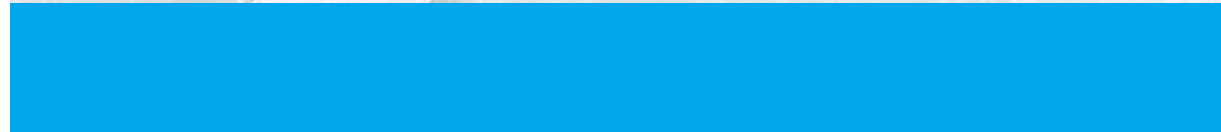
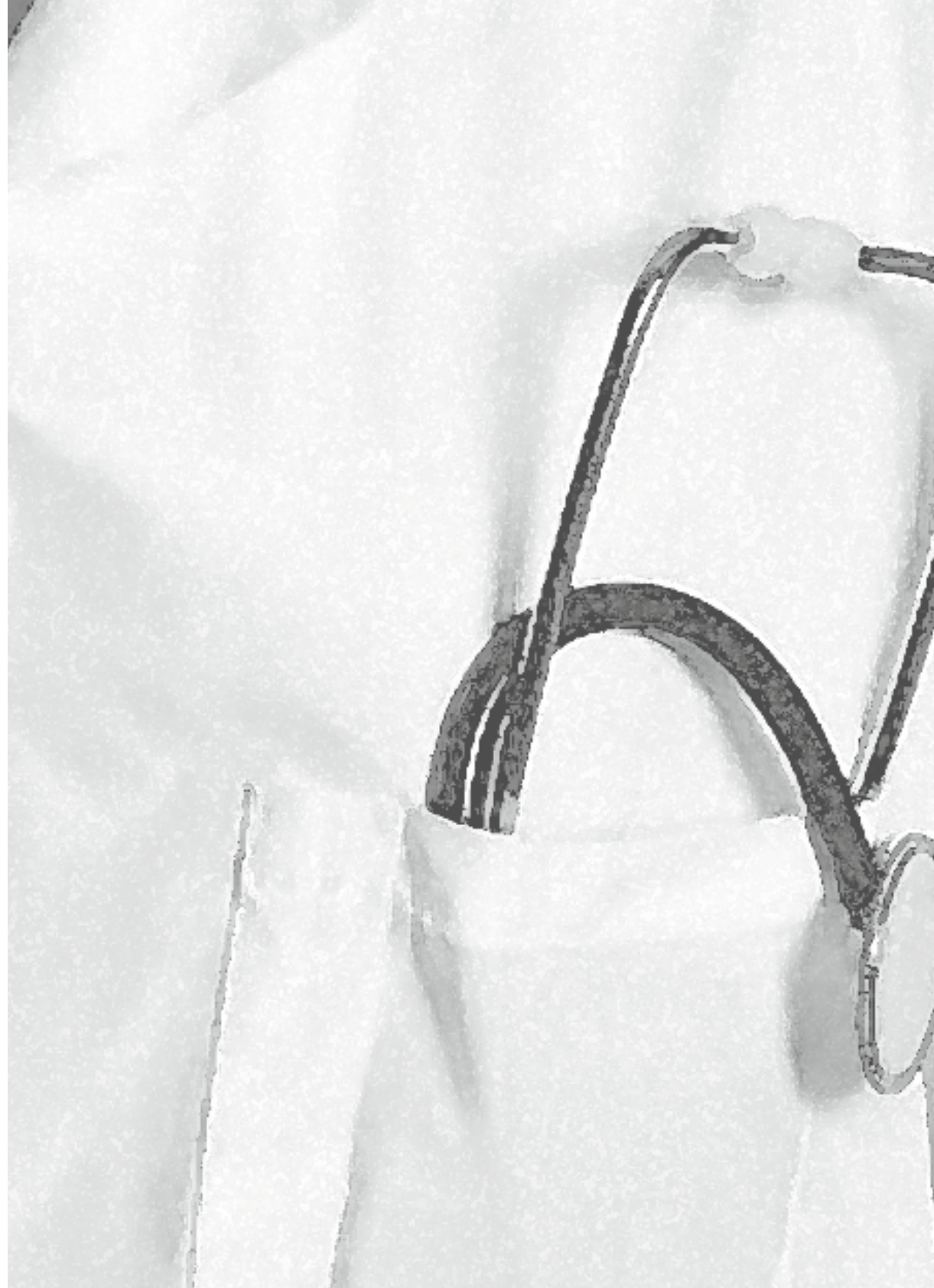


SERIE EDITORIALE

Disease
Management
Focus

9



La depressione post-ictus e post-infarto del miocardio

FABIO SAMANI, FRANCESCA BERTOSSI, EUGENIO AGUGLIA, CARLO LAI



SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE

PACINIeditore
MEDICINA

AUTORI

Fabio Samani

Medico di Medicina Generale; Consigliere Nazionale Società Italiana di Medicina Generale,
Responsabile Area Ricerca

Francesca Bertossi

Medico, Clinica Psichiatrica, Università di Trieste

Eugenio Aguglia

Direttore della Clinica Psichiatrica, Università di Trieste; Presidente Nazionale Società Italiana di
Psichiatria

Carlo Lai

Direttore di Struttura Complessa di Cardiologia - UTIC, Presidio Ospedaliero Santissima Trinità,
Cagliari

© Copyright 2006 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

ISBN 88-7781-806-9

Realizzazione editoriale

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1
56121 Ospedaletto – Pisa
Pacini.Editore@pacinieditore.it
www.pacinimedicina.it

Grafica e stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

La pubblicazione è resa possibile grazie al contributo di Wyeth

Edizione fuori commercio. Omaggio per i Signori Medici

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% del volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000. Le riproduzioni per uso differente da quello personale sopracitato potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore.



Finito di stampare nel mese di Settembre 2006
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

Introduzione.....	pag. 6	Indice
1. Le dimensioni del problema	» 8	
2. Depressione e cardiocerebrovascolopatie: causa o effetto?	» 13	
3. Ipotesi fisiopatologiche delle correlazioni tra depressione, infarto miocardico acuto e ictus.....	» 15	
4. Depressione post-cardiocerebrovascolopatie: le variabili <i>quoad vitam</i> e <i>quoad valetudinem</i>	» 18	
5. Il vissuto di chi ci passa attraverso	» 21	
6. Come, quando e perché il medico deve sospettare il fenomeno di depressione in pazienti con infarto miocardico acuto/stroke	» 23	
7. Quali strumenti per formulare la diagnosi.....	» 27	
8. Quali strategie di gestione	» 29	
9. Terapia farmacologica	» 30	
10. La psicoterapia, la riabilitazione cardiaca ed altri interventi non farmacologici	» 36	
11. Ma l'outcome clinico di stroke/infarto miocardico acuto migliora se la depressione viene identificata e trattata?	» 39	
12. Quanto il fenomeno viene sottostimato nella pratica corrente	» 41	
Conclusioni.....	» 42	
Appendice: L'opinione del Cardiologo.....	» 43	

Introduzione

Eventi come un infarto acuto del miocardio o come un ictus mettono spesso a rischio la vita dei pazienti o quanto meno modificano improvvisamente e radicalmente la percezione di sé e le capacità fisiche e/o mentali. La professione medica è in linea di massima preparata per quanto riguarda la gestione degli aspetti clinici più strettamente somatici. Vi è invece carenza – se non limitatamente a predisposizioni o interessi personali – di uno specifico percorso formativo che porti a considerare adeguatamente il complesso di aspetti emozionali delle persone che abbiano subito un evento acuto cardio- o cerebrovascolare.

Di fronte ad una persona che presenti un elevato livello di rischio o abbia già subito un evento, sarebbe infatti necessario adottare strategie di approccio che tengano in dovuto conto gli aspetti emozionali, il vissuto, le paure, le rappresentazioni simboliche, i significati dal punto di vista del singolo. Un'efficace strategia comunicativa comporta tra l'altro un sostegno molto preciso alla necessità di cambiamento (di stili di vita, di modelli comportamentali, ma anche di impatto emotivo) che possono radicalmente contribuire nella riduzione del rischio stesso.

La depressione è infatti un evento molto frequente – più frequente che nella popolazione generale – in quanti abbiano sofferto, nel recente passato, di un evento acuto cardiocerebrovascolare. Il mancato riconoscimento della patologia depressiva può condizionare negativamente il recupero funzionale, in una fase riabilitativa che rischia di essere parziale, incompleta e talora inefficace se non si rivolge alla complessità non solo somatica, ma anche emozionale e mentale, dell'individuo.

Un disturbo dell'umore va quindi sempre tenuto in considerazione quando si verifica un evento cardiocerebrovascolare: la sua identificazione precoce può condizionare positivamente il decorso clinico.

Al di là dell'attitudine, capacità e attenzione individuale del singolo medico nel sospetto e nel riconoscimento di una forma depressiva e al di là del rigido utilizzo dei criteri diagnostici previsti dal DSM IV, vi sono innumerevoli strumenti di supporto alla diagnosi, quali scale di auto e di etero-valutazione.

Una volta avvenuta la diagnosi, si pone inoltre il problema di uno *staging* di gravità, che non può non tener conto delle abilità fisiche dell'individuo (in termini di valutazione della disabilità e del grado di autosufficienza conseguente). Tali elementi si embricano fortemente con gli aspetti emozionali, col vissuto individuale e quindi con le risorse interiori del singolo, che condizionate fortemente sia il recupero funzionale, sia la qualità della sua vita futura.

Le strategie di recupero possono quindi considerare un approccio sia sul piano comunicativo/psicologico, sia sul piano più strettamente farmacologico. Per quanto riguarda le opportunità farmacologiche, l'avvento sul mercato di farmaci molto più maneggevoli, sicuri, tollerabili dei precedenti [triciclici e inibitori delle Mono-Amino-Ossidasi (I-MAO)], quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della serotonina-norepinefrina (SSNI), offre al giorno d'oggi un'opportunità di gestione di gran lunga maggiore.

Poiché comunque questi farmaci non sono completamente esenti da rischi (per effetti

collaterali, interazioni, scarsa *compliance* ...), è bene conoscerne le caratteristiche e le potenzialità, anche perché non tutti presentano lo stesso profilo.

Un punto cruciale è comunque quello degli aspetti comunicativi che entrano in gioco tra medico curante e paziente, in situazioni di questa complessità e gravità. Anche un medico non precedentemente formato o sensibilizzato su queste tematiche può comunque apprendere e sviluppare una propria capacità a gestire gli aspetti emozionali e a sostenere il proprio paziente nel percorso di consapevolezza e di necessità di mettere in atto alcuni cambiamenti, che condi-

zioneranno positivamente il recupero o il rischio di avverarsi o ripetersi di un evento.

Per una corretta gestione di una situazione complessa, come quella di un post-ictus o post-infarto miocardico acuto (post-IMA), è auspicabile quindi un'integrazione costante tra specialisti e Medici di Medicina Generale. È necessario che la consapevolezza delle problematiche psicologiche ed emozionali sia condivisa tra tutti gli attori. Ed è infine opportuno il coinvolgimento di competenze psichiatriche nei casi di maggior gravità, dal punto di vista depressivo, anche in considerazione del rischio potenziale di comportamenti autolesivi.

Le dimensioni del problema

Ictus, infarto del miocardio e depressione sono malattie frequenti, in termini di prevalenza e di incidenza. Sono inoltre patologie estremamente invalidanti, considerando la disabilità che determinano. Ictus e infarto sono anche tra le principali cause di morte in ogni parte

del mondo. L'insorgenza di una depressione in seguito a eventi cardio- o cerebrovascolari, infine, è una situazione piuttosto comune quanto sottostimata e tale da inficiare pesantemente il recupero funzionale delle persone che abbiano subito detti eventi.

Prevalenza e incidenza delle malattie cardio-cerebrovascolari

Si stima che in Italia nel 2000 si siano verificati 51.874 nuovi eventi coronarici negli uomini di età compresa fra 25 e 84 anni e 26.934 nelle donne di pari età. Il tasso di incidenza standardizzato è stato di 2,27 eventi ‰ nei maschi e di 0,98‰ nelle femmine. La prevalenza di infarto del miocardio per gli anni 1998-99 è pari all'1,5% negli uomini e allo 0,4% nelle donne. Nel 2000 in Italia il numero dei casi prevalenti di eventi coronarici maggiori è stato pari a 289.600 negli uomini di età 25-84 anni e a 77.928 nelle donne di pari età.

La prevalenza dell'ictus cerebrale in Italia è descritta intorno all'1,1% negli uomini e allo 0,8% nelle donne; aumenta in relazio-

ne all'età raggiungendo valori compresi tra 4,61 e 7,33% nei soggetti di età superiore a 65 anni¹⁻⁴.

Il tasso grezzo di incidenza in Italia varia da 1,79 a 2,92‰ all'anno. L'incidenza desunta dai dati di vari studi europei di popolazione risulta pari ad 8,72‰ nei soggetti di età compresa tra i 64 e gli 84 anni. Il dato aumenta progressivamente con l'età, raggiungendo il massimo negli ultraottantacinquenni⁵⁻⁷.

Ogni anno vi sarebbero, in Italia, circa 196.000 nuovi casi di ictus, di cui una minoranza (circa il 20%) decede nel primo mese successivo all'evento e circa il 30% sopravvive con esiti gravemente invalidanti⁸.

Mortalità nelle malattie cardio-cerebrovascolari

Già dalla fine degli anni '90 la cardiopatia ischemica e le malattie cerebrovascolari occupavano rispettivamente i primi due posti tra le diverse cause di mortalità a livello mondiale, mostrando un andamento epidemiologicamente progressivo e in costante aumento in ogni parte del mondo¹⁵⁻²⁰. Attualmente, le malattie cardio-cerebrovascolari sostengono circa la metà dei decessi nei paesi sviluppati e circa un quarto in quelli in via di sviluppo. Si stima che nel 2020 esse causeranno la

morte di oltre 25 milioni di persone sul nostro pianeta, consolidandosi al primo posto tra le cause di mortalità e disabilità⁹⁻¹⁴.

Anche in Italia la mortalità per malattie cardiovascolari occupa il primo posto (44% di tutte le morti). Tra queste, la quota maggiore è attribuibile ai disturbi circolatori dell'encefalo (nel 2001, 65.329 decessi, pari all'11,7% di tutti i decessi), seguiti dall'infarto del miocardio (34.478 morti, pari al 6,2% del totale)²¹.

