedinac koji je u nemogućnosti izraziti mentalno svoju psihičku energiju, ispoljava ju kroz somatske simptome, te se energija „nevidljivog" uma odražava vidljivo kroz tjelesne simptome (44). Dugotrajni poremećaji raspoloženja rasipaju psihičku energiju i u konačnici postaju promotor somatske disfunkcije (44). Psihički čimbenici katkad mogu imati veći utjecaj od somatskih na razvoj morbiditeta kod KV bolesnika, a dovode se u vezu s KV incidentima kod hipertenzivnih bolesnika sa pojačanim psihičkim doživljajima (44). Psihički doživljaji prethode KV incidentu, a učestalost KV incidenta kod kardijalnih bolesnika specifično je povezana s ličnosti pacijenta (44).

Dakle, krvni tlak može biti pokazatelj ljudske dinamike (45). Kardijalni bolesnici s depresivnim simptomima najčešće imaju naglašene crte ličnosti tipa A i D te više vrijednosti krvnog tlaka (4,45). Krvni tlak raste ne samo povećanjem tjelesne aktivnosti i pobudom organizma, već i približavanjem pojedinca kofliktnoj situaciji ili verbaliziranjem konfliktne situacije (45). Pojedinci s ličnosti tipa A skloniji su konfliktnijem obrascu ponašanja, a krvni tlak raste i samim zamišljanjem konfliktne situacije bez da se ona i pretvori u motoričku aktivnost, tj. stvarnost (4,45). Mentalna vizualizacija konflikta odražava se na KV sustav na način da podizanjem vrijednosti krvnog tlaka priprema se organizam na provođenje zamišljenog konflikta u djelo (45). Povišene vrijednosti krvnog tlaka perzistiraju ako se ne riješi konflikt jer se pojedinac ne rješava viška energije koji prouzrokuje „višak" tlaka (45). Agresija i hostilnost, također prisutne

u osoba ličnosti tipa A, jače potiskuju krv u krvne žile, te udarom krvi o stijenku krvnih žila raste krvni tlak (45).

Kucanje srca je autonomno zbivanje čiji pravilan rad odlikuje harmoničan ritam (45). Negativne emocionalne situacije mogu nepovoljno utjecati na srčani ritam, odnosno dovesti do ispadanja iz normativne ujednačenosti (45). Emocionalno značenje srca dolazi do izražaja u brojnim kolokvijalnim izrekama: srce može biti tvrdo, zatvoreno ili otvoreno, a ovisno o doživljenim emocijama srce se može: pokloniti, slomiti, ukrasti ili izgubiti (46).

Depresiju definira loše raspoloženje, sniženo zadovoljstvo, osjećaj žalosti, praznine i potištenosti (1). Studije ukazuju na povezanost sniženog raspoloženja, samopoštovanja i veće somatizacije s IM-om (44). Kardijalni bolesnici s preboljelim IM-om su većinom emocionalno nestabilniji, osjetljiviji i povučeniji pojedinci s problemima u komunikaciji (44). Posjedovanje negativne psihičke energije može se simptomatski opisati „nositi teret na srcu“ ili „osjetiti bol u srcu“ (46).

Zadržavanje negativnih emocija u depresivnih bolesnika nerijetko rezultira IM-om zbog pražnjenja negativne psihičke energije u srčani udar (45). Zadržavanje negativne psihičke energije može se simptomatski opisati: „nositi teret na srcu“ ili „osjetiti bol u srcu“ (46).

Kvaliteta *super ega* kao važna odrednica psihosocijalnih specifičnosti, karaktera i ponašanja pojedinca je psihološki čimbenik s utjecajem na razvoj KBS-a (44). Unutarnji psihološki konflikt u osoba s KBS-om se javlja posljedično s nemogućnošću usklađivanje ego-ideala s realnim mogućnostima *ega* (44). Konflikt se očituje kroz depresivne simptome kardijalnog bolesnika, koji su posljedica nemogućnosti ostvarivanja dosadašnjih ciljeva, ograničenih razvojem KBS (44).

Čovjek u svojoj cjelini ima dva središta, glavu i srce, odnosno um i osjećaje (45). Iako razum služi za donošenje odluka, nerijetko se može čuti u svakodnevnom govoru da nešto radimo

punog srca, imamo srce na pravom mjestu ili nešto izbacimo iz srca (46). Harmonična ravnoteža djelovanja oba sustava uspostavlja se usklađenim funkcioniranjem oba središta (45).

