

Rassegna

La terapia farmacologica della depressione dopo infarto miocardico acuto

Sergio Fasullo, Danilo Puccio*, Silvio Fasullo**, Salvatore Novo*

Divisione di Cardiologia, Presidio Ospedaliero, Pantelleria (TP), *Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, **Istituto di Neuropsichiatria, Università degli Studi, Palermo

Key words:

Management in cardiology; Medical therapy; Myocardial infarction; Nervous system.

Depressed mood and other depressive symptoms frequently appear after acute myocardial infarction and it is known how these patients have an increased risk for morbidity and mortality compared to patients without depression. Many risk factors promote the development of clinical depression in patients with recent myocardial infarction. Although a large number of studies underline the negative prognostic impact of depression on the infarcted patient, only rarely depressed patients are appropriately diagnosed and treated.

Furthermore it should be borne in mind that the use of psychotropics in medically ill patients requires attention. These compounds, in fact, may interact with the disease causing several complications. In addition since the cardiologic patient is often treated with other drugs, the risk of clinically significant pharmacological interactions is obviously improved. It seems appropriate to give some considerations about therapy and management of the infarcted patient with depression.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (11): 839-846)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 26 maggio 2004; nuova stesura il 18 ottobre 2004; accettato il 22 ottobre 2004.

Per la corrispondenza:

Prof. Salvatore Novo

Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare
Università degli Studi Policlino Universitario "Paolo Giaccone"
Via del Vespro, 141
90127 Palermo
E-mail: novosav@unipa.it

Introduzione

Negli ultimi anni si è andata sempre più consolidando l'evidenza che lo stress psicologico ed in particolare la patologia depressiva, possano favorire nell'uomo l'insorgenza di malattie cardiovascolari: lo stress mentale durante la vita quotidiana infatti, sembrerebbe raddoppiare il rischio di infarto miocardico acuto (IMA), ed è ben noto come i pazienti che presentano una sintomatologia depressiva nel periodo successivo ad un IMA, abbiano un più elevato tasso di mortalità rispetto ai pazienti infartuati non depressi¹.

Un umore depresso ed altri sintomi depressivi, si riscontrano frequentemente, sia in seguito ad un ictus cerebri, che in seguito ad un IMA.

Uno studio condotto qualche anno addietro, presso la Stroke Unit di Cracovia, ha valutato la prevalenza della patologia depressiva in 766 pazienti ospedalizzati per ictus ischemico. Durante la degenza, ben il 19% di essi presentava sintomi depressivi². La giovane età, la presenza di deficit neurologici ed una storia precedente di disturbi psichiatrici, sono stati evidenziati come fattori di rischio indipendentemente associati all'insorgenza della depressione post-stroke².

Riguardo alla depressione post-IMA, si valuta che tra l'8 ed il 45% dei pazienti, che

hanno subito un IMA, presentano sintomi riferibili alla depressione maggiore³. Altri studi riferiscono che, durante i primi 18 mesi successivi ad un IMA, è riscontrabile una depressione maggiore nel 15-30% dei pazienti.

I sintomi depressivi più comuni, sono connessi ad una condizione di tono dell'umore triste con perdita più o meno estesa di iniziativa e inibizione all'azione; ad un abbassamento dell'autostima ed a una svalutazione e svalorizzazione della propria persona: con senso di fallimento e di scacco. I sintomi fisici e neurovegetativi associati sono: perdita dell'appetito, perdita dei desideri sessuali e senso di profonda spossatezza (Tab. I)⁴.

All'interno della dimensione depressiva alcune specifiche componenti emotive come la disperazione, la "stanchezza-esaurimento vitale" possono rappresentare elementi critici per un'evoluzione negativa dell'infarto^{5,6}.

Secondo alcuni autori, tra depressione ed IMA esisterebbe una relazione eziologica, entrambi infatti, sono disordini stress-correlati, senza dimenticare che sia l'umore, che le funzioni cardiovascolari sono controllati dal sistema limbico⁷.

L'infarto, da un punto di vista strettamente psicologico, ha un alone simbolico che va ben al di là del mero fatto somatico.

Tabella I. Criteri per l'episodio depressivo maggiore.

- A. Presenza contemporanea di cinque (o più) dei seguenti sintomi per un periodo di 2 settimane; almeno uno dei sintomi deve essere costituito da 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere:
- 1) umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riportato dal soggetto (per esempio, si sente triste o vuoto) o come osservato dagli altri;
 - 2) marcata diminuzione di interesse o piacere per tutto, o quasi tutte le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (come riportato dal soggetto o come osservato dagli altri);
 - 3) significativa perdita di peso, senza essere a dieta, o aumento di peso oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno;
 - 4) insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno;
 - 5) agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno (osservabile dagli altri);
 - 6) faticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno;
 - 7) sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati, quasi ogni giorno;
 - 8) ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi ogni giorno (come impressione soggettiva o osservata dagli altri);
 - 9) pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o un tentativo di suicidio, o l'ideazione di un piano specifico per commettere suicidio.
- B. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.

Da Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders⁴, modificata.