Oltre a rimanere la principale causa di morte, le malattie cardiovascolari saliranno al primo posto, nel 2020, in termini di disabilità. Considerando infatti gli anni potenziali di vita perduti, cioè gli anni che ciascun deceduto avrebbe vissuto se fosse morto ad un'età pari a quella della sua speranza di vita, le malattie cardiovascolari in Italia tolgono ogni anno oltre 300.000 anni di vita agli infrassessantacinquenni. Inoltre, chi sopravvive ad una forma acuta di cardiopatia diventa spesso un malato cronico, con notevoli ripercussioni sulla sua qualità di vita e sui costi economici e sociali che la comunità deve sopportare ²².

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha riconosciuto con il progetto *Global Burden of Diseases* ²³ la necessità di valutare lo stato di salute delle popolazioni anche in termini di morbilità, oltre che di sopravvivenza in vita, e conseguentemente di valutare l'attuale e futuro impatto globale di malattie ed incidenti (*Burden of Disease*, BOD) in termini non solo di mortalità precoce, ma anche di ridotta qualità della

vita a seguito di una patologia invalidante. Nel BOD viene usata una misura complessa dell'impatto delle singole patologie denominata DALYs (*Disability Adjusted Life Years*), che è determinata dalla somma degli anni di vita vissuti con disabilità (*Years of Life lived with Disability*, YLDs) e degli anni persi per mortalità precoce (*Years of Life Lost*, YLLs) ^{15 24}.

La rilevanza dell'ictus e dell'infarto del miocardio come problema sanitario emerge prendendo in considerazione le stime di impatto valutate dall'OMS per l'anno 2002 e pubblicate nel *World Health Report 2004*. Secondo queste stime, l'ictus si colloca al sesto posto nel mondo, in termini di DALYs (3,3% sul totale), e al terzo nei paesi della Comunità Europea, ove è preceduto dalla cardiopatia ischemica (secondo posto CE, quinto al mondo con 3,9% dei DALYs totali) ²⁵. Anche in Italia tale graduatoria è rispettata: la cardiopatia ischemica è al secondo posto con il 6,6% del totale dei DALYs e le malattie cerebrovascolari al terzo con il 5,7% ²⁶.

Anche la depressione è un problema di grande rilievo per la salute pubblica, sia a causa della sua prevalenza, sia per le sue conseguenze in termini di disabilità. I tassi di prevalenza annuale riportati in letteratura oscillano infatti tra il 3 ed il 6%. I tassi di prevalenza *lifetime* sono difficili da stimare, a causa di problemi metodologici; tuttavia, alcuni studi ben condotti hanno indicato prevalenze *lifetime* fino al 32% nelle donne e al 17% negli uomini ²⁷. Quanto alla popolazione italiana, i dati del progetto ESEMeD-WMH riportano prevalenze ponderate di depressione maggiore del 10,1% (6,5% M, 13,4% F) *lifetime* e del 3,0% (1,7% M, 4,2% F) ad un anno ^{28 29}.

La depressione è considerata la malattia che in Europa provoca più disabilità e maggiore perdita di giornate di lavoro. Fin dal 1990 l'OMS l'ha riconosciuta come principale causa di BOD non fatale nel mondo ¹⁵. I dati più recenti mostrano che il disturbo depressivo continua ad essere la causa principale di disabilità (primo posto nella CE ed

in Italia, ove è responsabile del 6,8% del totale di DALYs; terzo al mondo con il 4,5% del totale) ^{25 26}.

La depressione è anche sottodiagnosticata e spesso non trattata o trattata in modo inappropriato. In uno studio di popolazione condotto negli USA è stato stimato che il 60% delle persone che soffrono di depressione maggiore non riceve alcuna forma di cura dai servizi sanitari e sociali ³⁰.

La prescrizione di farmaci antidepressivi è la più comune forma di trattamento della depressione. In uno studio condotto nel *setting* della Medicina Generale è stato stimato che il *coverage* degli antidepressivi (la proporzione di persone che ricevono una prescrizione di antidepressivi sul totale di coloro che potrebbero trarre beneficio da quel trattamento) era solo del 39,3% ³¹. Da questo e da altri studi appare chiaro che c'è bisogno di aumentare in modo estremamente significativo la proporzione dei pazienti con depressione che riceve attenzione e trattamento ^{32 33}.

Ictus e infarto
del miocardio:
il Burden
of Disease

Epidemiologia
e Burden
of Disease
della depressione

Frequenze elevate di depressione in pazienti con malattie cardiache sono state documentate sin dalla fine degli anni '60.

In tempi più recenti, una *review* descrive una frequenza di depressione maggiore in pazienti coronaropatici compresa tra il 17 e il 28%, con un'ulteriore percentuale decisamente superiore di sintomi depressivi sottosoglia³⁴. Altri importanti lavori riportano una frequenza di depressione maggiore severa, spesso ricorrente, riscontrabile fino al 25% dei casi di post-infarto, mentre sintomi sottosoglia o forme minori di depressione sono descritti tra il 27 e il 65% dei pazienti.

L'esordio di un episodio depressivo non sempre si verifica nei periodi immediatamente successivi all'episodio infartuale: è piuttosto un evento comune dopo la dimissione, specie nel primo anno dopo l'infarto. È stato stimato che circa un terzo dei pazienti sviluppi un episodio depressivo durante tale periodo³⁵⁻⁴⁸.

Anche dopo un episodio ictale i disturbi psichici sono complicazioni di frequente riscontro: si possono infatti osservare disturbi dell'umore, disturbi ansiosi, labilità emotiva, apatia e rari disturbi psicotici⁴⁹⁻⁵⁰. Un episodio depressivo che insorga entro 6-12 mesi dopo un ictus è un evento frequente e molto studiato, ma le informazioni disponibili non sono univoche, princi-

palmente a causa di rilevanti problematiche metodologiche dei numerosi studi sull'argomento (differenti criteri diagnostici, utilizzo di diverse scale di valutazione, criteri temporali o di inclusione differenti – in particolare, l'arruolamento o meno di pazienti afasici)⁵¹⁻⁵⁴.

La prevalenza media della depressione post-ictus è stimata intorno al 30-35%, ma con limiti compresi tra il 20 ed il 60%. Tale eterogeneità è da ricondurre essenzialmente a problematiche diagnostico/metodologiche, per cui la reale frequenza della depressione post-ictus è tuttora oggetto di discussione⁴⁹⁻⁵⁵⁻⁶¹.

La frequenza di depressione post-ictus è maggiore nei primi mesi dall'evento ictale e tende successivamente a ridursi, sia spontaneamente che per effetto di terapie farmacologiche. Essa può anche cronicizzare: a 6 mesi dall'ictus sintomi depressivi sono stati descritti nel 43% dei pazienti⁶², mentre a 36 mesi erano osservabili nel 18% dei casi. Altri lavori hanno segnalato che a 18 mesi dall'ictus un disturbo depressivo era presente nel 46% dei pazienti in cui una depressione era stata diagnosticata in fase acuta⁶³. La frequenza rimane elevata anche a maggiore distanza dall'evento acuto, dal 6 al 29% a 3 anni⁶⁴⁻⁶⁷, e del 19,2% a 7 anni di distanza⁶⁵.

Bibliografia

- 1 Il Progetto CUORE - Studi Longitudinali. Ital Heart J 2004;5(Suppl 3):94S-101S.
- 2 Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol 2003;2:43-53.
- 3 The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. Int J Epidemiol 1997;26:995-1002.
- 4 Di Carlo A, Baldereschi M, Gandolfo C, Candelise L, Ghetti A, Maggi S, et al., for the ILSA Working Group. Stroke in an Elderly Population. Incidence and Impact on Survival and Daily Function. The Italian Longitudinal Study on Aging. Cerebrovasc Dis 2003;16:141-50.
- 5 Di Carlo A, Launer LJ, Breteler MMB, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, et al. for the ILSA Working Group and the Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Frequency of stroke in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurology 2000;54(Suppl 5):28-33.
- 6 Di Carlo A, Inzitari D, Galati F, Baldereschi M, Giunta V, Grillo G, et al. A prospective community-based study of stroke in Southern Italy: the Vibo Valentia incidence of stroke study (VISS). Methodology, incidence and case fatality at 28 days, 3 and 12 months. Cerebrovasc Dis 2003;16:410-7.
- 7 Carolei A, Marini C, Di Napoli M, Di Gianfilippo G, Santalucia P, Baldassarre M, et al. High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994-1998). First year's results. Stroke 1997;28:2500-6.
- 8 SPREAD: Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. IV ed. Milano: Pubblicazioni Catel - Hyperphar Group 2005.
- 9 Gensini GF, Conti AA, Lippi D. L'evoluzione del contesto epidemiologico delle malattie cardiovascolari: un approccio critico storico. Ital Heart J 2002;3(Suppl 6):5S-8S.
- 10 Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Falte EL. Evidence based cardiology. Ed. italiana a cura di Mariani M, Gensini GF. Torino: Infomedica 1999.
- 11 Gaziano JM. General considerations of cardiovascular disease. In: Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000. p. 1-18.

- ¹² Howson CP, Reddy KS, Ryan TJ, Bale JR. *Control of cardiovascular disease in developing countries*. Washington, DC: National Academy Press 1998.
- ¹³ Gensini GF, Corradi F. *L'ipertensione in funzione dell'età*. Ital Heart J 2000;1(Suppl 2):23-31.
- ¹⁴ World Health Organization. *The World Health Report 1997*. Geneva: WHO 1997.
- ¹⁵ Murray CJ, Lopez AD, eds. *The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Global Burden of Disease and Injury series vol. 1*. Harvard: Harvard University Press 1996.
- ¹⁶ Schoenberg BS. *Clinical neuroepidemiology: contributions to understanding cerebrovascular disease*. In: Kennard C, ed. *Recent advances in clinical neurology*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987, p. 109-30.
- ¹⁷ Wolf PA. *The epidemiology of stroke syndromes*. Curr Opin Neurol Neurosurg 1989;2:42-6.
- ¹⁸ World Health Organization. *The World Health Report 1999*. Geneva: WHO 1999.
- ¹⁹ Murray CJL, Lopez AD. *Global mortality, disability and the contribution of risk factors. Global burden of the disease study*. Lancet 1997;349:1436-42.
- ²⁰ Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. *Stroke*. Lancet 2003;362:1211-24.
- ²¹ *Relazione sullo stato sanitario del paese 2003-2004*. http://www.ministerosalute.it/resources/static/publicazioni/Dinamica_demografica.pdf.
- ²² *Atlante italiano delle malattie cardiovascolari*. I ed. 2003. A cura del Gruppo di Ricerca dell'osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. http://www.italheartj.org/pdf_files/20030097.pdf.
- ²³ Mariotti S, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS. *Stima dell'impatto dell'ictus nel determinare mortalità e disabilità in Italia*. BEN - Notiziario ISS, vol. 18, n. 7. <http://www.epicentro.iss.it/ben/2005/luglio-agosto/1.htm>.
- ²⁴ Mariotti S, Simon G, Francescutti C. *Il Global Burden of Disease. Analisi di una metodologia per valutare lo stato di salute delle popolazioni*. Tendenze Nuove 2003;2:203-19.
- ²⁵ World Health Organization. *The World Health Record 2004*. <http://www.who.int/whr/2004/annex/en/index.html>.
- ²⁶ World Health Organization. *The European health report 2005*. http://www.who.dk/ehr2005/annex/20050810_1.
- ²⁷ Paykel ES, Brugha T, Fryers T. *Size and burden of depressive disorders in Europe*. Eur Neuropsychopharmacology 2005;15:411-23.
- ²⁸ Alonso J, Ferré M, Romera B, Villagut G, Angermeyer M, Bernert S, et al. *The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD/MHEDEA 2000) project: rationale and methods*. Int J Methods Psychiatr Re 2003;11:55-67.
- ²⁹ Alonso J, Angermeyer M, Bernert S, Buffaerts R, Brugha TS, Bryson H, *Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project*. Acta Psychiatr Scand Suppl 2004;420:21-7.
- ³⁰ Wang PS, Berglund P, Kessler RC. *Recent care of common mental disorders in the United States: prevalence and conformance with evidence-based recommendations*. J Gen Intern Med 2000;15:284-92.
- ³¹ Bellantuono C, Mazzi M, Tansella M, Rizzo R, Goldberg D. *The identification of depression and the coverage of antidepressant drug prescriptions in Italian general practice*. J Affect Disord 2002;72:53-9.
- ³² Balestrieri M, Bisoffi G, De Francesco M, Eridani B, Martucci M, Tansella M. *Six and twelve-month mental health outcome of medical and surgical patients admitted to general hospital*. Psychological Medicine 2000;30:359-67.
- ³³ Martucci M, Balestrieri M, Bisoffi G, Bonizzato P, Covre MG, Cunico L, et al. *Evaluating psychiatric morbidity in a general hospital. A two-phase epidemiological survey*. Psychol Med 1999;29:823-32.
- ³⁴ Rudish B, Nemeroff CB. *Epidemiology of coronary artery disease and depression*. Biol Psychiatry 2003;54:227-40.
- ³⁵ Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W, Pfisterer ME. *Coronary heart disease and depression*. Eur Heart J 2004;25:3-9.
- ³⁶ Januzzi JL Jr, Stern TA, Pasternak RC, De Sanctis RW. *The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease*. Arch Intern Med 2000;160:1913-21.
- ³⁷ Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, Blumenthal JA, Califf RM, Haney TL. *Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease*. Am J Cardiol 1996;78:613-7.
- ³⁸ Barefoot JC, Schroll M. *Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample*. Circulation 1996;93:1976-80.
- ³⁹ Carney RM, Freedland KE, Shelton YI, Weiss ES. *Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists*. Clin Cardiol 1997;20:196-200.
- ⁴⁰ Bliven BD, Green CP, Spertus JA. *Review of available instruments and methods for assessing quality of life in anti-anginal trials*. Drugs Aging 1998;13:311-20.
- ⁴¹ van den Brink RH, van Melle JP, Honig A, Schene AH, Crijns HJ, Lambert FP on behalf of the MINDIT Investigators. *Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT)*. Am Heart J 2002;144:219-25.
- ⁴² Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. *Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival*. JAMA 1993;270:1819-25.
- ⁴³ Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R. *The nature and course of depression following myocardial infarction*. Arch Intern Med 1989;149:1785-9.
- ⁴⁴ Forrester AW, Lipsey JR, Teitelbaum ML, DePaulo JR, Andrzejewski PL. *Depression following myocardial infarction*. Int J Psychiatry Med 1992;22:33-46.
- ⁴⁵ Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M. *Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences*. Psychosom Med 1996;58:99-110.
- ⁴⁶ Honig A, Lousberg R, Wojciechowski FL, Cheriex EC, Wellens HJ, van Praag HM. *Depressie na een eerste hartinfarct; overeenkomsten en verschillen met 'gewone' depressie*. Ned Tijdschr Geneesk 1997;141:196-9.
- ⁴⁷ Watkins LL, Schneiderman N, Blumenthal JA, Sheps DS, Catellier D, Taylor CB, et al., for the ENRICHED Investigators. *Cognitive and somatic symptoms of depression are associated with medical comorbidity in patients after acute myocardial infarction*. Am Heart J 2003;146:48-54.