Čovjek koji djeluje samo razumom nerijetko se doima hladno i jedostrano (45). Osjećajni ljudi, kod kojih emocije prevladavaju nad razumom, ostavljaju dojam nejasnih i nesređenih ličnosti (45).

Srce je središte za sebe, neovisno o intelektu i volji, a usklađenim djelovanjem razuma i srca zaokružuje se čovjek kao jedinstvena uravnotežena cjelina (45).

3.4. Antidepresivi i kardiotoksičnost

Antidepresivi su skupina lijekova vrlo različitog mehanizma djelovanja i strukture, za koje se može reći da su svi odreda učinkoviti u liječenju depresije, ali ne i podjednako sigurni za cjelokupan organizam (7,47). Postoje bitne razlike među postojećim skupinama antidepresiva s obzirom na njihov učinak na KV sustav, tj. neželjeni kardiotoksični učinak (4).

Antidepresivi se obično dijele na: inhibitore monoaminooksidaze (IMAO), tricikličke i tetracikličke klasične antidepresive, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SIPPS), dualne inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, modulatore serotonina (antagonisti 5HT2-receptora i inhibitori ponovne pohrane serotonina), inhibitore ponovne pohrane noradrenalina i dopamina, selektivne inhibitore ponovne pohrane noradrenalina, noradrenergične i serotoninske modulatore, pojačivaće ponovne pohrane serotonina i ostale (antagonisti 5HT2/alfa2NA-receptora, agonisti 5HT1 A-receptora) (47).

U skupinu antidepresiva s neželjenim učincima na srce spadaju triciklički antidepresivi (TAD) i MAO-inhibitori, te su posebice kontraindicirani za liječenje depresivnih bolesnika s ishemijskom bolesti srca (7). Klasični IMAO gotovo su napušteni u liječenju depresije zbog svoje neselektivnosti i nereverzibilnosti, a njihove nuspojave poznate su pod nazivom „cheese

effect“ (47). Cheese effect ili u slobodnom prijevodu „utjecaj sira“ je naziv za hipertenzivnu krizu koja obično nastane u bolesnika na terapiji klasičnim IMAO, a nakon konzumiranja hrane i pića koja sadržavaju tiramin (pojedine vrste sira, banane, vino) (47). Zbog brojnih nuspojava, na tržištu su zamijenjeni novim IMAO, tzv. RIMA, a u Hrvatskoj je iz skupine RIMA registriran moklobemid (47).

TAD su odavno prepoznati kao kardiotoksični lijekovi s visokim fatalnim indeksom toksičnosti uz koje se vezuje sindrom iznenadne smrti (4). TAD su antiaritmici tipa 1 (kinidinski tip) koji uzrokuju smetnje provođenja, prolongiraju vrijeme depolarizacije te posljedično povećavaju PR, QRS i QT-interval, a mogu uzrokovati i parcijalni ili kompletan AV blok (7,22). Pojava srčanih aritmija javlja se uz terapijske i supra-terapijske doze TAD-a (48). Kod bolesnika s preboljelim IM-om povećavaju rizik od fatalnih aritmija pa su kod njih relativno kontraindicirani (22). Tahikardija i ortostatska hipotenzija su još dvije nuspojave u nizu, ove dobro poznate i učinkovite skupine antidepresiva s dugom tradicijom (7,47).

SIPPS-i imaju dobru kardiovaskularnu podnošljivost i smatraju se relativno sigurnim lijekovima u srčanih bolesnika jer imaju neznatan učinak na krvni tlak i srčano provođenje (4,7). Pojava bradikardije je jedan od značajnijih utjecaja ove skupine lijekova na srčani rad (48). Fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram i escitalopram su lijekovi iz skupine SIPPS-a koji su registrirani u RH (47). Fluvoksamin se od ostalih SIPPS-a izdvaja kao manje siguran lijek jer izaziva smetnje provođenja i produžuje QT-interval (7).

3.5. Depresija kao nuspojava kardiološke farmakoterapije

Eksperimentalne studije o mogućim nuspojavama antihipertenzivnih lijekova analiziraju njihov utjecaj na razvoj poremećaja raspoloženja (49).