È sentito come un momento drammatico di rottura di un equilibrio vitale. Spesso si tratta di persone giovani, con profili di personalità in cui sono largamente presenti caratteristiche come uno stile di vita molto attivo, fortemente competitivo, talvolta impulsivo, volto alla ricerca inesausta di una sempre maggiore valorizzazione sociale, con un elevato grado di coinvolgimento nell'attività lavorativa e, soprattutto, con un'elevata necessità di controllo sulle situazioni e sulle emozioni. La patologia depressiva in questi casi, è indicativa della perdita della capacità della persona di attuare un adattamento omeostatico nei confronti del normale flusso degli eventi. L'elaborazione depressiva del post-IMA impone di fare i conti, in maniera molto intensa e rapida, con sentimenti di perdita e con il riattivarsi dei livelli più radicali dell'angoscia, in altri termini, impone di fare i conti bruscamente, con la morte. Il paziente che è andato incontro ad un infarto, di necessità si trova ad affrontare un vero lavoro di lutto. È attraverso questo lavoro che il paziente elabora la ferita narcisistica, l'incrinatura dell'immagine di sé precedente, inizia una riorganizzazione dei suoi investimenti a partire dallo sconvolgimento provocato dall'irruzione dell'angoscia di morte; il paziente infartuato e depresso può essere efficacemente aiutato e sostenuto in questa sua riorganizzazione interiore per mezzo di un'attenta ed adeguata terapia farmacologica.

Uno dei problemi principali della depressione del post-IMA, è quello di non essere spesso riconosciuta,

solo il 10% dei pazienti infartuati depressi infatti, sono diagnosticati come tali, a causa del profilo atipico che la patologia depressiva assume in questi casi, della tendenza del medico ad interpretare come transitori i sintomi depressivi e comunque legati alla naturale reazione nei confronti dell'evento acuto, ed ancora a causa della scarsa conoscenza dei fattori di rischio connessi allo sviluppo di questa patologia psichiatrica nel periodo successivo ad un IMA⁸.

I fattori di rischio indipendentemente associati allo sviluppo della depressione del post-IMA includono, l'insorgenza di complicanze durante il ricovero ospedaliero, la prescrizione di benzodiazepine durante la degenza, una storia precedente di depressione e l'incapacità di smettere di fumare⁸.

Uno studio longitudinale olandese ha seguito per 1 anno 190 pazienti con ictus cerebrali e 200 pazienti con IMA per valutare le possibili differenze riguardo all'incidenza della patologia depressiva insorta successivamente a questi due eventi morbosi. In accordo con i criteri diagnostici del DSM-IV⁴ (Tab. I) è stata valutata la presenza di depressione maggiore o minore a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi dall'evento acuto. Ad 1 anno, l'incidenza complessiva di depressione maggiore o minore è stata rispettivamente del 37.8% nei pazienti con stroke e del 25% nei pazienti infartuati ($p = 0.06$). Questa apparente differenza tra le due categorie di pazienti è scomparsa dopo l'aggiustamento per le variabili sesso, età e livello di handicap⁹.

È molto importante sottolineare il "peso" che la patologia depressiva ha sulla prognosi cardiovascolare, essa infatti, è considerata un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e causa un aumento del tasso di morbilità e di mortalità tra i pazienti affetti da malattia coronarica, soprattutto tra quelli che presentano un basso livello di "social support"; nei pazienti con coronaropatia angiograficamente manifesta infatti, la presenza di un disordine depressivo maggiore, viene considerato il miglior singolo fattore predittivo di eventi cardiaci nei 12 mesi successivi alla diagnosi¹⁰.

In uno studio canadese si è valutato l'impatto della depressione sulla prognosi ad 1 anno da un episodio ischemico cardiaco, su 896 soggetti infartuati sopravvissuti alla dimissione ed in trattamento domiciliare; 290 di questi (dei quali 133 donne), presentavano sintomi di depressione lieve o moderata (*Beck depression inventory score* ≥ 10).

Lo studio ha evidenziato che l'8.3% delle donne depresse sono decedute per cause cardiache contro il 2.7% delle pazienti non depresse, ed il 7% degli uomini depressi sono deceduti per le stesse cause contro il 2.4% di quelli non depressi. L'incremento del *Beck depression inventory score* inoltre, si è dimostrato significativamente correlato all'incremento del tasso di mortalità cardiovascolare (l'odds ratio per il sesso femminile e per quello maschile è stato rispettivamente di 3.29 e 3.05)¹¹.

In un altro studio sono stati seguiti per 30 mesi, 358 pazienti con depressione post-IMA e 408 pazienti non

depressi; si sono registrati complessivamente 47 decessi (6.1%) e 57 reinfarti non fatali (7.4%): dopo l'aggiustamento per gli altri fattori di rischio, i pazienti depressi si sono dimostrati a più alto rischio di morte per tutte le cause, tuttavia il rischio di reinfarti non fatali non si è mostrato maggiore in tali soggetti paragonati ai pazienti non depressi¹².

Visto il notevole incremento della vita media registrato in questi ultimi decenni, appare opportuno sottolineare l'impatto della depressione sulla prognosi del paziente anziano post-infartuato.

Romanelli et al.¹³ hanno riportato in uno studio che il soggetto depresso post-infartuato, con un'età ≥ 65 anni, va più frequentemente incontro a morte nei primi 4 mesi dall'evento acuto, rispetto al non depresso (26.5 vs 7.3%, $p = 0.002$). Il paziente anziano, depresso, post-infartuato ha mostrato di avere una comorbidità maggiore rispetto al non depresso (IMA precedente, broncopneumopatia cronica ostruttiva, diabete mellito, frazione di eiezione ventricolare sinistra $< 35\%$) ed una minore compliance nei confronti del trattamento terapeutico e delle raccomandazioni per ridurre il rischio cardiovascolare.