- ⁴⁸ Lane D, Carroll D, Ring C, Beevers DG, Lip GY. *The prevalence and persistence of depression and anxiety following myocardial infarction*. Br J Health Psychol 2002;7:11-21.
- ⁴⁹ Chemerinski E, Robinson RG. *The neuropsychiatry of stroke*. Psychosomatics 2000;41:5-14.
- ⁵⁰ Angelelli P, Paolucci S, Bivona U, Piccardi L, Ciurli P, Cantagallo A. *Development of neuropsychiatric symptoms in post-stroke patients: a cross-sectional study*. Acta Psychiatr Scand 2004;110:55-63.
- ⁵¹ Whyte EM, Mulsant BH. *Post-stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment*. Biol Psychiatry 2002;52:253-64.
- ⁵² Aben I, Verhey F, Honig A, Lodder J, Lousberg R, Maes M. *Research into the specificity of depression after stroke: a review on an unresolved issue*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2001;25:671-9.
- ⁵³ Gainotti G, Azzoni A, Marra C. *Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression*. Br J Psychiatry 1999;175:163-7.
- ⁵⁴ Gordon WA, Hibbard MR. *Post-stroke depression: an examination of the literature*. Arch Phys Med Rehabil 1997;78:658-63.
- ⁵⁵ Gustafson Y, Nilsson I, Mattsson M, Astrom M, Bucht G. *Epidemiology and treatment of post-stroke depression*. Drugs Aging 1995;7:298-309.
- ⁵⁶ Robinson RG. *Post-stroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression*. Biol Psychiatry 2003;54:376-87.
- ⁵⁷ Provinciali L, Coccia M. *Post-stroke and vascular depression: a critical review*. Neurol Sci 2002;22:417-28.
- ⁵⁸ Turner-Stokes L, Hassan N. *Depression after stroke: a review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 1: Diagnosis, frequency and impact*. Clin Rehabil 2002;16:231-47.
- ⁵⁹ Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballese M, Grasso MG, Lubich S. *Post-stroke depression and its role in rehabilitation of inpatients*. Arch Phys Med Rehabil 1999;80:985-90.
- ⁶⁰ Angeleri F, Angeleri VA, Foschi N, Giaquinto S, Nolle G, Saginario A, et al. *Depression after stroke: an investigation through catamnesis*. J Clin Psychiatry 1997;58:261-5.
- ⁶¹ Toso V, Gandolfo C, Paolucci S, Provinciali L, Torta R, Grassivaro N on behalf of DESTRO Study Group. *Post-stroke depression: research methodology of a large multicentre observational study (DESTRO)*. Neurol Sci 2004;25:138-44.
- ⁶² Verdelho A, Henon H, Lebert F, Pasquier F, Leys D. *Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia: a three-year follow-up study*. Neurology 2004;62:905-11.
- ⁶³ Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M, Lonnqvist J, Kaste M. *Post-stroke depression: an 18-month follow-up*. Stroke 2003;34:138-43.
- ⁶⁴ Astrom M, Adolfsson R, Asplund K. *Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study*. Stroke 1993;24:976-82.
- ⁶⁵ Dam H. *Depression in stroke patients 7 years following stroke*. Acta Psychiatr Scand 2001;103:287-93.
- ⁶⁶ Goffredo C. *Il cuore del problema: come possono le emozioni provocare cardiopatie?* <http://www.academia-lancisiana.it/goffredo.htm>.
- ⁶⁷ Khan F. *Post-stroke depression*. Aust Fam Physician 2004;33:831-4.

Depressione e cardio-cerebrovasculopatie: causa o effetto?

La correlazione tra malattie vascolari del cuore e depressione è tuttora estremamente discussa. Se finora abbiamo affrontato il tema della depressione quale evento complicante un infarto, è anche vero che la patologia depressiva è stata lungamente studiata quale possibile fattore predisponente l'insorgenza di cardiopatie.

Ad oggi, vi sono evidenze crescenti del fatto che la depressione sia di per sé un fattore di rischio indipendente per eventi cardiaci, sia in pazienti esenti da cardiopatia, sia in pazienti che ne siano già affetti, in particolare modo nei post-infartuati.

In svariati studi prospettici di popolazione è stato infatti dimostrato che soggetti che presentavano sintomi depressivi avessero un rischio aumentato di coronaropatie, infarto del miocardio e morte per cause cardiache¹⁻⁶.

Fattori psicosociali quali elementi di personalità (come il profilo di tipo A), disturbi psichiatrici (come depressione o ansia), elementi legati al contesto sociale (come le caratteristiche lavorative e il supporto sociale) sono stati sovente messi in relazione con le cardiovasculopatie, sia per quanto riguarda l'effetto di detti fattori sull'incidenza di queste malattie, sia per l'impatto che essi determinano nelle stime di sopravvivenza tra i pazienti affetti da cardiovasculopatie. Depressione e cardiovasculopatia potrebbero inoltre avere un antecedente in comune (quali i supporti sociali o lo stress ambientale). Per questi motivi è estremamente difficile chiarire l'associazione causa-effetto di questi due parametri.

La nozione secondo cui chi soffre di una malattia psichiatrica come la depressione ha un maggiore rischio di sviluppare ische-

mia cardiaca resta pertanto controversa e spesso è spiegata intuitivamente, ipotizzando che persone con disturbi psichici abbiano generalmente altri fattori di rischio per lo sviluppo di coronaropatia⁷⁻⁹.

Ciononostante, studi che hanno adottato metodi rigorosi hanno dimostrato che la depressione può realmente essere considerata un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo e l'espressione della malattia cardiovascolare^{13 10-29}.

Una recente metanalisi³⁰ ha dimostrato come il rischio relativo di sviluppare una malattia cardiaca in pazienti con depressione fosse 1,64 (IC 95% 1,29-2,08; $p < 0,001$), suggerendo la depressione come un fattore di rischio indipendente nella progressione fisiopatologia della malattia cardiovascolare, più che semplicemente una risposta emozionale secondaria alla malattia cardiovascolare stessa.

I dati in proposito vanno valutati con cautela, anche se gli studi condotti con rigore metodologico dopo aggiustamento dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare dimostrano un rischio relativo di infarto del miocardio in pazienti depressi, al confronto con pazienti non depressi, variabile tra 1,5 (IC 95% 1,0-2,3) e 4,5 (IC 95% 1,7-12,4) e comunque presente non solo a fronte di una depressione maggiore, ma anche di sintomi depressivi minori e disforia^{23 15 19 31}.

Modificazioni indotte dalla depressione in termini di alterazioni biologiche e influenze sullo stile di vita sono un fattore di rischio indipendente anche per lo sviluppo di ictus. L'evento ictale inoltre è un fattore di rischio per lo sviluppo di depressione in comorbidità, attraverso un complesso modello biosociosociale³²⁻³⁴.

Bibliografia

- 1 Barefoot JC, Schroll M. *Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample.* *Circulation* 1996;93:1976-80.
- 2 van den Brink RH, van Melle JP, Honig A, Schene AH, Crijns HJ, Lambert FP on behalf of the MINDIT Investigators. *Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial INfarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT).* *Am Heart J* 2002;144:219-25.
- 3 Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, et al. *Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults.* *Epidemiology* 1993;4:285-94.
- 4 Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moerschberger ML. *Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study.* *Arch Intern Med* 2000;160:1261-8.
- 5 Penninx BWJH, Beekman ATF, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, et al. *Depression and cardiac morbidity: results from a community-based longitudinal study.* *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:221-7.
- 6 Hemingway H, Kuper H, Marmot M. *Fattori psicosociali nella prevenzione primaria e secondaria della malattia coronarica: un'aggiornata review sistematica di studi di coorte prospettici.* In: *Evidence Based Cardiology.* 2ª ed. BMJ Books Ed. 2005, p. 129-153.
- 7 Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. *Hurst - Il cuore.* 11ª ed. Milano: McGraw Hill 2005.
- 8 Hayward C. *Psychiatric illness and cardiovascular disease risk.* *Epidemiol Rev* 1995;17:129-38.
- 9 Stein PK, Canev RM, Freedland KE, et al. *Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary artery disease.* *J Psychosom Res* 2000;48:493-500.
- 10 Kamphuis MH, Kalmijn S, Tjihuis MA, Geerlings MI, Giampaoli S, Nissinen A, et al. *Depressive symptoms as risk factor of cardiovascular mortality in older European men: the Finland, Italy and Netherlands Elderly (FINE) study.* *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:199-206.
- 11 Ostfeld AM, Lebovits BZ, Shekelle RB, Paul O. *A prospective study of the relationship between personality and coronary heart disease.* *J Chronic Dis* 1964;17:265-76.
- 12 Brozek J, Keyes A, Blackburn H. *Personality differences between potential coronary and non coronary subjects.* *Ann NY Acad Sci* 1966;134:1057-64.
- 13 Goldberg EL, Comstock GW, Hofjstra RK. *Depressed mood and subsequent physical illness.* *Am J Psychiatry* 1979;136:530-4.
- 14 Murphy JM, Monson RR, Olivier DC, Sobol AM, Leighton AH. *Affective disorders and mortality.* *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:473-80.
- 15 Aromaa A, Raitasalo R, Reunanen A, Impivaara O, Heliövaara M, Knekt P, et al. *Depression and cardiovascular diseases.* *Acta Psychiatr Scand* 1994;377:77-82.
- 16 Vogt T, Pope C, Mullooly J, Hollis J. *Mental health status as a predictor of morbidity and mortality: a 15-year follow-up of members of a health maintenance organization.* *Am J Public Health* 1994;84:227-31.
- 17 Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. *Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults.* *Psychosom Med* 1995;57:427-35.
- 18 Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, Cohen RD, Pukkala E, Tuomilehto J, et al. *Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer.* *Psychosom Med* 1996;58:113-21.
- 19 Pratt LA, Ford DE, Crum RM, Armenian Hk, Gallo JJ, Eaton WW. *Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction: prospective data from the Baltimore ECA follow-up.* *Circulation* 1996;94:3123-9.
- 20 Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K, Chang CJ, Davis BR, Grimm R, et al. *Change in depression as a precursor of cardiovascular events.* *Arch Intern Med* 1996;156:553-61.
- 21 Callahan CM, Wolinsky FD, Stump TE, Nienaber NA, Huy SL, Tierney WM. *Mortality, symptoms, and functional impairment in late-life depression.* *J Gen Intern Med* 1998;13:746-52.
- 22 Mendes de Leon CF, Krurnholz HM, Seeman TS, Vaccarino V, Williams CS, Kasl SV, et al. *Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women: New Haven EPESI, 1982-1991.* *Arch Intern Med* 1998;158:2341-8.
- 23 Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. *Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the Precursors Study.* *Arch Intern Med* 1998;158:1422-6.
- 24 Schwartz SW, Comoni-Huntley J, Cole SR, Hays JC, Blazer DG, Schocken DD. *Are sleep complaints an independent risk factor for myocardial infarction?* *AEP* 1998;8:384-92.
- 25 Sesso H, Kawachi I, Vokonas PS, Sparrow D. *Depression and the risk of coronary heart disease in the Normative Aging Study.* *Am J Cardiol* 1998;82:851-6.
- 26 Whooley MA, Browner WS. *Association between depressive symptoms and mortality in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group.* *Arch Intern Med* 1998;158:2129-35.
- 27 Ariyo AA. *Depression and coronary mortality in the elderly.* *Circulation* 2000;102:1773-9.
- 28 Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. *Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey.* *Arch Intern Med* 2000;160:1261-9.
- 29 Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, et al. *Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study.* *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:221-7.
- 30 Rugulies R. *Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis.* *Am J Prev Med* 2002;23:51-61.
- 31 Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, Blumenthal JA, Califf RM, Hanev TL. *Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease.* *Am J Cardiol* 1996;78:613-7.
- 32 Yamanaka G, Otsuka K, Hotta N, Murakami S, Kubo Y, Matsuoka O, et al. *Depressive mood is independently related to stroke and cardiovascular events in a community.* *Biomed Pharmacother* 2005;59(Suppl 1):S31-9.
- 33 Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Pilipenko PI. *A study of the risk factors of stroke development in the framework of WHO program "MONICA-psycho-social".* *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 2005;(Suppl 13):36-41.
- 34 Williams LS. *Depression and stroke: cause or consequence?* *Semin Neurol* 2005;25:396-409.

Ipotesi fisiopatologiche delle correlazioni tra depressione, infarto miocardico acuto e ictus

Alcuni *markers* biologici e alcune modificazioni fisiopatologiche in corso di depressione possono contribuire alla vulnerabilità per le malattie cardiocerebrovascolari.

In diversi pazienti con depressione è presente un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene¹⁻², come evidenziato dalla mancata soppressione del test al desametasone. L'aumento di corticosteroidi induce alterazioni del profilo glucidico e lipidico, ipertensione, danni all'endotelio, all'intima e può indurre infine arteriosclerosi³⁻⁵.

Benché a livello centrale vi sia una deplezione di noradrenalina e serotonina, a livello plasmatico – in special modo nei pazienti con melancolia – vi è un incremento di tali sostanze⁶⁻¹³.