Povećan rizik za razvoj poremećaja raspoloženja povezan je sa dvije skupine antihipertenzivnih lijekova, beta blokatorima i antagonistima kalcijskih kanala (Ca-antagonisti). (49) Nasuprot

tome, ACE-inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora imaju neutralan učinak, a određene studije pripisuju im utjecaj na smanjenje rizika razvoja poremećaja raspoloženja (49). Pacijenti ženskog spola na antihipertenzivnoj terapiji imaju veći rizik za razvoj poremećaja raspoloženja, tj. depresije od muškog spola (49).

Periferni učinci beta blokatora očituju se smanjenim kronotropnim i inotropnim djelovanjem srca i bubrega, sniženim vrijednostima krvnog tlaka, te osjećajem umora, nedostatka energije i seksualne disfunkcije, koji se mogu interpretirati kao simptomi depresivne epizode (50). Ipak, studije su pokazale da postoji povezanost između terapije beta blokatorima i narušene psihološke funkcije u pacijenata s KBS-om (50).

Uočeno je da postoje odstupanja među predstavnicima beta blokatora na moguću pojavu depresivnih simptoma (50). Odstupanja se odnose na različitu liposolubilnost i individualnu primjenu lijeka (50). Visoko liposolubilni beta blokatori imaju veći rizik razvoja depresivnih simptoma (50). Studije su pokazale da beta blokatori s neuropsihološkim nuspojavama su lipofilni lijekovi koji neometano prolaze krvno-moždanu barijeru (50). Depresija se u brojnim studijama navodi kao nuspojava primjene beta blokatora propranolola (49). Terapija metoprololom značajno pogoršava depresivne simptome srčanih bolesnika, ali je uočen i njegov anksiolitički učinak na srčani ritam bolesnika s kroničnim zatajenjem srca i poremećajima raspoloženja (50).

Važnost mentalnog zdravlja kod srčanih bolesnika na kardijalnoj farmakoterapiji je nedovoljno prepoznata (49). U kliničkoj praksi potrebno je poznavati one skupine lijekova s utjecajem na pojavu poremećaja raspoloženja, posebice kod srčanih bolesnika pod rizikom za razvoj depresivne epizode (49). Kod takvih bolesnika treba se uzeti u obzir neutralan učinak ACE-inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora na razvoj depresivnih simptoma (49).

4. LIJEČENJE DEPRESIVNIH KARDIOLOŠKIH BOLESNIKA

Pravodobno dijagnosticiranje i liječenje depresije u kardioloških bolesnika od esencijalne je važnosti (50). Depresivni simptomi u kardioloških bolesnika često su maskirani iza različitih somatskih simptoma (4). Kardiološki bolesnici nerijetko se žale na simptome umora, nesanice, razdražljivosti i atipične prekordijalne boli, te je u tom slučaju potrebno isključiti pojavu depresije (4). Cilj liječenja depresivne epizode u kardioloških bolesnika je povlačenje svih prisutnih depresivnih simptoma (51). Nepotpuno liječenje depresivnih simptoma, odnosno perzistiranje rezidualnih simptoma povećava rizik razvoja kronične depresije (51). Neliječena depresivna epizoda održava nepovoljno emocionalno stanje bolesnika što ima otežavajući utjecaj na daljnji tijek KVB-a, te ubrzava njeno napredovanje, pritom stvarajući začarani krug (13). Liječenje depresivnih simptoma je jedan od ključnih čimbenika u kliničkom zbrinjavanju hospitaliziranoga kardiološkog bolesnika (51).

Liječenje depresivnoga kardiološkog bolesnika sastoji se od nekoliko terapijskih modaliteta (51). Uz farmakološku terapiju, potrebno je bolesnika uključiti u kardiološke rehabilitacijske programe, fizikalne programe i osigurati psihoterapiju (51). Psihoterapija depresivnog kardijalnog bolesnika obuhvaća suportivnu terapiju, kognitivno-bihevioralnu terapiju i interpersonalnu psihoterapiju (51).

Bolesnik u vrijeme bolesti i rekonvalescencije prolazi kroz tri kritične faze utjecaja na njegovo psihičko zdravlje (13). Prva faza je faza akutne bolesti u kojoj postupci i ophođenje kompletnog zdravstvenog osoblja imaju utjecaj na psihičko zdravlje bolesnika (13). Druga faza počinje po izlasku iz bolnice, a prilagodba obitelji na bolesnog člana od izuzetne je važnosti za njegov oporavak i povratak u normalan život (13). Socijalna potpora za bolesnika ima protektivan utjecaj na psihičko i fizičko zdravlje bolesnika (29). Socijalna potpora uz strukturalnu komponentu, koja se odnosi na brojnost članova bolesnikove socijalne mreže, naglasak stavlja

na funkcionalnu komponentu, tj. emocionalnu podršku i prihvaćanje bolesnog člana od strane obitelji i društva (29). Treća faza je faza povratka na posao, ponovnog uspostavljanja profesionalnog odnosa s kolegama i nadređenima, te faza određivanja stvarnih mogućnosti bolesnika (13).