Riguardo ai meccanismi che stanno alla base dell'associazione tra patologia depressiva ed aumentata mortalità cardiovascolare, le nostre conoscenze non sono ancora ben decodificate, sebbene diversi studi siano indirizzati in tal senso.

La depressione nel post-IMA può essere interpretata come una forma di risposta allo stress (l'IMA), che causa l'attivazione e l'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con conseguente ipercortisolemia; questa a sua volta favorirebbe l'insorgenza di ipertensione, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e di iperglicemia, tutti importanti fattori di rischio cardiovascolare. L'incremento delle catecolamine circolanti inoltre, predisporrebbe ad un aumento della frequenza cardiaca, alla vasocostrizione e ad una ridotta variabilità della frequenza cardiaca; quest'ultima come dimostrato da numerosi studi, sembra essere significativamente associata all'insorgenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali. È noto altresì, come nella depressione vi sia una riduzione dei livelli di serotonina (5-HT); ciò comporta, per un meccanismo di up-regulation, un'aumentata espressione dei recettori serotoninergici nelle piastrine e nella parete vasale. In presenza di 5-HT verrebbe quindi stimolata l'aggregazione piastrinica, il rilascio dei granuli piastrinici, l'attivazione intraplastrinica della via metabolica dell'acido arachidonico e la vasocostrizione, soprattutto nelle aree sede di disfunzione endoteliale, tutte conseguenze fisiopatologiche favorevoli la trombosi vasale.

Studi sperimentali sul ratto¹⁴ hanno valutato gli effetti dell'IMA sull'attività del sistema nervoso centrale; si è potuto evidenziare così una disfunzione selettiva della corteccia prefrontale e della parte anteriore della corteccia del cingolo, legata presumibilmente ad un eccessivo rilascio di mediatori dell'infiammazione; lo

stesso effetto infatti, si è ottenuto con l'iniezione endovenosa del fattore di necrosi tumorale- α ricombinante.

Poiché è noto che il tono dell'umore e le funzioni cardiovascolari sono controllati dal sistema limbico, la disfunzione della corteccia del cingolo a seguito di un IMA, potrebbe giustificare l'insorgenza dello stato depressivo ed il turbamento del controllo autonomo cardiaco, che a sua volta, potrebbe spiegare l'aumentata mortalità associata alla depressione del post-IMA¹⁴.

Anche Carney et al.¹⁵ hanno formulato una possibile spiegazione di questa associazione: hanno valutato la variabilità della frequenza cardiaca attraverso il monitoraggio elettrocardiografico delle 24 ore in 380 pazienti con depressione nel post-IMA, comparandola con quella di 424 pazienti postinfartuati ma non depressi. I pazienti infartuati depressi presentavano una variabilità della frequenza cardiaca significativamente ridotta rispetto agli infartuati non depressi, indice di una notevole disfunzione autonoma che potrebbe favorire l'insorgenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali.

Gli stessi autori in un altro recentissimo studio, hanno valutato nei pazienti con disturbi depressivi nel post-IMA, la variabilità dell'intervallo QT tra un battito e l'altro, un importante fattore di rischio per eventi aritmici e per morte cardiaca improvvisa¹⁶. Si è potuta evidenziare in questo modo una variabilità dell'intervallo QT significativamente maggiore nei pazienti depressi postinfartuati rispetto ai non depressi, soprattutto intorno alle ore 24.00 ed alle ore 6.00 del mattino¹⁶.

Altri autori hanno riportato inoltre, in questo specifico sottogruppo di pazienti infartuati, un'associazione tra depressione maggiore ed elevati livelli di β -tromboglobulina e di fattore piastrinico 4, entrambi mediatori dell'attivazione piastrinica¹⁷. Oltre tutto sembra che le procedure di rivascularizzazione coronarica siano usate meno frequentemente nel paziente con sintomi depressivi nel post-IMA¹⁸.

A tutto questo bisogna aggiungere anche la cattiva compliance del paziente depresso verso tutte le raccomandazioni utili per ridurre il rischio cardiovascolare.

Da questa breve disamina, appaiono dunque chiaramente manifesti l'importanza e l'utilità di un precoce ed adeguato trattamento dei disturbi depressivi, seppur lievi, nei pazienti che hanno subito un evento ischemico acuto a carico del miocardio.

Di seguito verranno fornite, seppur per grandi traiettorie, alcune considerazioni da utilizzare come riferimento per la scelta terapeutica e per la gestione clinica generale del paziente con depressione postinfartuale.

La terapia farmacologica della depressione dopo infarto miocardico acuto

I farmaci utilizzati oggi per curare la depressione sono gli antidepressivi. Nella grande categoria degli an-

tidepressivi sono inclusi farmaci appartenenti a classi chimiche diverse.

Tutti gli antidepressivi, anche se con un meccanismo d'azione diverso, potenziano a livello del sistema nervoso centrale la trasmissione della 5-HT e/o della noradrenalina sia bloccando la ricaptazione neuronale di questi neurotrasmettitori, sia rimuovendo il tono inibitorio sul rilascio o sull'attività neuronale, attraverso l'interazione recettoriale.