I pazienti con melancolia dimostrano un'esagerata risposta della frequenza cardiaca all'ortostatismo, maggiore rispetto ai pazienti depressi senza melancolia e ai non depressi^{6,14}. L'aumento dell'attività del sistema nervoso autonomo nei pazienti depressi correla con la ridotta variabilità della frequenza cardiaca (*Heart Rate Variability*, HRV)¹⁴ cui consegue un aumento del rischio relativo di morte cardiaca improvvisa dopo IMA¹⁵⁻¹⁸.

I pazienti post-infartuati presentavano 10 o più extrasistoli ventricolari all'ora e un rischio più elevato di morte cardiaca improvvisa¹⁸, suggerendo un'associazione tra depressione maggiore ed extrasistole ventricolari. Tale associazione non è stata dimostrata per altre forme di aritmia²⁰.

Nei pazienti depressi senza altra comorbidità medica vi è un marcato cambiamento del *preload* e dell'*afterload* del ventricolo sinistro, della pressione, delle resistenze periferiche, della microcircolazione^{19,20}.

Le piastrine giocano un ruolo importante nell'omeostasi, nella trombosi, nello sviluppo di arteriosclerosi e nelle sindromi coronariche acute²¹.

I pazienti depressi senza comorbidità medica dimostrano rispetto ai controlli normali un'aumentata attivazione piastrinica di base²²: tale aumento è confermato anche per i pazienti con IMA e depressione in comorbidità²³. La secrezione piastrinica di 5-HT induce l'aggregazione e la vasocostrizione coronarica attraverso la mediazione del recettore 5-HT-2²⁴.

I pazienti depressi presentano un livello maggiore di densità di recettori 5-HT-2 sulle piastrine ed una riduzione del trasportatore della 5-HT²⁵⁻²⁹: in tal modo la 5-HT non verrebbe internalizzata e sarebbe disponibile al legame con i 5-HT-2.

Recentemente è stata descritta l'associazione tra il genotipo LL del SLC6A4 polimorfismo per il trasportatore della serotonina che porta ad un aumento dell'*uptake* piastrinico e un maggior rischio di infarto rispetto agli altri genotipi³⁰.

Anche le citochine sembrano giocare un ruolo nell'associazione tra depressione e arteriosclerosi. L'IL-6 ed il fibrinogeno sono aumentati in molti pazienti affetti da depressione dopo l'induzione con un trauma o un'emorragia³¹⁻³⁸, tuttavia occorrono ulteriori studi per dimostrare tale associazione. Circa la fisiopatologia della depressione post-stroke è aperto un dibattito tra i fautori del modello neuroanatomico e gli autori che supportano il modello psicosociale³⁹.

Secondo alcuni autori, la depressione post-stroke è una condizione ad eziologia multifattoriale maggiormente legata a fattori psi-

cologici e biologici rispetto alla sede della lesione ictale⁴⁰⁻⁴³.

Il sesso femminile^{44 45}, precedenti anamnestici di depressione^{46 51}, precedenti ictus⁵¹, problematiche familiari e sociali⁵¹, la scolarità elevata^{48 49}, la giovane età, e soprattutto l'entità della disabilità⁴⁷, sono predittori dell'insorgenza precoce di depressione entro il primo anno⁴⁸.

Secondo altri, l'insorgenza della depressione post-ictus potrebbe essere correlata con l'estensione a specifiche aree colpite, ma i risultati appaiono controversi e non sembrano spiegare del tutto il fenomeno^{49 50}.

Le aree individuate sarebbero il lobo frontale sinistro, la corteccia frontale bilaterale, l'emisfero destro, le aree sinistre anteriori, le aree destre posteriori, lesioni anterosinistri e i gangli della base.

Lesioni in queste sedi altererebbero le vie corticali noradrenergiche e impedirebbero l'*up-regulation* dei recettori della serotonina⁵¹.

Alcuni autori sostengono che la depressione ad insorgenza precoce dopo un ictus correla con lesioni del lobo frontale sinistro, mentre la depressione insorta entro i primi 2 anni dall'evento cerebrovascolare correla con una collocazione posteriore destra⁵².

Un modello biopsicosociale complesso è stato recentemente elaborato nel tentativo di spiegare la relazione tra stroke e depressione post-ictus: la sede della lesione sarebbe connessa con la sintomatologia depressiva nell'immediato periodo, mentre nel periodo post-acute parrebbero influire maggiormente fattori psicologici e cambiamenti sociali⁵³.

Bibliografia

- Risch SC, Lewine RJ, Kalin NH, Jewart RD, Risby ED, Caudle JM, et al. *Limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and ventricular-to-brain ratio studies in affective illness and schizophrenia*. *Neuropsychopharmacology* 1992;6:95-100.
- Raadsheer FC, van Heerikhuizen JJ, Lucassen PJ, Hoogendijk WJG, Tilders FJH, Swaab DF. *Cortico-tropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression*. *Am J Psychiatry* 1995;152:1372-6.
- Bjorkerud S, ed. *Effect of adrenocortical hormones on the integrity of rat aortic endothelium*. Berlin: Springer-Verlag 1973.
- Valigorsky JM. *Metaplastic transformation of aortic smooth muscle cells in cortisone-induced dissecting aneurysms in hamsters*. *Fed Proc* 1969;28:802.
- Troxler RG, Sprague EA, Albanese RA, Fuchs R, Thompson AJ. *The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography*. *Atherosclerosis* 1977;26:151-62.
- Roy A, Guthrie S, Pickar D, Linnoila M. *Plasma NE responses to cold challenge in depressed patients and normal controls*. *Psychiatry Res* 1987;21:161-8.
- Golden RN, Markey SP, Risby ED, Rudorfer MV, Cowdry RW, Potter WZ. *Antidepressants reduce whole-body norepinephrine turnover while enhancing 6-hydroxymelatonin output*. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:150-4.
- Linnoila M, Guthrie S, Lane EA, Karoum F, Rudorfer M, Potter WZ. *Clinical studies on NE metabolism: how to interpret the numbers*. *Psychiatry Res* 1986;17:229-39.
- Anfossi G, Trovati M. *Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance*. *Eur J Clin Invest* 1996;26:353-70.
- Gerritsen ME. *Physiological and pathophysiological roles of eicosanoids in the microcirculation*. *Cardiovasc Res* 1996;32:720-32.
- Goldstein DS. *Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review*. *Hypertension* 1983;5:86-99.
- Lund-Johansen P. *Hemodynamic alterations in early essential hypertension: recent advances*. In: Gross F, ed. *Mild hypertension: recent advances*. New York: Raven Press 1983.
- Lechin F, van der Dijs B, Orozco B, Lechin ME, Acosta E, Lechin AE, et al. *Plasma neurotransmitters, blood pressure and heart rate during supine-resting, orthostasis and moderate exercise conditions in major depressed patients*. *Biol Psychiatry* 1995;38:166-73.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC, Cryer PE, Skala JA, Lynch T, et al. *Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease*. *Biol Psychiatry* 1999;45:458-63.
- Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. *Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 1988;61:208-15.
- LaRovere MT, Specchia G, Mortana A, Schwartz PJ. *Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: a prospective study*. *Circulation* 1988;78:816-24.
- Cripps TR, Malik M, Farrell TG, Camm AJ. *Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method*. *Br Heart J* 1991;65:14-9.
- Frasure-Smith, Lesperance F, Talajic M. *Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction*. *Circulation* 1995;91:999-1005.
- Ma Ying, Li Hui-chun, Zheng Lei-lei, Yu Hualiang. *Hemodynamic changes in depressive patients*. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B* 2006;7:133-7.
- Matthews SC, Nelesen RA, Dimsdale JE. *Depressive symptoms are associated with increased systemic vascular resistance to stress*. *Psychosom Med* 2005;67:509-13.

- 21 Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine*. N Engl J Med 1995;332:1553-9.
- 22 Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, et al. *Exaggerated platelet reactivity in major depression*. Am J Psychiatry 1996;153:1313-7.
- 23 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.
- 24 Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. *Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease*. Biol Psychiatry 1997;42:290-5.
- 25 Biegon A, Essar N, Israeli M, Elizur A, Bruch S, Bar-Nathan AA. *Serotonin 5-HT₂ receptor binding on blood platelets as a state dependent marker in major affective disorder*. Psychopharmacology (Berl) 1990;102:73-5.
- 26 Pandey GN, Pandey SC, Janicak PG, Marks RC, Davis JM. *Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide*. Biol Psychiatry 1990;28:215-22.
- 27 France RD, Urban B, Krishnan KR, Bissett G, Banki CM, Nemeroff C, et al. *CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in chronic pain patients with and without major depression*. Biol Psychiatry 1988;23:86-8.
- 28 Nemeroff CB, Knight DL, Franks J, Craighead WE, Krishnan KR. *Further studies on platelet serotonin transporter binding in depression*. Am J Psychiatry 1994;151:1623-5.
- 29 Cerrito F, Lazzaro MP, Gaudio E, Arminio P, Aloisi G. *5HT₂-receptors and serotonin release: their role in human platelet aggregation*. Life Sci 1993;53:209-15.
- 30 Fumeron F, Betoulle D, Nicaud V, Evans A, Kee F, Ruidavets JB, et al. *Serotonin transporter gene polymorphism and myocardial infarction: Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde (EC-TIM)*. Circulation 2002;105:2943-5.
- 31 Yang S, Zheng R, Hu S, Ma Y, Choudhry MA, Messina JL, et al. *Mechanism of cardiac depression after trauma-hemorrhage: increased cardiomyocyte IL-6 and effect of sex steroids on IL-6 regulation and cardiac function*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H2183-91.
- 32 Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Denysnyder R, Cooremans W, et al. *Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: Modulation by psychotropic drugs*. Psychiatry Res 1996;66:1-11.
- 33 Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S, et al. *Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings*. Am J Psychiatry 2001;158:1252-7.
- 34 Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. *Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease*. Am J Cardiol 2002;90:1279-83.
- 35 Gummick JF, Pearce BD, Miller AH. *The impact of depression on the immune system and immune-related disorders*. In: Thakore JH, ed. *Physical consequences of depression*. Cambridge: Wrightson 2001, p. 153-80.
- 36 Wirz PH, von Kanel R, Fischer JE. *Glucocorticoid sensitivity of monocyte interleukin-6 production is reduced in vitally exhausted men*. Paper presented at the Annual Scientific Meeting of the American Psychosomatic Society, Phoenix, Arizona 2003, A-11.
- 37 Everson SA, Kaplan GA. *Hopelessness is a determinant of fibrinogen levels in middle-aged men*. Am J Epidemiol 2001;153:S66.
- 38 Castilla-Puentes R, Zhang Y, Bromberger JT, Perel JM, Matthews KA. *Depressed women have elevated coagulation factors in midlife*. Paper presented at the Annual Scientific Meeting of the American Psychosomatic Society, Phoenix, Arizona 2003;A-23.
- 39 Gainotti G, Marra C. *Determinants and consequences of post-stroke depression*. Curr Opin Neurol 2002;15:85-9.
- 40 Gainotti G, Azzoni A, Marra C. *Frequency, phenomenology, and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression*. Br J Psychiatry 1999;175:163-7.
- 41 Andersen G, Vestergaard K, Ingemann-Nielsen M, Lauritzen L. *Risk factors for post-stroke depression*. Acta Psychiatr Scand 1995;92:193-8.
- 42 Singh A, Black SE, Herrmann N, Leibovitch FS, Ebert PL, Lawrence J, Szalai JP. *Functional and neuroanatomic correlations in post-stroke depression: the Sunnybrook Stroke Study*. Stroke 2000;31:637-44.
- 43 Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballese M, Grasso MG, Lubich S. *Post-stroke depression and its role in rehabilitation of inpatients*. Arch Phys Med Rehabil 1999;80:985-90.
- 44 Herrmann N, Black SE, Lawrence J, Szekely C, Szalai JP. *The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome*. Stroke 1998;29:618-24.
- 45 Andersen G, Vestergaard K, Ingemann-Nielsen M, Lauritzen L. *Risk factors for post-stroke depression*. Acta Psychiatr scand 1995;92:193-8.
- 46 Ng KC, Chan KL, Straughan PT. *A study of post-stroke depression in a rehabilitative center*. Acta Psychiatr Scand 1995;92:75-9.
- 47 Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M, Lonnqvist J, Kaste M. *Post-stroke depression: an 18-month follow-up*. Stroke 2003;34:138-43.
- 48 Carota A, Berney S, Aybek G, Iaria F, Staub F, Ghika-Schmid L, et al. *A prospective study of predictors of post-stroke depression*. Neurology 2005;64:428-33.
- 49 Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, et al. *Depression after stroke and lesion location: a systematic review*. Lancet 2000;356:122-6.
- 50 Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. *Lesion location and post-stroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature*. Stroke 2004;35:794-802.
- 51 Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR. *Mood changes in stroke patients: relationship to lesion location*. Compr Psychiatry 1983;24:555-66.
- 52 Shimoda K, Robinson RG. *The relationship between post-stroke depression and lesion location in long-term follow-up*. Biol Psychiatry 1999;45:187-92.
- 53 Mast BT, Vedrody S. *Post-stroke depression: a biopsychosocial approach*. Curr Psychiatry Rep 2006;8:25-33.

Depressione post-cardio-cerebrovasculopatie: le variabili *quoad vitam* e *quoad valetudinem*

Ictus e infarto del miocardio sono di per sé patologie potenzialmente molto invalidanti: lo sono molto di più quando la persona che ne sia colpita sviluppi anche una forma depressiva. Vi sono infatti evidenze crescenti del fatto che la depressione aggravi la prognosi nei pazienti infartuati, aumentando il rischio relativo di eventi gravi – principalmente di morte per cause cardiache – da 2,5 fino a 8 volte rispetto ai pazienti che non sviluppano depressione post-infartuale. La depressione è inoltre associata a un aumentato rischio di eventi aritmici (da 2 a 4 volte), di angina pectoris e di una più infrequente ripresa della propria attività lavorativa ed è un fattore di rischio per eventi cardiovascolari futuri e morte¹⁻¹⁸.

È stato inoltre dimostrato come la mortalità sia direttamente proporzionale alla gravità della depressione e che questa abbia un impatto sulla sopravvivenza importante quanto la disfunzione ventricolare sinistra o il diabete^{7 19}.

La presenza di depressione è in grado di influenzare negativamente la prognosi clinica anche nel post-ictus, in quanto incrementa le complicanze, interferisce con la riabilitazione, si associa alla disabilità e ad una peggiore qualità di vita.