Tijekom provođenja psihoterapije potrebno je procijeniti psihološki profil bolesnika (13). Nadalje, od iznimne je važnosti jačanje bolesnikove motivacije za sudjelovanje u rehabilitaciji, te učenje preuzimanja odgovornosti i brige za vlastito zdravlje (13). Očekuje se da bolesnik tijekom psihoterapije usvoji prihvatljivije emocionalne i bihevioralne reakcije na stresne situacije, kao i kognitivne interpretacije bolesti (13). Ključna je i podrška psihoterapeuta bolesniku u njegovu usvajanju nužnih higijensko-dijetetskih mjera (13). Cilj psihoterapije je vraćanje bolesnika u aktivan život, a odužen oporavak depresivnoga kardiološkog bolesnika vodi njegovoj invalidizaciji (13).

Osim psihoterapije, nužna je i farmakoterapija, a primjenom antidepresiva uklanjaju se depresivni simptomi i postiže se bolja kvaliteta života (7). Skupina lijekova koja je sigurna i djelotvorna u kardioloških bolesnika su SIPPS-i, koji dovode do povećanja 5-HT u sinapsi (26,47). SIPPS-i bi se trebali propisivati u terapijskim dozama sve dok se ne postigne održana remisija (26).

SIPPS-i imaju pozitivan učinak na normalizaciju aktivnosti HHN osi i akutne inflamatorne reakcije, a oba mehanizma su u patofiziološkoj podlozi depresije i brojnih bolesti srca (4). SIPPS-i normaliziraju aktivnost HHN osi povećanjem broja receptora za hormone nadbubrežne žlijezde u hipokampusu što jača negativnu povratnu spregu i uspostavlja homeostazu osi (4). Imunomodulatorni učinak SIPPS-a ostvaren je njihovim utjecajem na jačanje aktivnosti protuupalnih citokina, a smanjenjem aktivnosti proinflamatornih citokina (4). Kardioprotektivni učinak ove skupine lijekova ogleda se i u njihovom antiagregacijskom

učinku, koji se postiže smanjenjem kocentracije 5-HT u trombocitima i u konačnici inhibicijom trombocitne aktivacije (4).

SIPPS-i su po učinkovitosti slični lijekovi, a zajednička im je karakteristika, kako i sam naziv govori, selektivna inhibicija ponovne pohrane 5-HT (4,47). Svi SIPPS-i nemaju jednaku strukturu, pa samim time ni jednaku farmakokinetiku i farmakodinamiku (4,22). Razlike u kliničkom smislu, među predstavnicima SIPPS-a, nisu statistički značajne, osim za skupine izrazito senzitivnih bolesnika (4). SIPPS-i općenito imaju dobar profil sigurnosti i podnošljivosti, a njihov blagi antikolingerički i adrenergički učinak mnogo je povoljniji nego u drugim skupinama psihofarmaka (47). Tipične nuspojave su prolazne, očituju se kao glavobolja, umor, mučnina i blagi tremor, a kardiološke nuspojave su blage i rijetke (47).

Rana dijagnoza depresije u kardioloških bolesnika, posebice u onih s preboljelim IM-om, i pravovremena simultana psihoterapija i farmakoterapija SIPPS-ima značajno produžava bolesnikov život i poboljšava njegovu kvalitetu (7,22,26).

5. ZAKLJUČAK

Pacijenti s pozitivnom anamnezom kardiovaskularnih bolesti spadaju u skupinu bolesnika s većim rizikom za razvoj depresije. Depresija postaje neovisan čimbenik rizika za razvoj bolesti koronarnih arterija u oba spola, ako su ostali faktori rizika pod kontrolom. Na temelju brojnih znanstvenih istraživanja zaključeno je da su komorbidna stanja između depresije i kardiovaskularnih bolesti visokoprevalentna te da ova dva entiteta često koegzistiraju. Psihosocijalni faktori mogu utjecati na razvoj rizičnih navika i ponašanja povezanih s razvojem kardiovaskularnih bolesti.