Una classificazione che tenga conto sia delle caratteristiche farmacologiche che cliniche degli antidepressivi permette la loro suddivisione in tre gruppi:

- gli inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO) (considerati a rischio di episodi di grave ipotensione ortostatica associati a sintomi neurologici¹⁹). Gli IMAO di vecchia generazione attualmente trovano numerose e valide alternative nelle nuove classi di antidepressivi.

Gli episodi ipertensivi (documentati in letteratura) sono conseguenti all'interazione tra IMAO e vino, e cibi fermentati contenenti tiramina, come qualsiasi insaccato, se stagionato o affumicato.

Il meccanismo di tale particolare interazione è da correlare ad un potenziamento dell'attivazione noradrenergica causata dall'azione degli IMAO e dalla massima liberazione di noradrenalina causata dalla tiramina alimentare che raggiunge la circolazione sistemica. Il potenziamento adrenergico può inoltre derivare dall'interazione con simpatico-mimetici somministrati per via sistemica o locale.

Per quanto riguarda gli inibitori reversibili delle monoamino ossidasi (RIMA) di ultima generazione, come la moclobemide, la possibilità di interagire con farmaci simpatico-mimetici ed alimenti contenenti tiramina è ridotta, in quanto quest'ultima può essere metabolizzata dalle monoamino ossidasi-B, mentre i RIMA agiscono come inibitori selettivi delle monoamino ossidasi-A;

- antidepressivi triciclici classici (TCA) (amitriptilina, clomipramina, nortriptilina). Sono caratterizzati da:

- efficacia timoanalettica notevole. Sono considerati farmaci di prima scelta nella terapia della depressione unipolare nelle sue diverse forme cliniche;

- frequenti effetti collaterali, che ne rendono problematico l'uso in soggetti con ipertrofia prostatica, glaucoma o affezioni stenose del tratto gastroenterico o urinario e nei pazienti cardiopatici in quanto sono cardiotossici.

I TCA comportano sia un rischio rilevante di aritmogenicità per l'effetto anticolinergico (tachicardia sinusale, fibrillazione atriale, flutter atriale, tachicardia ventricolare, battiti prematuri ventricolari), sia un rallentamento della conduzione cardiaca a valle del nodo atrioventricolare, con il rischio di scatenare blocchi di branca (dal blocco di II grado al blocco di III grado) con dissociazione atrioventricolare e crisi sincopali del tipo Morgagni-Adam-Stokes^{20,21}.

Nella sindrome di Wolff-Parkinson-White, caratterizzata da un intervallo PR corto, un complesso QRS largo e tachicardie parossistiche dovute alla presenza di

una via accessoria tra atrio e ventricolo che permette ad impulsi atriali di attivare prematuramente il tessuto ventricolare cortocircuitando il normale sistema di conduzione atrioventricolare, la somministrazione dei TCA (chinidino-simili) può rallentare la frequenza atriale durante fibrillazioni o flutter atriali e favorire la predominanza della via accessoria anomala, portando talvolta a tachicardie o fibrillazioni ventricolari. In tutti i pazienti affetti da sindrome di Wolff-Parkinson-White con un periodo refrattario corto (< 0.27 s) sussiste un rischio maggiore di tachicardia ventricolare qualora si sviluppi una fibrillazione atriale²².

Nella sindrome del QT lungo l'effetto chinidino-simile dei TCA può provocare un allungamento dell'intervallo QT esponendo il paziente a rischio di insorgenza di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare (soprattutto in pazienti con cardiopatie congenite o acquisite). In particolare i pazienti con QT lungo associato ad IMA risultano ad alto rischio di fibrillazione ventricolare ed è consigliabile un monitoraggio ECG prendendo come soglia limite un QTc di 0.44 s. Anche nei pazienti senza cardiopatie preesistenti sono riportate in letteratura complicanze derivanti dall'utilizzo di TCA: sono particolarmente a rischio gli individui con QT lungo congenito (identificabile con un ECG pretrattamento) e individui che sviluppano un QT lungo durante la terapia con TCA (identificabile con ECG dopo l'inizio del trattamento)^{23,24};

- antidepressivi di nuova generazione (inibitori selettivi della ricaptazione della 5-HT-SSRI) (i più indicati in caso di disturbi cardiovascolari): fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram. Sono caratterizzati da:

- minore incisività nell'azione antidepressiva;

- una specifica affinità per i vari sistemi monoaminergici (e quindi una maggiore selettività farmacodinamica nei confronti di sintomi singoli o di cluster sintomatologici);

- maggiore tollerabilità generale principalmente per quanto concerne gli effetti anticolinergici e cardiovascolari.

La 5-HT ha azione sul tono vasale, sulla permeabilità e sull'aggregazione a livello capillare e dell'emostasi (il blocco 5-HT₁-R determina il rilasciamento della muscolatura liscia vasale, il blocco 5-HT₂-R ne causa la contrazione); nel paziente con recenti eventi cardiovascolari è importante iniziare il trattamento a basse dosi e aumentarle progressivamente solo dopo aver accertato la tollerabilità del farmaco nel singolo paziente.