La depressione post-ictus è associata con un significativo aumento di mortalità sia a breve (12-24 mesi) che a lunga distanza (10 anni) dall'evento acuto²⁰⁻²¹. È stato calcolato che i pazienti con depressione post-ictus hanno un rischio di morte a dieci anni 3,4 volte maggiore rispetto ai pazienti non depressi (OR 3,4; IC 95 1,4-8,4)²²⁻²⁴.

Solo una piccola parte di questi decessi è imputabile ad eventi suicidari²⁵⁻²⁶.

Anche se il ruolo prognostico sfavorevole della depressione post-ictus sullo stato funzionale del paziente sembra chiaro²⁷, è però necessario valutare i dati disponibili con qualche cautela, in quanto nei vari studi i pazienti con depressione sono considerati omogenei, o differenziati solo per le caratteristiche cliniche della depressione, ed è generalmente trascurato il ruolo di un eventuale trattamento psicofarmacologico. Infatti nella maggior parte degli studi solo una minoranza dei pazienti affetti da depressione post-ictus è stata trattata con antidepressivi, e nei risultati non c'è generalmente nessuna differenziazione tra pazienti trattati e non trattati.

Vari studi hanno comunque documentato una stretta correlazione tra gravità della depressione e grado di compromissione²⁸⁻³⁵.

La depressione post-ictus è in grado di influenzare la prognosi funzionale anche a rilevante distanza di tempo dall'evento acuto^{30 36-37} e di aumentare da 2 a 3 volte il rischio di dipendenza nelle scale di valutazione ADL³⁸.

La depressione rappresenta il fattore sfavorevole più rilevante sulla qualità della vita dei pazienti con postumi cronici di ictus³⁹⁻⁴¹ e può condizionare pesantemente la sicurezza quotidiana dei pazienti e dei loro familiari, anche per un più alto rischio di cadute⁴²⁻⁴⁴.

- 1 Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W, Pfisterer ME. *Coronary heart disease and depression*. Eur Heart J 2004;25:3-9.
- 2 Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. *Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival*. JAMA 1993;270:1819-25.
- 3 Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. *The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression?* Health Psychol 1995;14:388-98.
- 4 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.
- 5 Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, et al. *Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction*. Circulation 2000;101:1919-24.
- 6 Lesperance F, Frasure-Smith N, Juneau M, Theroux P. *Depression and 1-year prognosis in unstable angina*. Arch Intern Med 2000;160:1354-60.
- 7 Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. *Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction*. Circulation 2002;105:1049-53.
- 8 Pignay-Demaria V, Lesperance F, Demaria RG, Frasure-Smith N, Perrault LP. *Depression and anxiety and outcomes of coronary artery bypass surgery*. Ann Thorac Surg 2003;75:314-21.
- 9 Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert TC, Brutsaert DL. *Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease*. Lancet 1996;347:417-21.
- 10 Denollet J, Brutsaert DL. *Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction*. Circulation 1998;97:167-73.
- 11 Welin C, Lappas G, Wilhelmsen L. *Independent importance of psychosocial factors for prognosis after myocardial infarction*. J Intern Med 2000;247:629-39.
- 12 van den Brink RH, van Melle JP, Honig A, Scheine AH, Crijns HJ, Lambert FP, et al. *Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT)*. Am Heart J 2002;144:219-25.
- 13 Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL, Tierney C, Hallstrom A, Ewart C, et al. *Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS)*. Am J Cardiol 1990;66:59-62.
- 14 Ladwig KH, Kieser M, Konig J, Breithardt G, Borggrefe M. *Affective disorders and survival after acute myocardial infarction. Results from the post-infarction late potential study*. Eur Heart J 1991;12:959-64.
- 15 Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. *Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction*. Circulation 1995;91:999-1005.
- 16 Denollet J, Sys SU, Brutsaert DL. *Personality and mortality after myocardial infarction*. Psychosom Med 1995;57:582-91.
- 17 Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, et al. *The nature and course of depression following myocardial infarction*. Arch Intern Med 1989;149:1785-9.
- 18 Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, et al. *Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary artery disease*. J Psychosom Res 2000;48:493-500.
- 19 Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, et al. *Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 2001;88:337-41.
- 20 Morris PL, Shields RB, Hopwood MJ, Robinson RG, Raphael B. *Are there two depressive syndromes after stroke?* J Nerv Ment Dis 1994;182:230-4.
- 21 House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. *Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month*. Stroke 2001;32:696-701.
- 22 Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR. *Association of depression with 10-year post-stroke mortality*. Am J Psychiatry 1993;150:124-9.
- 23 Gump BB, Matthews KA, Eberly LE, Chang YF; MRFIT Research Group. *Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. Stroke 2005;36:98-102.
- 24 Bozikas VP, Gold G, Kovari E, Herrmann F, Karavatos A, Giannakopoulos P, et al. *Pathological correlates of post-stroke depression in elderly patients*. Am J Geriatr Psychiatry 2005;13:166-9.
- 25 Stenager EN, Madsen C, Stenager E, Boldsen J. *Suicide in patients with stroke: epidemiological study*. BMJ 1998;316:1206.
- 26 Williams LS, Ghose SS, Swindle RW. *Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke*. Am J Psychiatry 2004;161:1090-5.
- 27 Flick CL. *Stroke rehabilitation. 4. Stroke outcome and psychosocial consequences*. Arch Phys Med Rehabil 1999;80:S21-6.
- 28 Ng KC, Chan KL, Straughan PT. *A study of post-stroke depression in a rehabilitative center*. Acta Psychiatr Scand 1995;92:75-9.
- 29 Schwartz JA, Speed NM, Brunberg JA, Brewer TL, Brown M, Greden JF. *Depression in stroke rehabilitation*. Biol Psychiatry 1993;33:694-9.
- 30 Herrmann N, Black SE, Lawrence J, Szekely C, Szalai JP. *The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome*. Stroke 1998;29:618-24.
- 31 Ramasubbu R, Robinson RG, Flint AJ, Kosier T, Price TR. *Functional impairment associated with acute post-stroke depression: the Stroke Data Bank Study*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998;10:26-33.
- 32 Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR. *The impact of post-stroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up*. Arch Neurol 1990;47:785-9.
- 33 Singh A, Black SE, Herrmann N, Leibovitch FS, Ebert PL, Lawrence J, et al. *Functional and neuroanatomic correlations in post-stroke depression: the Sunnybrook Stroke Study*. Stroke 2000;31:637-44.
- 34 Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, et al. *Post-stroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits*. Stroke 1999;30:1875-80.
- 35 Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. *Post-stroke depression and functional recovery in a population-based stroke register. The Finnstroke Study*. Eur J Neurol 1999;6:309-12.

- ³⁶ Morris PL, Raphael B, Robinson RG. *Clinical depression is associated with impaired recovery from stroke*. Med J Aust 1992;157:239-42.
- ³⁷ Pohjasvaara T, Vataja R, Leppavuori A, Kaste M, Kim P, Warren S, et al. *Quality of life of stroke survivors*. Qual Life Res 1999;8:293-301.
- ³⁸ Pohjasvaara T, Leppavuori A, Siira I, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. *Frequency and clinical determinants of post-stroke depression*. Stroke 1998;29:2311-7.
- ³⁹ Kim P, Warren S, Madill H, Hadley M. *Quality of life of stroke survivors*. Qual Life Res 1999;8:293-301.
- ⁴⁰ King RB. *Quality of life after stroke*. Stroke 1996;27:1467-72.
- ⁴¹ Sturm JW, Donnan GA, Dewey HM, Macdonell RA, Gilligan AK, Srikanth V, et al. *Quality of life after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS)*. Stroke 2004;35:2340-5.
- ⁴² King RB, Shade-Zeldow Y, Carlson CE, Feldman JL, Philip M. *Adaptation to stroke: a longitudinal study of depressive symptoms, physical health, and coping process*. Top Stroke Rehabil 2002;9:46-66.
- ⁴³ Jaracz K, Kozubski W. *Quality of life in stroke patients*. Acta Neurol Scand 2003;107:324-9.
- ⁴⁴ Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. *Higher incidence of falls in long-term stroke survivors than in population controls: depressive symptoms predict falls after stroke*. Stroke 2002;33:542-7.

Il vissuto di chi ci passa attraverso

Essere colpiti al cuore è essere colpiti nel centro del corpo, nel luogo dove noi comunemente immaginiamo risiedere il nucleo della nostra persona, della nostra emotività, della nostra funzione vitale, che costantemente percepiamo attraverso le pulsazioni ritmiche.

Essere colpiti al cervello è essere colpiti nel centro del pensiero, della consapevolezza, della nostra autonomia, capacità motivazionale e del movimento immaginativo e fisico.

Queste consapevolezza sono presenti in noi in maniera silente, ma è proprio quando veniamo colpiti che improvvisamente realizziamo l'importanza di queste funzioni e la valenza che hanno per noi.

A questo si unisce il fatto che l'infarto e l'ictus arrivano all'improvviso. "Stroke" dall'inglese è "colpo"; "Gli è preso un colpo", si dice nel linguaggio comune. Arrivano all'improvviso quasi sempre senza preavvertimento attraverso sintomi prodromici; arrivano e colpiscono uno dei 2 centri più importanti di ogni essere vivente: cuore e cervello. E mettono repentinamente in contatto con la morte, la fragilità, la finitezza, l'essere indifesi. Sì, perché il colpo arriva da dentro. Il colpo è la prima esperienza che colpisce chi ha un infarto o un ictus e sopravvive. Se la prognosi non è del tutto infausta, dopo il primo contatto con la fragilità, una persona deve poi fare i conti con la disabilità che ne deriva, lo stravolgimento della vita quotidiana, la dipendenza da altre persone. Il modo in cui una persona si percepisce necessariamente cambia.

A questo evento vi sono diverse reazioni

e fasi di adattamento: c'è chi reagisce lottando contro la malattia in maniera decisa e costante, chi non accetta e nega il problema non seguendo adeguatamente il programma terapeutico proposto o rifiutandosi di cambiare lo stile di vita, chi invece assume un comportamento più regressivo abbandonandosi alla depressione e al senso di sconfitta, chi manifesta rabbia intensa nei confronti della malattia, dei familiari, del personale. Infine la persona può andare verso l'accettazione ed esperire una sorta di sollievo.

Accanto a queste considerazioni si deve tenere in conto anche l'età e la fase della vita del paziente. L'infarto colpisce molto spesso soggetti in piena attività produttiva e le ripercussioni fisiche e psicologiche coinvolgono fortemente anche l'ambiente familiare e di lavoro. Mentre più comunemente l'ictus colpisce persone in età più avanzata, che spesso hanno già abbandonato la fase della vita produttiva. In questa fase la fragilità dell'individuo aumenta e la flessibilità e la possibilità di mobilitare risorse, sia interne che esterne, generalmente si riduce. La patologia cardiocerebrovascolare grave può costituire una minaccia per la stabilità relazionale, emotiva, economica e sociale della coppia e della famiglia. Anche le reazioni dei famigliari possono influire in maniera negativa con modalità di aggressività e rifiuto, regressione con chiusura del nucleo familiare, iperprotezione con conseguente accentuazione della dipendenza del paziente, silenzio emozionale e mancata comunicazione dei propri vissuti. In altri casi invece possono essere un elemento di supporto quan-

do vi siano delle reazioni costruttive che portano facilitazione della riconquista dell'autonomia e dell'indipendenza.

Questi sono solo alcuni semplici esempi dei

più comuni modi di reagire, ed il medico che imposta la cura dovrebbe tenere in conto questi fattori per avvicinarsi al malato nella maniera più adeguata.

Bibliografia

- ¹ Altieri T. *Il Cuore. Le Coronarie, l'infarto, l'ischemia, le cure*. Newton Compton Editori 1997.
- ² Kubler Ross E. *Sulla morte ed il morire*. Edizioni Red 1974.
- ³ Lorenzi P. *Stili somatici di esistenza e possibili evoluzioni cliniche*. Riv Sper Freniatr 1995;6:1223-35.
- ⁴ Lorenzi P. *Il rapporto medico-paziente nelle patologie del vissuto corporeo*. Med Psisom 1996;41.
- ⁵ Thompson DR, Meddis R. *A prospective evaluation of in-hospital counselling for first-time myocardial infarction men*. Psychosom Res 1990;34:237-48.
- ⁶ Trabucco G. *Un Modello Integrato d'intervento psicologico in ospedale generale per migliorare la qualità, l'efficienza e l'umanizzazione dell'assistenza, 2000*. <http://www.sipsot.it/qualita/Trabucco.html>.
- ⁷ Trabucco G. *Venti anni di "Psicologia Clinica Ospedaliera"*, 1999. <http://www.sipsot.it/ricerca/ventanni.html>.

Come, quando e perché il medico deve sospettare il fenomeno di depressione in pazienti con infarto miocardico acuto/stroke

Clinicamente, un disturbo depressivo può provocare alterazioni del tono dell'umore (umore depresso, ridotta volitività), della psicomotricità (astenia, irrequietezza o rallentamento), della sfera cognitiva (riduzione prestazioni, autosvalutazione, sensi di colpa, ideazione suicidaria) e somatica (disturbi del sonno, dell'appetito, di concentrazione, astenia ...), specie a causa della sovrapposizione di sintomi, comuni sia alla depressione sia alle patologie mediche considerate^{1,2}.

Il riconoscimento della depressione nei pazienti che hanno subito un evento vascolare sfugge spesso ai clinici, probabilmente perché che i sintomi depressivi vengono considerati come una normale e transitoria reazione a un evento che ha messo a rischio la vita e che ha comunque richiesto ospedalizzazione oppure perché le sequele della patologia medica (come astenia, disturbi del sonno, perdita dell'appetito, pensieri e preoccupazioni riguardanti la morte, sensi di colpa) possono mimare la sintomatologia depressiva. Talora il difficile riconoscimento della depressione è dovuto ad una presentazione atipica (con irritabilità od ostilità)³⁻⁶.

I sintomi affettivi e somatici dello spettro depressivo possono infine essere confusi

con il dolore somatico e con i sintomi somatici dovuti al post-infarto ed essere misconosciuti e non adeguatamente trattati⁷. Nel periodo immediatamente post-acute, inoltre, le attenzioni dei medici sono perlopiù rivolte alla stabilizzazione clinica e alla gestione degli aspetti prevalentemente somatici, anche in funzione delle strategie riabilitative.