Stres, depresija, anksioznost i ličnost pojedinca imaju izravan utjecaj na patofiziološke promjene različitih organskih sustava. Postoje dokazi o povezanosti depresivnog stanja i hormonalno-hematoloških abnormalnosti, koje uključuju hiperaktivnost HHN osi, trombocitnu abnormalnost, endotelnu disfunkciju, visoke razine fibrinogena, povećanu masu lijevog ventrikula i napredovanje procesa ateroskleroze. Jačanje simpatičke komponente autonomnoga živčanog sustava, zbog hiperaktivnosti HHN osi, poveznica je većeg dijela srčane patologije i neuroloških poremećaja.

Depresija je povezana s povišenim rizikom razvoja koronarne bolesti srca, infarkta miokarda, srčanih aritmija, kongestivnoga srčanog zatajenja, te izolirane sistoličke hipertenzije što povećava morbiditet i mortalitet pacijenata.

U kardiološki bolesnika s akutnim infarktom miokarda depresija se javlja tri puta češće nego u općoj populaciji. Kliničari navode da pacijenti s infarktom miokarda imaju obrazac ponašanja osoba s ličnosti tipa A i D, koja se povezuju s pojavom depresije.

Pravodoban probir (screening) kardiovaskularnih bolesnika na psihijatrijske poremećaje te razvoj instrumenata za screening psihijatrijskih bolesnika na KV bolesti trebao bi imati pozitivan utjecaj na smanjenje prevalencije ovih bolesti među vodećim uzrocima mortaliteta, morbiditeta i smanjene životne i radne sposobnosti stanovništva.

LITERATURA

1. Stojanović-Špehar S, Rifel J. Depresija. U: Katić M, Švab I. (ur). Obiteljska medicina. Zagreb: Alfa, 2013 (str. 140-151)
2. Williams J, Nieuwsma J, Elmore JG, Roy-Byrne PP, Melin JA. Screening for depression in adults. UpToDate (pristupljeno 20.4.2017.) dostupno na: http://www.uptodate.com
3. Lang UE, Borgwardt S. Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies, 2013. University Hospital of Basel, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Basel. (pristupljeno 29.4.2017) dostupno na: https://www.karger.com/Article/Pdf/350094
4. Jakovljević M, Duplančić D. Depresija, serotonin, kardiovaskularne bolesti. U: Jakovljević M, suradnici. Serotonin i depresija: mitovi i činjenice. Zagreb: Pro Mente, 2013 (str.194-208)
5. Buljan D. Kozultativno-suradna psihijatrija: Vodič za dijagnostiku i liječenje psihičkih smetnji u somatskoj medicini. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2016 (str.143-146)
6. Oxford Reference. A Dictionary of Psychology. Psychocardiology. (Internet) (pristupljeno 29.4.2017.) dostupno na: http://www.oxfordreference.com/view/10.1093/oi/authority.20110803100352657
7. Topić R. Psihijatrijski aspekti kardiovaskularnih bolesti / bolesnika (pregledni rad). Medicus 2010, Vol.19 No.2: 233-240
8. Vuković I, Buljubašić M, Franić P. Psihološki profil bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST-segmenta koji su podvrgnuti primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji(prošireni sažetak). Cardiologica Croatica, 2014 ;9(9-10): 351-352 (pristupljeno 29.4.2017) dostupno na: http://www.kardio.hr/pdf/ccar_2014_9_9-10_351-352.pdf