Più recentemente, agli SSRI si sono aggiunti farmaci antidepressivi caratterizzati da un meccanismo d'azione molteplice, in grado di influenzare più di un sistema neurotrasmettitoriale e con buona tollerabilità anche rispetto al sistema cardiovascolare:

- venlafaxina, inibitore della ricaptazione della 5-HT e della noradrenalina: occasionalmente può indurre un aumento della pressione diastolica con modalità di tipo dose-dipendente;

• mirtazapina, antagonista selettivo degli auto ed eterorecettori α_2 -noradrenergici presinaptici e di alcuni recettori serotonergici: può alterare, in modo variabile, il ritmo cardiaco (aumento nel 15% o diminuzione), in modo comunque minore rispetto all'imipramina²⁵;

• reboxetina, inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina: può dare ipotensione ortostatica con un aumento della frequenza cardiaca alle dosi più elevate.

Gli SSRI sono sprovvisti dell'attività bloccante sui recettori colinergici, istaminergici H-1 e α_1 -adrenergici e quindi non presentano gli effetti collaterali dei TCA dovuti alla loro affinità per questi recettori (Tab. II). Gli effetti collaterali caratteristici di questa classe di farmaci consistono nei disturbi della sfera gastrointestinale (nausea, vomito, gastralgia) e in disfunzione sessuale (riduzione della libido, impotenza, ritardata eiaculazione, dismenorrea, anorgasmia) e sono la conseguenza dell'aumentata attività serotonergica a livello dei recettori 5-HT₂ e 5-HT₃. La stimolazione dei recettori cardiaci 5-HT₃ che interessano il riflesso di Bezold-Jarisch può spiegare l'abbassamento della frequenza cardiaca (registrato, anche se eccezionalmente)²⁶.

La tollerabilità rispetto al sistema cardiocircolatorio è diversa anche all'interno della stessa categoria degli inibitori della ricaptazione della 5-HT.

Esistono in letteratura alcuni report isolati riguardanti la fluoxetina, con la quale si è manifestata una bradicardia sintomatica con sincopi e fibrillazioni atriali²⁷; la sertralina risulta poter provocare bradicardia sinusale^{28,29}. Il citalopram è stato associato ad un aumento della durata del QTc, in caso di sovradosaggio²². Da una recente metanalisi emerge che l'unico effetto di citalopram sull'ECG è una possibile piccola riduzione della frequenza cardiaca (< 8 b/min).

La terapia con antidepressivi di nuova generazione risulta la più indicata, a causa del migliore indice terapeutico dimostrato in caso di disturbi cardiovascolari.

Il cardiologo può quindi avvalersi delle molecole di ultima generazione, caratterizzate da un miglior profilo di tollerabilità rispetto ai composti classici³⁰, anche se permane una tendenza a somministrarli per un tempo insufficiente a prevenire la ricaduta, tenuto conto che la terapia farmacologica antidepressiva va mantenuta a dosaggio pieno, anche dopo la remissione della sintomatologia, per almeno altre 4 settimane.

Per quanto riguarda la posologia delle singole categorie farmaceutiche consultare la tabella III.

Non tutti gli antidepressivi di nuova generazione presentano la stessa sicurezza a causa delle loro proprietà farmacocinetiche. Un metabolismo che interessa principalmente il citocromo P450, pregiudica il grado di interazione con le politerapie a cui frequentemente viene sottoposto il paziente dopo episodi coronarici acuti.

Interazioni farmacologiche

Le interazioni farmacologiche rappresentano un fenomeno di frequente riscontro nella pratica terapeutica e possono prodursi attraverso diversi meccanismi:

- di ordine farmacodinamico, mediante effetti tradizionalmente riferiti a processi di sommazione, potenziamento o antagonismo;
- di ordine farmacocinetico, in conseguenza a fenomeni che comportano modificazioni dell'assorbimento, della distribuzione, della biotrasformazione e dell'eliminazione.

Tabella II. Possibili effetti indesiderati degli antidepressivi.

Farmaci antidepressivi	Possibili effetti indesiderati
Triciclici*	Bocca secca, stipsi, disturbi dell'accomodazione, tachicardia, ipotensione posturale (la nortriptilina sembra indurla con minore frequenza; e data anche la bassa incidenza di effetti anticolinergici, rappresenta il composto più tollerato e sicuro negli anziani)
SSRI (fluoxetina*, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram)	Insonnia e irritabilità con fluoxetina, diarrea con sertralina, nausea o vomito con fluvoxamina stipsi con paroxetina, esacerbazione di bradicardia preesistente con citalopram
Venlafaxina*	Vertigini, bocca secca, insonnia, irritabilità, stipsi, nausea, cefalea, tremore. Venlafaxina è stata correlata ad un aumento della pressione, della frequenza cardiaca, dei lipidi sierici e delle palpitazioni, perciò si richiede cautela per i pazienti con preesistenti patologie cardiovascolari, recente infarto miocardico o iperlipidemia. È consigliato il monitoraggio della pressione per dosaggi > 200 mg/die poiché gli effetti sono dose-correlati
Reboxetina	Aumento della frequenza cardiaca, insonnia, bocca secca, stipsi, sudorazione, vertigini
Mirtazapina	Bocca secca, tremori, incremento ponderale, ipotensione ortostatica, sonnolenza, aumento transaminasi

SSRI = inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. * sono stati associati con la comparsa di iponatremia (livelli sierici di sodio < 130 mmol/l): per stimolazione della secrezione di ormone antidiuretico attraverso l'azione sui recettori serotonergici 5-HT_{2c}. I pazienti con iponatremia possono essere asintomatici o presentare sintomi aspecifici, quali un rapido incremento ponderale, nausea, astenia, crampi muscolari, vertigini. In seguito ad un edema del sistema nervoso centrale l'iponatremia può indurre seri effetti neurologici, tra cui delirium e crisi comiziali.