Generalmente⁸, dopo un infarto acuto del miocardio, sintomi depressivi compaiono nelle prime 48-72 ore, per scomparire dopo cinque o sei giorni nella maggior parte dei pazienti; questo fatto potrebbe essere dovuto al timore della ricorrenza dell'evento o all'inattesa debolezza fisica che il paziente avverte di più una volta dimesso⁹. Tale sintomatologia, caratterizzata da anedonia, ansia autonoma, sintomi somatoformi, disperazione, va considerata come demoralizzazione secondaria all'evento vascolare¹⁰⁻¹³.

Qualora la sintomatologia depressiva persista più a lungo, specie dopo la dimissione dall'ospedale¹⁴⁻²⁰, o insorga anche a distanza di mesi, è necessario valutare se tale evento, per gravità e durata, risponde ai criteri diagnostici dell'episodio depressivo maggiore (Tab. I).

A. Almeno cinque dei seguenti sintomi sono stati presenti durante lo stesso periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al funzionamento precedente; almeno uno dei sintomi è (1) umore depresso o (2) perdita d'interesse o di piacere (non includere sintomi che siano chiaramente dovuti a condizioni fisiche, deliri o allucinazioni incongrue all'umore, incoerenza o marcata perdita di associazioni)

- 1) Umore depresso (oppure umore irritabile nei bambini e negli adolescenti) per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riferito dal resoconto del soggetto od osservato dagli altri
- 2) Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (come indicato dalla presenza di apatia per la maggior parte del tempo, riferita dal soggetto od osservata da altri)

Tabella I

Criteri diagnostici per l'Episodio Depressivo Maggiore secondo il DSM-IV TR (2000).

(segue)

(Tab. I - continua)

<p>3) Significativa perdita di peso o aumento di peso non dovuto a diete (per es. più del 5% del peso corporeo in un mese), oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno (nei bambini considerare l'incapacità a raggiungere i normali livelli ponderali)</p> <p>4) Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno</p> <p>5) Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno (osservato dagli altri e non soltanto sentimenti soggettivi di essere irrequieto o rallentato)</p> <p>6) Affaticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno</p> <p>7) Sentimenti di svalutazione o di colpa eccessivi o immotivati (che possono essere deliranti) quasi ogni giorno (non soltanto autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato)</p> <p>8) Diminuita capacità di pensare o di concentrarsi o indecisione, quasi ogni giorno (come riferito dal soggetto o osservato da altri)</p> <p>9) Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrenti propositi suicidi senza un piano specifico, o tentativo di suicidio o ideazione di un piano specifico per commettere il suicidio</p>
<p>B. I sintomi non soddisfano i criteri per un episodio misto</p>
<p>C. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo, o di altre aree importanti</p>
<p>D. I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es., una droga di abuso, un medicamento) o di una condizione medica generale (per es., ipotiroidismo) I sintomi non sono meglio giustificati da lutto, cioè, dopo la perdita di una persona amata, i sintomi persistono per più di 12 mesi, o sono caratterizzati da una compromissione funzionale marcata, autosvalutazione patologica, ideazione suicidaria, sintomi psicotici o rallentamento psicomotorio</p>

Una considerazione a parte va fatta a proposito dei pazienti cerebrolesi. Essi in particolare possono presentare una serie di disturbi neurologici e neuropsicologici che ostacolano la valutazione dei disturbi emotivo-comportamentali. Da un lato, infatti, disturbi neuropsicologici quali afasia, anosognosia, emidisattenzione e deterioramento cognitivo possono influire sia sulla possibilità di comunicazione, sia sull'attendibilità delle risposte dei pazienti; dall'altra alcune componenti della sintomatologia neurologica, quali astenia e/o modificazioni vegetative, possono "mimare" vari aspetti delle sindromi psichiatriche, con conseguente rischio di sovrastima, dovuta all'attribuzione di sintomi somatici alla depressione anziché all'ictus.

I pazienti con depressione post-ictus presentano, rispetto ai pazienti con depressione funzionale, una minore melanconia ma più segni fisici di depressione e maggiore apatia²¹. È stata segnalata inoltre la prevalenza di sintomi a carattere reattivo (ansietà, reazione catastrofica, labilità emotiva)²². Inoltre può essere presente una dissociazione tra i comportamenti depressivi e l'esperienza soggettiva di depressione in pazienti con ictus (48% dei pazienti)²³. Clinicamente per la classificazione dei disturbi dell'umore si utilizza il DSM (Manuale Diagnostico Statisti-

co dell'*American Psychiatric Association*), attualmente giunto alla IV edizione, con testo rivisto (DSM-IV-TR)²⁴. A tutt'oggi, infatti, i criteri diagnostici del DSM-IV costituiscono l'unica classificazione codificata dei disturbi comportamentali, sia di quelli che caratterizzano le sindromi psichiatriche "primarie", sia di quelli associati a una condizione medica. Va segnalato che i disturbi della sfera emotivo-comportamentale secondari ad un danno cerebrale presentano somiglianze ma anche differenze con i disturbi psichiatrici primari, per cui un utilizzo acritico del DSM può fornire risultati inesatti.

Infatti molti sintomi della depressione nell'anziano sono aspecifici, con conseguenti difficoltà diagnostiche.

Non sempre una condizione depressiva soddisfa tutti i criteri di depressione maggiore secondo il DSM: è importante non trascurare condizioni depressive sottosoglia (altresì chiamate depressione minore nella vecchia dicitura). Tali condizioni presentano sintomi simili a quelli della depressione maggiore ma in quantità o entità inferiori²⁵⁻³³.

La depressione maggiore nei pazienti con cardiocerebrovasculopatie va distinta dalla depressione secondaria ad una condizione medica, come si assiste nei disturbi endocrinologici, ove vi è una diretta correlazione tra patologia medica e sintomi affettivi e

comportamentali, e tale sintomatologia recede con il risolversi della disfunzione. Le problematiche diagnostiche sono rilevanti specie per quanto riguarda i sintomi depressivi che si osservano nella fase acuta, in cui non è facile distinguere un disturbo depressivo da un disturbo dell'adattamento con umore depresso, condizione a carattere reat-

tivo ma con entità sintomatologica più lieve. I pazienti con depressione maggiore in comorbidità con patologie mediche presentano un'anamnesi psichiatrica positiva in molti casi, età più avanzata, vedovanza e isolamento sociale. Mentre i pazienti con disturbo di adattamento presentano sintomi meno severi e maggior facilità alla remissione³⁴ (Tab. II).

Demoralizzazione: sintomi depressivi (anedonia, ansia autonoma, sintomi somatoformi, disperazione) compaiono nelle prime 48-72 ore, per scomparire dopo cinque o sei giorni nella maggior parte dei pazienti; ha caratteri di reattività

Disturbo dell'adattamento con umore depresso: sintomi emotivi e comportamentali in risposta ad uno più fattori psicosociali stressanti identificabili
 – acuto: risoluzione entro 6 mesi
 – cronico: durata maggiore di 6 mesi

Depressione secondaria a condizione medica o sostanze: i sintomi sono ritenuti conseguenza diretta della patologia medica sottostante (es. ipotiroidismo, ipercortisolemia, affezioni del sistema nervoso centrale). Il disturbo è in relazione temporale con la patologia medica rilevabile da valutazione internistica o esami di laboratorio

Depressione maggiore: criteri DSM; può essere precipitato da evento stressante, senza che tale evento possa da solo giustificarne la comparsa

Depressione sottosoglia (minore): sintomi simili a depressione maggiore, ma la quantità o l'entità non sono tali

Tabella II
Diagnosi differenziale.

Nel tentativo di orientare il clinico nella diagnosi i ricercatori hanno tentato di elencare dei predittori di depressione.

La giovane età ed il decremento della vitalità si sono dimostrati fattori predittivi nel 74% dei casi in soggetti con cardiopatia³⁵. L'apatia è un marker tipico di depressione post-ictus³⁶. Sintomi quali il pianto, la tristezza e i sentimenti soggettivi di depressione sono predittori di sviluppo di depressione post-stroke³⁷. Altri fattori predittivi sono: il deterioramento cognitivo (che può modificare le reazioni psicologiche di adattamento), la disabilità fisica ed il supporto sociale, l'istituzionalizzazione o l'abitare da soli³⁸.

Vi sono tuttavia numerose limitazioni metodologiche per determinare i fattori predittivi che portano allo sviluppo di una depressione post-stroke³⁹.

La diagnosi di depressione post-eventi vascolari è essenzialmente clinica e si deve basare su un approccio multidimensionale (colloquio clinico, ove possibile; anamnesi premorbosa; osservazione del comportamento del paziente; intervista con i familiari e con i caregiver; modificazione ritmi biologici)^{18 40}. Tale approccio è utile per limitare i rischi sia di sovrastima che di sotto-stima diagnostica della depressione.

Le scale di valutazione sono invece necessarie per la quantificazione ed il monitoraggio dei sintomi depressivi. La loro derivazione psichiatrica può renderle non perfettamente adeguate per il già ricordato rischio di attribuzioni erronee alla depressione di sintomi dovuti ai postumi della patologia vascolare, da usare con attenzione⁴¹ e tuttavia utili per il monitoraggio clinico e per la verifica dei risultati terapeutici.

¹ Watkins LL, Schneiderman N, Blumenthal JA, Sheps DS, Catellier D, Taylor CB, et al.; ENRICH Investigators. Cognitive and somatic symptoms of depression are associated with medical comorbidity in patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;146:48-54.

² De Jonge P, Ormel J, van den Brink RHS. Symptom dimensions of depression following myocardial infarction and their relationship with somatic health status and cardiovascular prognosis. *Am J Psychiatry* 2006;163:138-44.

³ Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. *Depres-*

- tion following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819-25.
- 4 Honig A, Lousberg R, Wojciechowski FL, Cheriex EC, Wellens HJ, van Praag HM. *Depressie na een eerste hartinfarct; overeenkomsten en verschillen met 'gewone' depressie*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:196-9.
 - 5 Katon W, Sullivan MD. *Depression and chronic medical illness*. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl):3-11.
 - 6 Freedland KE, Lustman PJ, Carney RM, Hong BA. *Underdiagnosis of depression in patients with coronary artery disease: the role of nonspecific symptoms*. *Int J Psychiatry Med* 1992;22:221-9.
 - 7 Jonge P, Ormel J, van den Brink RH, van Melle JP, Spijkerman TA, Kuijper A, et al. *Symptom dimensions of depression following myocardial infarction and their relationship with somatic health status and cardiovascular prognosis*. *Am J Psychiatry* 2006;163:138-44.
 - 8 Lane D, Carroll D, Ring C, Beevers DG, Lip GYH. *The prevalence and persistence of depression and anxiety following myocardial infarction*. *Br J Health Psychol* 2002;7:11-21.
 - 9 Bilodeau CB, Hackett TP. *Issues raised in a group setting by patients recovering from myocardial infarction*. *Am J Psychiatry* 1971;128:105-10.
 - 10 Clarke DM, Smith GC, Dowe DL, McKenzie DP. *An empirically derived taxonomy of common distress syndromes in the medically ill*. *J Psychosom Res* 2003;54:323-30.
 - 11 Clarke DM, Mackinnon AJ, Smith GC, McKenzie DP, Herrman HE. *Dimensions of psychopathology in the medically ill. A latent trait analysis*. *Psychosomatics* 2000;41:418-25.
 - 12 Mangelli L, Fava GA, Grandi S, Grassi L, Ottolini F, Porcelli P, et al. *Assessing demoralization and depression in the setting of medical disease*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:391-4.
 - 13 Fava GA, Mangelli L, Ruini C. *Assessment of psychological distress in the setting of medical disease*. *Psychother Psychosom* 2001;70:171-5.
 - 14 Billing E, Lindell B, Sederholm M, Theorell T. *Dental, anxiety, and depression following myocardial infarction*. *Psychosomatics* 1980;21:639-45.
 - 15 Hackett T P. *Depression following myocardial infarction*. *Psychosomatics* 1985;26:23-8.
 - 16 Havik OE, Maeland JG. *Patterns of emotional reactions after a myocardial infarction*. *J Psychosom Res* 1990;34:271-85.
 - 17 Thompson DR, Webster RA, Cordle CJ, Sutton TW. *Specific sources and patterns of anxiety in male patients with first myocardial infarction*. *Br J Med Psychol* 1987;60:343-8.
 - 18 Lesperance F, Frasura-Smith N, Talajic M. *Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences*. *Psychosom Med* 1996;58:99-110.
 - 19 Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, et al. *The nature and course of depression following myocardial infarction*. *Arch Inter Med* 1989;149:1785-9.
 - 20 Wishnie HA, Hackett TP, Cassem NH. *Psychological hazards of convalescence following myocardial infarction*. *JAMA* 1971;215:1292-6.
 - 21 Beblo T, Driessen M. *No melancholia in post-stroke depression? A phenomenologic comparison of primary and post-stroke depression*. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002;15:44-9.
 - 22 Gainotti G, Azzoni A, Marra C. *Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression*. *Br J Psychiatry* 1999;175:163-7.
 - 23 Biran I, Chatterjee A. *Depression with anosognosia following a left subcortical stroke*. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;105:99-101.
 - 24 American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Text revision*. 4^{ed}. italiana. Milano 2001.
 - 25 Whyte EM, Mulsant BH. *Post-stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment*. *Biol Psychiatry* 2002;52:253-64.
 - 26 Morris PL, Shields RB, Hopwood MJ, Robinson RG, Raphael B. *Are there two depressive syndromes after stroke?* *J Nerv Ment Dis* 1994;182:230-4.
 - 27 Burvill PW, Johnson GA, Jamrozik KD, Anderson CS, Stewart-Wynne EG, Chakera TM. *Prevalence of depression after stroke: the Perth Community Stroke Study*. *Br J Psychiatry* 1995;166:320-7.
 - 28 Fedoroff JP, Starkstein SE, Parikh RM, Price TR, Robinson RG. *Are depressive symptoms nonspecific in patients with acute stroke?* *Am J Psychiatry* 1991;148:1172-6.
 - 29 Gordon WA, Hibbard MR. *Post-stroke depression: an examination of the literature*. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:658-63.
 - 30 Gainotti G, Azzoni A, Gasparini F, Marra C, Razzano C. *Relation of lesion location to verbal and nonverbal mood measures in stroke patients*. *Stroke* 1997;28:2145-9.
 - 31 Gainotti G, Azzoni A, Razzano C, Lanzillotta M, Marra C, Gasparini F. *The Post-Stroke Depression Rating Scale: a test specifically devised to investigate affective disorders of stroke patients*. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:340-56.
 - 32 Pohjasvaara T, Vataja R, Leppavuori A, Kaste M, Erkinjuntti T. *Suicidal ideas in stroke patients 3 and 15 months after stroke*. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:21-6.
 - 33 Spalletta G, Ripa A, Caltagirone C. *Symptom profile of DSM-IV major and minor depressive disorders in first-ever stroke patients*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:108-15.
 - 34 Snyder S, Strain JJ, Wolf D. *Differentiating major depression from adjustment disorder with depressed mood in the medical setting*. *Gen Hosp Psychiatry* 1990;12:159-65.
 - 35 Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, Einbinder L, Katzen S, Baker B, et al. *The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients*. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1542-9.
 - 36 Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. *Apathy following cerebrovascular lesions*. *Stroke* 1993;24:1625-30.
 - 37 Carota A, Berney A, Aybek S, Iaria G, Staub F, Ghika-Schmid F, et al. *A prospective study of predictors of post-stroke depression*. *Neurology* 2005;64:428-33.
 - 38 Hackett ML, Craig S. *Anderson predictors of depression after stroke a systematic review of observational studies*. *Stroke* 2005;36:2296-301.
 - 39 Hackett ML, Anderson CS. *Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies*. *Stroke* 2005;36:2296-301.
 - 40 Spencer KA, Tompkins CA, Schulz R. *Assessment of depression in patients with brain pathology: the case of stroke*. *Psychol Bull* 1997;122:132-52.
 - 41 Schramck CJ, Stowe RM, Ratcliff G, Goldstein G, Condray R. *Post-stroke depression and anxiety: different assessment methods result in variations in incidence and severity estimates*. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:723-37.