9. Nekouei ZK, Yousefy A, Neshat Doost HT, Manshaee G, Sadeghei M. Structural Model of psychological risk and protective factors affecting on quality of life in patients with coronary heart disease: A psychocardiology model. PubMed (Internet), 2014 (pristupljeno 01.05.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3999613/
10. Shah SU, White A, White S, Littler WA. Heart and mind: (1) relationship between cardiovascular and psychiatric conditions (review). BMJ Journals, 2014; 80 – 950. PubMed (Internet) (pristupljeno 30.4.2017) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1743159/pdf/v080p00683.pdf
11. Samuels MA. The Brain–Heart Connection. Circulation July, 2007; 116. PubMed (Internet) (pristupljeno 30.4.2017) dostupno na: file:///C:/Users/korisnik/Downloads/77.full%20(3).pdf
12. McCraty R, Atkinson M, Tomasino D, Bradley RT. The Coherent Heart Heart–Brain Interactions, Psychophysiological Coherence, and the Emergence of System-Wide Order (Integral Review), 2009. dostupno na: https://www.heartmath.org/assets/uploads/2016/04/coherent-heart-integral-review-2009.pdf
13. Žegura I. Psihologija koronarne srčane bolesti Jastrebarsko: Naklada Slap, 2010. (str.21-49)
14. Mihaljević-Peleš A. Premećaji raspoloženja. U: Begić D, Jukić V, Medved V. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015 (str.160-166)
15. Begić D. Psihopatologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2014 (str.267-276)
16. Lin I-M, Weng C-Y, Lin T-K, Lin C-L. The Relationship between Expressive/Suppressive Hostility Behavior and Cardiac Autonomic Activations in

Patients with Coronary Artery Disease. PubMed (Internet), 2015 (pristupljeno 3.5.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4804927/

17. Appleton KM, Woodside JV, Arveiler D, Haas B, Amouyel P, Montaye M. A Role for Behavior in the Relationships Between Depression and Hostility and Cardiovascular Disease Incidence, Mortality, and All-Cause Mortality: the Prime Study. PubMed, 2016 (pristupljeno 29.4.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26979997
18. Tofler GH, Silver JM, Solomon D. Psychosocial factors in acute myocardial infarction. UpToDate (Internet) (pristupljeno 20.4.2017.) Dostupno na: http://www.uptodate.com
19. Chapa DW, Akintade B, Son H, Woltz P, Hunt D, Friedmann E. Pathophysiological Relationships Between Heart Failure and Depression and Anxiety. CriticalCareNurse, 2014; 34 (pristupljeno 30.4.2017.) dostupno na: http://ccn.aacnjournals.org/content/34/2/14.full.pdf+html
20. Horwitz L, Krumholz H, Hunt SA, Yeon SB. Heart failure self management. UpToDate (internet) (pristupljeno 20.4.2017.) dostupno na: http://www.uptodate.com
21. HZJZ, Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Zagreb, 2013 (pristupljeno 27.4,2017.) dostupno na: https://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/KVBbilten_2011-10-5-2013-3.pdf
22. Filaković P. Terapija depresija kod bolesnika s komorbiditetom. Medicus, 2014; 13: 59-67
23. Jendričko T. Razvoj psihičkih poremećaja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (disertacija). Zagreb, 2012
24. Whooley MA. MD Veterans Affairs Medical Center and University of California, San Francisco Ann Intern Med. 2006;144:858-860

25. Feng HP, Chien WC, Cheng WT, Chung CH, Cheng SM, Tzeng WC. Risk of anxiety and depressive disorders in patients with myocardial infarction: A nationwide population-based cohort study. PubMed (internet), 2016 (pristupljeno 30.4.2017,) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27559951
26. Musliu NR, Ibishi NF, Hundozi Z. Depression and heart failure: decline in quality of life and future management considerations (Professional article). Cardiologia Croatica 2013;8(3-4):83
27. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Treće izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2011. (str. 297-299)
28. Chan JN-M, Lee JC-D, Lee SSP, Hui KKY, Chan AHL, Fung TKH. Interaction Effect of Social Isolation and High Dose Corticosteroid on Neurogenesis and Emotional Behavior. PubMed, 2017 (pristupljeno 27.4.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5318437/
29. Smith PJ, Blumenthal JA. Psychiatric and Behavioral Aspects of Cardiovascular Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Treatment. Rev Esp Cardiol. 2011;64:924-33 - Vol. 64 Num.10
30. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija. Sedmo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2011 (str 414)
31. Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M, Navarro V, Torramade S, Zamorano-Leon J, Lopez-Farre A. Endothelial damage in major depression patients is modulated by SSRI treatment, as demonstrated by circulating biomarkers and an in vitro cell model. PubMed, 2016 (pristupljeno 26.4.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27598970
32. Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary

artery disease. PubMed, 1994 (pristupljeno 5.5.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8088266