Tabella III. Posologia dei principali farmaci antidepressivi.

Classe	Farmaco	Posologia
Triciclici	Amitriptilina	Da 50 mg/die <i>per os</i> in due-tre somministrazioni (30 mg alla sera prima di coricarsi, 10 mg al mattino, 10 mg a mezzogiorno). Per le gtt: una goccia = 2 mg
	Clomipramina	1 confetto 3 volte/die fino a 150 mg/die
	Nortriptilina	Da 50 mg/die <i>per os</i> in due somministrazioni (25 mg al mattino, 25 mg a mezzogiorno)
SSRI	Citalopram	Il dosaggio può variare da 10 a 60 mg/die con dosi medie intorno a 20-40 mg/die
	Fluoxetina	Dose raccomandata 20 mg/die (dose massima 80 mg/die)
	Fluvoxamina	Dose consigliata 100 mg/die (dose massima 300 mg/die)
	Paroxetina	Dose raccomandata 20 mg/die (dose massima 50 mg/die)
SNRI	Sertralina	La dose minima efficace raccomandata è di 50 mg/die (dose massima 150 mg/die)
	Venlafaxina	Per evitare la nausea è meglio iniziare da 18.75 mg 2 volte/die (o 37.5 mg/die RP), e quindi raddoppiare la dose dopo 3-4 giorni. In seguito la dose può essere aumentata di 37.5 mg ogni 3-4 giorni fino a raggiungere 150 mg/die. Se necessario, la dose può essere gradualmente incrementata di 37.5 mg alla volta fino a raggiungere nei casi più gravi e ospedalizzati 375 mg/die
NASSA	Mirtazapina	Dose consigliata 15-45 mg/die
NARI	Reboxetina	Dose consigliata 8 mg/die (dose massima 12 mg/die). Nei casi di insufficienza renale od epatica la dose iniziale consigliata è di 4 mg/die

NARI = inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina; NASSA = antagonisti selettivi degli auto ed eterorecettori α_2 -noradrenergici presinaptici e dei recettori serotoninergici; RP = rilascio prolungato; SNRI = inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina; SSRI = inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

Le interazioni farmacocinetiche avvengono soprattutto a livello metabolico e coinvolgono il sistema epatico del citocromo P450, enzima di particolare attualità. Negli ultimi anni, infatti, sono stati individuati gli isoenzimi implicati nel metabolismo dei farmaci e oggi si conoscono sia i farmaci che vengono metabolizzati da questi isoenzimi sia le sostanze che li inducono o li inibiscono (Tab. IV)³¹⁻³⁴.

Il profilo di interazioni farmacocinetiche varia da farmaco a farmaco: anche tra i nuovi antidepressivi, esistono dei problemi di interazioni farmacologiche con i serotoninergici, potenti inibitori di alcuni di questi isoenzimi: la fluoxetina è un potente inibitore dell'isoforma 2D6 e inibisce anche altre isoforme; la paroxetina è un potente inibitore dell'isoforma 2D6 e la fluvoxamina inibisce sia l'isoforma 1A2 che la 2C19.

Nella tabella IV non sono riportate le interazioni tra alcuni antidepressivi di nuova generazione (citalopram,

reboxetina, venlafaxina, mirtazapina) e gli isoenzimi in quanto scarsamente rilevanti.

Le conseguenze cliniche delle possibili interazioni farmacologiche possono risultare di rilevante importanza in un protocollo terapeutico che richieda trattamenti di associazione.

β -bloccanti. Alcuni dei farmaci β -bloccanti (propranololo, metoprololo, ecc.) sono un substrato dell'enzima CYP2D6. La cosomministrazione di triciclici, fluoxetina e paroxetina, che sono potenti inibitori di questo enzima, può risultare in un aumento delle concentrazioni dei β -bloccanti con conseguente effetto di aumento del blocco β -adrenergico e tossicità cardiaca. L'utilizzo di carvedilolo come di altri β -bloccanti in associazione ad IMAO deve essere attentamente monitorato, poiché può insorgere ipotensione e/o bradicardia severa. Si può avere un'amplificazione dell'effetto ipotensivo anche associando i TCA con il bisoprololo.

Tabella IV. Effetti degli antidepressivi sugli isoenzimi del citocromo P450.

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Fluoxetina	+	++	da + a ++	+++	da + a ++
Fluvoxamina	+++	++	+++	+	++
Paroxetina	+	+	+	+++	+
Sertralina	+	+	+	da + a ++	+
Triciclici	-	-	-	+++	++
Moclobemide	++	++	-	++	-

- = inibizione minima o assente; + = inibizione lieve (< 20%); ++ = inibizione moderata (da 50 a 150%); +++ = inibizione elevata (> 150%). Da Owen e Nemeroff³¹, Shad e Preskorn³², Preskorn³³, Spano³⁴, modificata.

Calcioantagonisti. Diltiazem, verapamil, amlodipina, ecc., sono substrati del CYP3A4. I farmaci antidepressivi che inibiscono questo enzima (triciclici, fluvoxamina, fluoxetina) inibiscono di conseguenza il metabolismo dei primi.