Quali strumenti per formulare la diagnosi

Nella pratica, come ausilio per lo screening o la diagnosi di depressione post-infarto o post-ictus e nella realizzazione degli studi, vengono utilizzate comunemente le seguenti scale non specifiche per la depressione conseguente ad eventi vascolari: *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), *Beck Depression Inventory* (BDI), *Clinical Global Impression of Depression* (CGI), *Geriatric Depression Scale* (GDS), *Stockton Geriatric Rating Scale* (SGRS), *Zung Depression Scale* (ZDS)¹⁻⁵. La scala più utilizzata per lo *staging* ed il monitoraggio della terapia resta la HDRS.

Queste scale sono strumenti sensibili nel rilevare cambiamenti nella sintomatologia e per monitorare il trattamento. Il rischio di falsi positivi può essere evitato sottoponendo i pazienti ad un colloquio diagnostico più approfondito.

La GDS è stata utilizzata ampiamente in pazienti con ictus e presenta il vantaggio di evidenziare i sintomi psicologici della depressione in modo da diminuire i potenziali effetti confondenti derivanti dai sintomi fisici⁶⁷.

Una scala ampiamente usata per lo screening è la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), uno strumento che consente di calcolare subscale separate per ansia e depressione. Diversi studi hanno dimostrato come sia di utile impiego nei pazienti con malattia coronarica acuta, specie nella sua versione con 3 subscale (ansia, agitazione psicomotoria, depressione)⁸⁻¹⁴.

La *Patient Health Questionnaire* (PHQ)-9 è una scala di autosomministrazione per va-

lutare lo screening della depressione post-ictus creata seguendo criteri indicati dal DSM-IV¹⁵.

Va ricordato che attualmente esiste solo una scala specifica per la depressione post-ictale, la PSDRS (*Post-Stroke Depression Rating Scale*)¹⁶⁻¹⁷. La scala valuta alcuni sintomi di frequente riscontro nei pazienti con ictus, come la reazione catastrofica e la labilità emotiva, non valutabili con altri strumenti di valutazione, e al paziente è richiesto di specificare se questi siano in rapporto con le attuali condizioni o indipendenti da esse¹⁶.

Per la valutazione dei pazienti afasici sono stati concepiti ed utilizzati sistemi di valutazione non verbali, come il VAMS (*Visual Analog Mood Scales*), in grado di valutare gli stati emozionali e la *Aphasic Depression Rating Scale* (ADRS)¹⁸.

Infatti, la valutazione ed il monitoraggio dei disturbi depressivi possono essere di difficile espletamento nei casi di pazienti con disturbi afasici, in cui il colloquio clinico e la somministrazione di test verbali sono spesso impossibili¹⁹.

Tale problematica è di estremo interesse, in quanto la percentuale di pazienti afasici con depressione è molto elevata. Con il VAMS il paziente deve indicare quale delle due figure di viso (allegro o triste) rappresenti meglio il suo umore. Strumenti non verbali sono già stati utilizzati in studi sulla depressione post-ictus²⁰⁻²¹, ma, malgrado il loro utilizzo, una certa quota di pazienti con disturbi di comprensione rimane non valutabile (il 16,5% in un recente studio italiano)²².

Bibliografia

- 1 Zung WW. *A self-rating depression scale*. Arch Gen Psychiatry 1965;12:63-70.
- 2 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry 1961;4:561-71.
- 3 Radloff LS. *The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population*. Appl Psychol Measure 1977;1:385-401.
- 4 Goldberg DP, Hillier VF. *A scaled version of the General Health Questionnaire*. Psychol Med 1979;9:139-45.
- 5 Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report*. J Psychiatr Res 1982;3:17:37-49.
- 6 Carod-Artal J, Egido JA, Gonzalez JL, de Seijas V. *Quality of life among stroke survivors evaluated one year after stroke. Experience of a stroke unit*. Stroke 2000;31:2995-3000.
- 7 Department of Veterans Affairs/Department of Defense Clinical Practice Guideline Working Group. *Clinical practice guidelines management of stroke rehabilitation in primary care*. Office of Quality and Performance publication 10QCPG/STR-03 (cited 2004 Jan 14). http://www.oqp.med.va.gov/cpg/STR/G/STRd_about.html/.
- 8 Mayou RA, Gill D, Thompson DR, Hicks N, Volmink J, Neil A. *Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction*. Psychosom Med 2000;62:212-9.
- 9 Herrmann C. *International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale: a review of validation data and clinical results*. J Psychosom Res 1997;42:17-41.
- 10 Martin CR, Tweed AE, Metcalfe MS. *A psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients diagnosed with end-stage renal disease*. Br J Clin Psychol 2004;43:51-64.
- 11 Lewin RJP, Thompson DR, Martin CR, Stuckey N, Devlen J, Michaelson S, et al. *Validation of the Cardiovascular Limitations and Symptoms Profile (CLASP) in chronic stable angina*. J Cardiopulm Rehabil 2002;22:184-91.
- 12 Martin CR, Lewin RJP, Thompson DR. *A confirmatory factor analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale in coronary care patients following acute myocardial infarction*. Psychiatry Research 2003;120:85-94.
- 13 Mayou R, Springings D, Birkhead J, Price J. *A randomized controlled trial of a brief educational and psychological intervention for patients presenting to a cardiac clinic with palpitation*. Psychological Medicine 2002;32:699-706.
- 14 Barth J, Martin CR. *Factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in German coronary heart disease patients*. Health Qual Life Outcomes 2005;3:15.
- 15 Williams LS, Brizendine EJ, Plue L, Bakas T, Tu W, Hendrie H, et al. *Performance of the PHQ-9 as a Screening Tool for Depression After Stroke*. Stroke 2005;36:635-8.
- 16 Gainotti G, Azzoni A, Razzano C, Lanzillotta M, Marra C, Gasparini F. *The Post-Stroke Depression Rating Scale: a test specifically devised to investigate affective disorders of stroke patients*. J Clin Exp Neuropsychol 1997;19:340-56.
- 17 Gainotti G, Azzoni A, Lanzillotta M, Marra C, Razzano C. *Some preliminary findings concerning a new scale for the assessment of depression and related symptoms in stroke patients*. Ital J Neurol Sci 1995;16:439-51.
- 18 Benaim C, Cailly B, Perennou D, Pelissier J. *Validation of the aphasic depression rating scale*. Stroke 2004;35:1692-6.
- 19 Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, et al. *Depression after stroke and lesion location: a systematic review*. Lancet 2000;356:122-6.
- 20 Gainotti G, Azzoni A, Gasparini F, Marra C, Razzano C. *Relation of lesion location to verbal and nonverbal mood measures in stroke patients*. Stroke 1997;28:2145-9.
- 21 Stern RA, Bachman DL. *Depressive symptoms following stroke*. Am J Psychiatry 1991;148:351-6.
- 22 Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballesi M, Grasso MG, Lubich S. *Post-stroke depression and its role in rehabilitation of inpatients*. Arch Phys Med Rehabil 1999;80:985-90.

Quali strategie di gestione

Abbiamo visto come una forma depressiva sia estremamente frequente e potenzialmente invalidante, nel decorso clinico conseguente a un ictus o a un infarto del miocardio. Le diverse opzioni terapeutiche disponibili al verificarsi di tale situazione vanno considerate complementari piuttosto che alternative e consistono nei farmaci antidepressivi, nel counselling e nella psicoterapia.

Per motivi che sono già stati descritti, è verosimile che la diagnosi sia più facilmente formulata dopo la dimissione dell'ospedale, anche in virtù della conoscenza del paziente che il medico generale ha di consueto. È a lui, quindi, che più frequentemente potrebbe toccare la scelta dell'opzione terapeutica farmacologica. Ed è ancora una volta a questa figura, in funzione del suo ruolo professionale, che compete in massima parte il ruolo di *counsellor*, a fianco del paziente. Il *counselling*, che presuppone particolari doti comunicative, di empatia e di supporto, può dare sostegno al paziente nella sua percezione del problema, ma anche nella motivazione al cambiamento degli stili di vita e all'autoresponsabilizzazione necessaria per questo, nonché nella *compliance* verso le terapie. Un supporto efficace, in tal senso, presuppone anche il coinvolgimento della famiglia e della rete sociale intorno al paziente.

Peraltro, quando la situazione si presenti particolarmente complessa o grave (per entità clinica dei sintomi, remissione parziale, resistenza alla terapia, rischio suicidiario), il ruolo dello specialista psichiatra può essere determinante, sia nel momento diagnostico (durante il ricovero ma anche una volta che il paziente sia stato dimesso), sia nel momento terapeutico. In quest'ultimo caso, il ruolo dello specialista non è

necessariamente legato alla scelta del farmaco (un numero largamente maggioritario e sempre crescente di Medici di Medicina Generale gestisce in prima persona la scelta, la prescrizione e il monitoraggio degli antidepressivi, in virtù delle caratteristiche di sicurezza e maneggevolezza dei più recenti principi attivi di tale categoria), quanto all'opportunità che sia intrapresa anche una psicoterapia, atta a modificare positivamente il vissuto e le motivazioni al cambiamento del paziente (Tab. I).

Inquadramento diagnostico incerto, possibile comorbilità psichiatrica
Condizione di particolare gravità, rischio suicidiario, elementi psicotici, stato confusionale
Gravi alterazioni del comportamento
Insufficiente o mancata risposta al trattamento
Vicissitudini nella relazione terapeutica
Richiesta specifica da parte del paziente o dei familiari

I disturbi psichici, infatti, interferendo con la partecipazione attiva del paziente e con la sua capacità di apprendimento, ne possono condizionare il programma riabilitativo, compromettendone il recupero funzionale. È pertanto necessario che essi siano correttamente e tempestivamente indagati, diagnosticati e trattati allo scopo di ridurne gli effetti clinici negativi.

¹ Troisi E, Paolucci S, Silvestrini M, Matteis M, Vernieri F, Grasso MG, et al. *Prognostic factors in stroke rehabilitation: the possible role of pharmacological treatment*. Acta Neurol Scand 2002;105:100-6.

² Saraceno B, Laviola F, Sternai E, Terzian E, Tognoni G. *Consequences of mental distress recognition in general practice in Italy: a follow-up study*. Italian Cooperative Group on Mental Distress in General Practice. Soc Sci Med 1994;39:789-96.

Tabella I

Motivi di invio allo specialista².

Bibliografia

Terapia farmacologica

Quale antidepressivo nel post-infarto

La scelta dell'antidepressivo deve ricadere su una molecola che abbia una provata efficacia, una buona tollerabilità con ridotta frequenza di effetti collaterali e una sicurezza a dosi terapeutiche in modo che non vi sia rischio di interferenze con il substrato patologico o con la terapia cardiocerebrale. A parità di efficacia è presente una diversa maneggevolezza tra TCA, SSRI e altri antidepressivi.

I TCA hanno diversi effetti collaterali che limitano il loro uso in pazienti cardiopatici: attraverso le proprietà chinidino simili rallentano la conduzione cardiaca a valle del nodo atrioventricolare (rischio di blocchi di branca e atrio-ventricolari)¹⁻³ e presentano anche aumentato rischio di aritmogenicità⁴⁻⁵.

Possono incrementare la frequenza cardiaca con un meccanismo diretto anticolinergico e uno indiretto tramite l'ipotensione ortostatica, con rischio di angina in soggetti con cardiopatia ischemica e di scompenso cardiaco in quelli con insufficienza cardiaca in compenso labile.

I TCA inducono inoltre ipotensione ortostatica tramite l'attività adrenolitica con il conseguente rischio di instabilità emodinamica e cardiopatia ischemica acuta⁶.

Pertanto sono da evitare in soggetti con infarto del miocardio e cardiopatia ischemica anche asintomatica.

Gli SSRI non hanno proprietà antiadrenergiche, anticolinergiche e antiistaminiche, sono altamente tollerabili e hanno un elevato indice di sicurezza con basso indice di tossicità e di overdose pur presentando pari efficacia rispetto ai triciclici⁷.

Presentano minimi effetti collaterali sul versante cardiovascolare: non hanno effetti clinicamente significativi sugli intervalli PQ, QRS e QT. Solamente il citalopram

sembra ridurre lievemente la frequenza cardiaca ma non provoca alterazioni del ritmo o della conduzione⁸.