33. Williams MS. Platelets and depression in cardiovascular disease: A brief review of the current literature. PubMed, 2012 (pristupljeno 5.5.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3782186/
34. Kim DA, McClure WG, Neighoff JB, Vaidya D, Williams MS. Platelet Response to Serotonin in Patients with Stable Coronary Heart Disease. PubMed, 2014 (pristupljeno 5.5.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4130397/
35. Trebatickáa J, Dukátb A, Ďuračkovác Z, Muchovác J. Cardiovascular diseases, depression disorders and potential effects of omega-3 fatty acids. Physiological Research (pre-press article), 2017
36. Stover PJ. Physiology of Folate and Vitamin B12 in Health and Disease. Nutrition Rewievs, 2004; 62, No.6
37. Babić Božović I, Vraneković J. Folate and folic acid: current knowledge and gaps. Medicina fluminensis, 2014; 50, No. 2: 169-175
38. Bukharaeva1 E, Shakirzyanova A, Khuzakhmetova V, Sitdikova G, Giniatullin R. Homocysteine aggravates ROS-induced depression of transmitter release from motor nerve terminals: potential mechanism of peripheral impairment in motor neuron diseases associated with hyperhomocysteinemia. PubMed, 2015 (pristupljeno 5.5.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4594498/
39. Young SN. Folate and depression- a neglected problem. PubMed, 2007 (pristupljeno 23.5.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1810582/
40. Ma Y, Peng D, Liu C, Huang C, Luo J. Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B_{12} are significantly correlated with the categories

of coronary artery disease. PubMed, 2017 (pristupljeno 25.5.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5251223/

41. Kang HJ, Stewart R, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Kang H. Predictive value of homocysteine for depression after acute coronary syndrome. PubMed, 2016 (pristupljeno 5.5.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5356609/
42. Won E, Kim Y-K. Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression PubMed, 2016 (pristupljeno 5.5.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5050399/
43. Gulyaeva NV. Mini-Review: Interplay between Brain BDNF and Glutamatergic Systems: A Brief State of the Evidence and Association with the Pathogenesis of Depression. Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 2016
44. Bilić V. Psihološki čimbenici kod kardiovaskularnih bolesti, 2010. Kardio.hr. (pristupljeno 23.5.2017.) dostupno na: http://www.kardio.hr/2010/01/19/psiholoski-cimbenici/
45. Dethlefsen T, Dahlke R. Bolest kao put. Kako razumijeti što nam govore simptomi bolesti. Zagreb: Nar, 2011 (str. 259-269)
46. Morscgitzky H, Sator S. Wenn die Seele durch den Korper spricht. Psychosomatische Storungen verstehen und heilen. Dusseldorf, 2006
47. Folnegović-Šmalc V, Folnegović Grošić P, Henigsberg N, Kozumplik O, Makarić G, Mimica N i sur. Farmakoterapija depresija. Medicus 2004; 13, No.1
48. Potočnjak I, Degoricija V, Vukičević Baudoin D, Čulig J, Jakovljević M, Cardiovascular side effects of psychopharmacologic therapy. International Journal of Cardiology, 2016

49. Boal AH, Smith DJ., McCallum L, Muir S, Touyz RM., Dominiczak A F.,Padmanabhan S. Monotherapy With Major Antihypertensive Drug Classes and Risk of Hospital Admissions for Mood Disorders. PubMed, 2016 (pristupljeno 21.5.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5058642/
50. Liu X, Lou X, Cheng X, Meng Y. Impact of metoprolol treatment on mental status of chronic heart failure patients with neuropsychiatric disorders. PubMed, 2017 (pristupljeno 21.5.2017.) dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5279819/
51. Novak Sarota B, Lainscak M. Psychocardiologyintheelderly. Wien Klin Wochenschr (2016) 128 [Suppl 7]:S474–S479 DOI 10.1007/s00508-016-1139-x

Slika 1. dostupno na: https://www.researchgate.net/figure/243964089_fig2_Summary-of-one-carbon-metabolism-Dietary-methionine-is-converted-to-homocysteine-Hcy

ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru prof.dr.sc. Miri Jakovljeviću na stručnoj pomoći i savjetima pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci tijekom studiranja.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 9.12.1992. u Zagrebu. Osnovnu školu sam završila u Bjelovaru. Srednjoškolsko obrazovanje sam završila u Općoj gimnaziji Bjelovar 2011. godine. Iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Pod mentorstvom prof.dr.sc. Davora Mijatovića i u suradnji sa kolegicom Manuelom Radić napisala sam prikaz slučaja pod nazivom „ Pleomorfni liposarkom". Rad je objavljen u časopisu Acta chirurgica croatica Vol.13, broj 1 (str. 53-57) 2016. godine.