Antiarritmici. Gli antiarritmici hanno generalmente un ristretto indice terapeutico e la loro cosomministrazione con agenti che possono modificare il loro profilo metabolico deve essere attentamente valutata. La chinidina è substrato del CYP3A4 e potente inibitore del 2D6. La cosomministrazione con i triciclici andrebbe condotta con estrema cautela per evitare serie conseguenze cliniche sia a causa del fatto che i triciclici inibiscono il 3A4, portando ad un aumento dei livelli di chinidina, sia perché la chinidina a sua volta inibisce il metabolismo dei triciclici, attraverso l'inibizione del 2D6. Fluvoxamina, fluoxetina e sertralina, inibendo l'enzima 3A4, possono condurre ad un aumento della tossicità da chinidina (aritmia).

Glicosidi cardioattivi. Le concentrazioni di digossina aumentano del 15-30% quando viene somministrata insieme alla paroxetina. Il meccanismo responsabile non è noto.

Statine. Le statine, ad eccezione della pravastatina e della fluvastatina, sono metabolizzate dal CYP3A4. La somministrazione di inibitori di questo enzima (triciclici, fluoxetina, fluvoxamina) potrebbe quindi risultare in un aumento delle concentrazioni delle statine con la possibile insorgenza di effetti collaterali. Studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che anche una statina recentemente introdotta in Italia, la rosuvastatina, non viene metabolizzata dal CYP3A4, sebbene come per le altre che non utilizzano questa via metabolica, ulteriori siti di interferenza non possano essere esclusi *a priori*.

Anticoagulanti. Gli anticoagulanti orali presentano tre caratteristiche che favoriscono la comparsa di pericolose interazioni con altri farmaci: elevato legame con le proteine; metabolismo dipendente dal citocromo P450; stretto intervallo terapeutico.

La cosomministrazione di alcuni triciclici con la warfarina è stata associata ad un incremento del tempo di protrombina e del sanguinamento. Il meccanismo di questa interazione non è chiaro ma si pensa ad un ridotto metabolismo o assorbimento della warfarina. Si è evidenziato un incremento dell'emivita plasmatica del dicumarolo quando somministrato con triciclici (amitriptilina, nortriptilina). Gli SSRI (fluvoxamina, fluoxetina, sertralina e paroxetina) possono diminuire il metabolismo della warfarina attraverso l'inibizione del CYP2C9, determinando un aumento dell'attività della warfarina. Qualora il paziente in trattamento con SSRI debba assumere contemporaneamente farmaci che interferiscono con i processi di aggregazione piastrinica o con i processi della coagulazione, sarà opportuno programmare periodici controlli dell'emostasi.

Altre interazioni. Amiodarone + triciclici = aumento del rischio di aritmie ventricolari. Nitrati sublinguali + triciclici = la xerostomia può ridurre la dissoluzione sublinguale di nitrati.

Conclusioni

Il trattamento razionale della depressione costituisce uno dei principali fattori di riduzione del rischio di mortalità dei pazienti post-IMA.

Nel presente lavoro sono stati considerati gli effetti indesiderati degli antidepressivi (Tab. II) e le interazioni dell'antidepressivo con i farmaci utilizzati per il trattamento dei disturbi cardiaci. Si deve tenere presente che numerosi farmaci non cardiovascolari hanno forti implicazioni cliniche. L'antidepressivo ideale dovrebbe avere caratteristiche di tollerabilità e di sicurezza.

Benché i triciclici siano efficaci nel trattamento della depressione maggiore in pazienti cardiopatici, il loro effetto proaritmico e inotropo negativo impone sempre un'approfondita valutazione cardiologica prima di iniziare la terapia. Sono controindicati in presenza di blocco di branca e di preesistente allungamento del tratto QT. Sono controindicati anche in caso di severa cardiopatia, con disfunzione ventricolare sinistra e propensione alle aritmie, nella fase acuta e nel primo mese dopo un IMA.

Dal profilo farmacologico riportato per le varie classi di antidepressivi risulta che quelli di nuova generazione appaiono relativamente sicuri ed efficaci anche se è necessario prestare attenzione all'interazione con altri farmaci utilizzati per la patologia cardiaca: sono, infatti, inibitori del citocromo P450 (CYP2D6), che metabolizza β -bloccanti ed antiarritmici, i cui livelli plasmatici possono significativamente aumentare.

Nel caso si renda necessario un trattamento concomitante con antiarritmici occorre provvedere ad un monitoraggio ECG periodico. Cautela, poi, nella cosomministrazione tra SSRI e farmaci che agiscono sull'aggregazione piastrinica (antiaggreganti specifici come acido acetilsalicilico e ticlopidina) o farmaci che per il loro meccanismo d'azione interferiscono con il processo di aggregazione piastrinica (farmaci antinfiammatori non steroidei).

Riassunto

Un umore depresso ed altri sintomi depressivi si riscontrano frequentemente in seguito ad un infarto miocardico acuto (IMA) ed è noto, come i pazienti che presentano una sintomatologia depressiva nel periodo successivo a IMA, abbiano un più elevato tasso di morbilità e di mortalità rispetto ai pazienti infartuati non depressi. Numerosi fattori di rischio risultano associati allo sviluppo della patologia depressiva del post-IMA. Malgrado diversi studi sottolineino l'impatto negativo

della depressione sulla prognosi del paziente infartuato, soltanto in un ristretto numero di casi, il paziente depresso infartuato è diagnosticato come tale e quindi viene trattato adeguatamente.

Bisogna considerare inoltre, come l'impiego di psicofarmaci in pazienti con comorbidità medico-psichiatrica richiede sempre una valutazione molto attenta. Tali farmaci infatti, possono interagire con la patologia medica, causando non poche complicanze. Inoltre dato che il paziente coronaropatico si trova spesso in politerapia con altri farmaci, è chiaramente aumentata la possibilità di interazioni farmacologiche clinicamente significative; appare quindi più che mai opportuno fornire, seppur per grandi traiettorie, alcune considerazioni da utilizzare come riferimento per la scelta terapeutica e per la gestione clinica generale del paziente con depressione postinfartuale.

Parole chiave: Infarto miocardico; Management in cardiologia; Sistema nervoso; Terapia medica.

Bibliografia

1. O'Connor CM, Gurbel PA, Serebruany VL. Depression and ischemic heart disease. *Am Heart J* 2000; 140 (Suppl): 63-9.
2. Glodzik-Sobanska L, Slowik A, Borratynska A, Szczudlik A. Depressive symptoms following ischemic stroke. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37: 17-25.
3. Thornton LA. Depression in post-acute myocardial infarction patients. *J Am Acad Nurse Pract* 2001; 13: 364-7.
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2000.
5. Palma A, Pancheri P. La terapia antidepressiva nel paziente con malattia coronarica. *Italian Journal of Psychopathology* 2003; 9 (Suppl): 10-41.
6. Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT. Hopelessness and 4-year progression of carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1490-5.
7. Honig A. Depression following a heart infarct and increased risk of death. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 1307-10.
8. Strik JJ, Honig A, Maes M. Depression and myocardial infarction: relationship between heart and mind. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25: 879-92.
9. Aben I, Verhey F, Strik J, Lousberg R, Lodder J, Honig A. A comparative study into the one year cumulative incidence of depression after stroke and myocardial infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 581-5.
10. Sheps DS, Sheffield D. Depression, anxiety, and the cardiovascular system: the cardiologists' perspective. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 8): 12-6.
11. Frasure-Smith N, Lesperance F, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction. *Psychosom Med* 1999; 61: 26-37.
12. Carney RM, Blumenthal JA, Catellier D, et al. Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1277-81.
13. Romanelli J, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. The significance of depression in older patients after myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 817-22.
14. Ter Horst GJ. Central autonomic control of the heart, angina, and pathogenic mechanisms of post-myocardial infarction depression. *Eur J Morphol* 1999; 37: 257-66.
15. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 2024-8.
16. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, et al. Effects of depression on QT interval variability after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2003; 65: 177-80.
17. Kuijpers PM, Hamulyak K, Strik JJ, Wellens HJ, Honig A. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression. *Psychiatry Res* 2002; 109: 207-10.
18. Ziegelstein RC. Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *JAMA* 2001; 286: 1621-7.
19. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 343: 20-3.
20. Bigger JT, Giardina EG, Perel JM, et al. Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine hydrochloride. *N Engl J Med* 1977; 296: 206-8.
21. Chutka DS. Cardiovascular effects of the antidepressants: recognition and control. *Geriatrics* 1990; 45: 55-67.
22. Rigatelli M, Balestrieri M, Barduzzi M. Antidepressivi ed ansiolitici nel paziente con patologie mediche. *Noos* 2002; 1: 47-76.
23. Moss AJ, Robinson J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1992; 85 (Suppl): I140-I144.
24. Flugelman MY, Tal A, Pollack S. Psychotropic drugs and long QT syndromes: case reports. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 290-1.
25. Nelson JC. Safety and tolerability of the new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 6): 26-31.
26. Feder R. Bradycardia and syncope induced by fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 138-9.
27. Roose SP, Glassman AH, Attia E, et al. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 660-5.
28. Beliles K, Stoudemire A. Psychopharmacologic treatment of depression in the medically ill. *Psychosomatics* 1998; 39: 2-19.
29. Coupland N, Wilson S, Nutt D. Antidepressant drugs and the cardiovascular system: a comparison of tricyclics and selective serotonin reuptake inhibitors and their relevance for the treatment of psychiatric patients with cardiovascular problems. *J Psychopharmacol* 1997; 11: 83-92.
30. Ravindran AV, Judge R, Hunter BN, et al. A double-blind, multicenter study in primary care comparing paroxetine and clomipramine in patients with depression and associated anxiety. Paroxetine Study Group. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 112-8.
31. Owen JR, Nemeroff CB. New antidepressants and the cytochrome P450 system: focus on venlafaxine, nefazodone, and mirtazapine. *Depress Anxiety* 1998; 7 (Suppl 1): 24-32.
32. Shad MU, Preskorn SH. Antidepressants. In: Levy RH, Kenneth E, Thummel E, Trager DW, eds. *Metabolic drug interactions*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 52-68.
33. Preskorn SH. Reducing the risk of drug-drug interactions: a goal of rational drug development. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (Suppl 1): 3-6.
34. Spano PF. Interazioni farmacologiche dei farmaci antidepressivi. *Giornale di Neuropsicofarmacologia* 2000; 22 (Suppl 5): 74-86.