La sertalina si è dimostrata sicura dal punto di vista cardiovascolare nei confronti del placebo in pazienti con infarto del miocardio recente e angina instabile⁹. Questo farmaco risulta sicuro e moderatamente efficace dopo 6 mesi di trattamento¹⁰. Risultati analoghi per quanto riguarda la sicurezza si sono ottenuti anche per la fluoxetina¹¹.

I potenziali benefici degli SSRI nel ridurre la mortalità cardiaca potrebbero essere legati all'aumento della *heart rate variability*¹² e alla riduzione dell'attivazione piastrinica¹³; tuttavia, questi farmaci non sono stati testati nel periodo precoce.

Gli inibitori del *reuptake* di serotonina e noradrenalina (SNRI) come la venlafaxina possono essere usati nel caso di preesistenti patologie cardiovascolari, recente infarto miocardico o iperlipidemia, pur con qualche attenzione sui valori pressori. Un'ampia metanalisi condotta da Thase nel 1998 ha dimostrato infatti un aumento dei valori pressori in una piccola percentuale di pazienti associato all'uso di venlafaxina, clinicamente significativo a dosaggi superiori ai 300 mg/die¹⁴⁻¹⁸.

A differenza degli SSRI, la venlafaxina presenta una curva dose/risposta che correla la minima dose efficace del farmaco in maniera proporzionale alla gravità della depressione. In pazienti non altrimenti rispondenti sono state utilizzate comunque dosi fino a 375 mg/die.

Va impiegata cautela per quanto riguarda gli inibitori del *reuptake* della noradrenalina (NARI): la reboxetina incrementa la frequenza cardiaca basale nel 20% dei pazienti trattati e può causare ipotensione ortostati-

ca con aumento della frequenza cardiaca alle dosi più elevate.

Tra gli antidepressivi che agiscono con altri meccanismi, la mirtazapina (blocco dei recettori alfa 2, azione su recettori post-sinap-

tici serotoninergici) sembra essere relativamente sicura, non causando alterazioni della frequenza cardiaca, dell'ECG e della pressione e migliorando la prognosi dei pazienti con infarto e depressione in comorbidità¹⁹.

Classe di farmaci	Azione	Molecole
Triciclici (TCA)	Inibizione del <i>reuptake</i> della serotonina e della noradrenalina, attività anticolinergica, antiistaminergica	Desimipramina, clomipramina, imipramina, amitriptilina, nortriptilina
SSRI	Inibizione selettiva del <i>reuptake</i> della serotonina	Fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram
SNRI	Inibizione del <i>reuptake</i> della serotonina e della noradrenalina	Venlafaxina, duloxetina
NASSA	Blocco recettori α_2 , antagonismo 5HT2 (antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici)	Mirtazapina
NARI	Inibizione del <i>reuptake</i> della noradrenalina	Reboxetina

La terapia con antidepressivi riduce i sintomi depressivi, migliorando la qualità di vita, anche se non riduce la mortalità e la morbilità²⁰⁻²³.

Per quanto riguarda la sicurezza degli antidepressivi, diversi studi hanno valutato il rischio relativo di reinfarto: per i TCA è di 2,2, mentre per gli SSRI non ci sono risultati uni-

voci; alcuni studi dimostrano come il rischio relativo si aggiri attorno allo 0,8, mentre la maggior parte degli studi non ha individuato alcuna correlazione tra SSRI e rischio di reinfarto rispetto ai non trattati²⁴. Uno studio dimostra come gli SSRI ad alta affinità per il trasportatore della serotonina riducano il rischio di reinfarto²⁵.

Malgrado la rilevanza del problema, la depressione post-ictus è tuttora largamente non trattata, specie per il timore, in una popolazione abitualmente di età avanzata, di effetti collaterali e di interazioni farmacologiche. Poiché il trattamento della depressione post-ictus è in grado di migliorare, oltre i sintomi depressivi, anche il recupero funzionale, si sottolinea l'importanza di un precoce trattamento della depressione stessa²⁶.

I TCA, più attivi sulla funzione noradrenergica, sarebbero più efficaci degli SSRI nel ridurre i sintomi depressivi²⁷.

La nortriptilina è stata dimostrata efficace nel trattamento della depressione post-ictus²⁸, ma gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono da preferire per un migliore profilo di tollerabilità²³.

Gli SSRI sono ben tollerati nei pazienti con depressione post-stroke e oltre il 60% dei

pazienti risponde in qualche misura agli antidepressivi.

La fluoxetina si è dimostrata superiore al placebo^{29,30}, nonché efficace e sicura nel ridurre l'incontinenza emozionale e la predisposizione alla rabbia, anche se non vi sono prove stringenti per una remissione clinica della depressione³¹.

Fluoxetina e citalopram hanno raccolto prove di efficacia clinica e non vi sono sostanziali differenze di efficacia tra questi due diversi antidepressivi^{26,32}.

Milnacipram, un antidepressivo *dual action*, si è dimostrato efficace e sicuro nel ridurre i sintomi depressivi in un pool di soggetti con ictus sottoposti a riabilitazione³³.

I dati nella recente letteratura indicano come gli antidepressivi abbiano un ruolo nella stabilizzazione dell'umore attraverso l'effetto neurotrofico e un'azione sulla plasticità neuronale³⁴⁻³⁷.

Antidepressivi e prevenzione secondaria del reinfarto

Quale antidepressivo nel post-ictus

Da una recente metanalisi risulta che non vi sono dati univoci emergenti da trial randomizzati sull'effettiva efficacia degli antidepressivi nel prevenire e trattare i sintomi depressivi post-stroke. Benché gli antidepressivi riducano i sintomi in pazienti con depressione maggiore, non è ancora chiaro che ruolo possano avere nel ridurre i sintomi in altre condizioni dello spettro depressivo. Solamente in 3 studi emerge un chiaro be-

neficio dal trattamento. Non vi è stato alcun chiaro beneficio nel migliorare la funzione cognitiva, mentre la farmacoterapia ridurrebbe l'ansia associata a depressione³⁸.

Non esistono evidenze sul ruolo favorevole della farmaco- o psicoterapia nella prevenzione della depressione post-ictus³⁹, anche se sono stati eseguiti vari studi per individuare valide strategie rivolte a questo obiettivo.

Antidepressivi e prevenzione secondaria della recidiva ictale

Il supposto rischio di complicanze legate ad un'azione antiaggregante piastrinica non è stato confermato dalle evidenze cliniche e l'utilizzo di SSRI non è risultato essere associato ad un aumentato rischio di emorragia cerebrale⁴⁰.

Uno studio italiano retrospettivo ha posto in evidenza come in pazienti trattati con SSRI lo 0,2% sviluppava ictus contro lo 0,15% dei pazienti in terapia con TCA⁴¹.

Resta da definire la durata del trattamento stesso: infatti, anche se la maggior parte degli studi valuta l'azione farmacologica di un trattamento di 6 settimane, si ritiene utile un trattamento più lungo (4-6 mesi). Un trattamento antidepressivo di 12 settimane con fluoxetina o nortriptilina aumenta in maniera significativa la sopravvivenza nei pazienti sia depressi che non depressi⁴².

Interazioni farmacocinetiche

Analizzando i farmaci usati nella terapia degli eventi acuti cardiocerebrovascolari, le concentrazioni dei β -bloccanti (propranololo, metoprololo, timololo) vengono aumentate da TCA, fluoxetina e paroxetina, mentre fluvoxamina, venlafaxina e sertralina interagiscono in maniera nettamente minore. L'utilizzo di β -bloccanti più idrofilici, quali sotalolo e atenololo, è meno soggetto a questo tipo di interazioni. Il propranololo risente meno dell'interazione metabolica.

TCA, fluvoxamina, norfluoxetina e nefazodone inibiscono il metabolismo dei calcio-antagonisti (diltiazem, verapamil, amlodipina, nitrendipina).

Gli antiaritmici come la chinidina interagiscono con il metabolismo dei TCA: entrambi possono subire innalzamento dei livelli ematici se somministrati insieme.

La fluvoxamina, fluoxetina, sertralina, nefazodone aumentano la tossicità da chinidina. La chinidina aumenta il rischio di effetti collaterali da fluvoxamina, paroxetina e venlafaxina. Antiaritmici come flecainide, propafenone e mexiletina sono soggetti ad interazioni con fluoxetina e paroxetina.

Nella categoria degli ACE-inibitori, l'enalapril determina un aumento della concentrazione plasmatica di clomipramina perché interferisce con la sua eliminazione per via renale, mentre la concentrazione di valsartan, irbesartan, losartan può essere aumentata da fluvoxamina, paroxetina, fluoxetina e sertralina.

Per quanto riguarda i glicosidi cardioattivi, le concentrazioni di digossina aumentano del 15-30% quando viene somministrata con paroxetina o nefazodone.

Le statine aumentano i loro livelli con conseguenti effetti collaterali quando somministrate insieme a TCA, norfluoxetina, fluvoxamina, nefazodone.

La venlafaxina ha un basso potenziale di inibizione del citocromo CYP2D6 e degli altri citocromi del sistema P450, quindi non interagisce con il metabolismo dei β -bloccanti delle statine e vi sono ridotte interazioni con altri farmaci attivi sul versante cardiovascolare⁴³⁻⁴⁵.

Gli anticoagulanti sono soggetti ad interazioni con gli antidepressivi: i triciclici riducono il metabolismo o alterano l'assorbimento della warfarina causando sanguinamenti; fluvoxamina, fluoxetina, sertralina e

Farmaco antidepressivo	Isoenzima CYP450 inibito in maniera rilevante	Potenziale incremento plasmatico di:
Fluvoxamina (++++) Paroxetina (++) Sertralina (++)	CYP1A2	Propafene Propranololo Verapamil Mexiletina R-warfarina
Fluvoxamina (+++) Fluoxetina (++) Paroxetina (++) Sertralina (++)	CYP2C9	ACE2-inibitori S-warfarina
Fluvoxamina (++++) Fluoxetina (++) Paroxetina (++) Sertralina (++)	CYP2C19	Propranololo R-warfarina
Triciclici (++++) Fluoxetina (++++) Paroxetina (++++) Fluvoxamina (++) Sertralina (++)	CYP2D6	Tutti i β -bloccanti Encainide Flecainide Propafenone Simvastatina S-mexiletina
Nefazodone (++++) Triciclici (+++) Fluvoxamina (+++)	CYP3A4	Ca-antagonisti Antiarritmici Simvastatina

paroxetina possono diminuire il metabolismo di warfarina.

Vi può essere un possibile aumento del rischio emorragico quando gli SSRI sono somministrati con antiaggreganti.

Va impiegata attenzione anche con i diu-

retici eliminatori di K, in quanto l'associazione con reboxetina può dare ipokaliemia.

Si ricorda inoltre che la xerostomia causata dai triciclici può ridurre la dissoluzione sublinguale dei nitrati⁴⁶⁻⁴⁹.

Bibliografia

- 1 Bigger JT, Giardina EG, Perel JM, Kantor SJ, Glassman AH. *Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine hydrochloride*. N Engl J Med 1977;296:206-8.
- 2 Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. N Engl J Med 1989;321:406-12.
- 3 Giardina EG, Barnard T, Johnson L, Saroff AL, Bigger JT Jr, Louie M. *The antiarrhythmic effect of nortriptyline in cardiac patients with ventricular premature depolarizations*. J Am Coll Cardiol 1986;7:1363-9.
- 4 Raeder EA, Zinsli M, Burckhardt D. *Effect of maprotiline on cardiac arrhythmias*. Br Med J 1979;2:102.
- 5 Raeder EA, Burckhardt D, Neubauer H, Walter R, Gastpar M. *Long-term tri- and tetra-cyclic antidepressants, myocardial contractility, and cardiac rhythm*. Br Med J 1978;2:666-7.
- 6 Januzzi JL Jr, Stern TA, Pasternak RC, DeSanctis RW. *The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease*. Arch Intern Med 2000;160:1913-21.
- 7 Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Narayan M, Nobler MS, et al. *Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease*. Am J Psychiatry 1999;156:1024-8.
- 8 Rasmussen SL, Overo KF, Tanghoj P. *Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses*. J Clin Psychopharmacol 1999;19:407-15.
- 9 Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM. *Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina*. JAMA 2002;288:701-9.
- 10 Le Melleo JM, Perez J. *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and depression after myocardial infarction (MI)*. J Psychiatry Neurosci 2005;30:152.
- 11 Strik JJ, Honig A, Lousberg R, Lousberg AH, Cheriex EC, Tuynman-Qua HG, et al. *Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial*. Psychosom Med 2000;62:783-9.
- 12 Tucker P, Adamson P, Miranda R Jr, Scarborough A, Williams D, Groff J, et al. *Paroxetine increases heart rate variability in panic disorder*. J Clin Psychopharmacol 1997;17:370-6.
- 13 Hergovich N, Aigner M, Eichler HG, Entlicher J, Drucker C, Jilma B. *Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings*. Clin Pharmacol Ther 2000;68:435-42.
- 14 Marangell LB, Martinez JM. *Concise Guide to Psychopharmacology*. 2nd ed. American Psychiatric Publishing 2006.
- 15 Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT Jr, Pollock BG, et al. *Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease*. JAMA 1998;279:287-91.
- 16 Feighner JP. *Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine*. J Clin Psychiatry 1995;56:574-9.
- 17 Cervera-Enguix S, Baca-Baldomero E, Garcia-Calvo C, Prieto-Lopez R; TESEO Study Group. *Depression in primary care: effectiveness of venlafaxine extended-release in elderly patients; Observational study*. Arch Gerontol Geriatr 2004;38:271-80.
- 18 Thase ME. *Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients*. J Clin Psychiatry 1998;59:502-8.
- 19 van den Brink RH, van Melle JP, Honig A, Scheine AH, Crijns HJ, Lambert FP, et al. *Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT)*. Am Heart J 2002;144:219-25.
- 20 Lane D, Carroll D, Ring C, Beevers DG, Lip GY. *Mortality and quality of life 12 months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety*. Psychosom Med 2001;63:221-30.
- 21 Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. *Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial*. JAMA 2003;289:3106-16.
- 22 Frasure-Smith N, Lesperance F. *Depression – a cardiac risk factor in search of a treatment*. JAMA 2003;289:3171-3.
- 23 Frasure-Smith N, Lesperance F. *Depression and other psychological risks following myocardial infarction*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:627-36.
- 24 Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. *Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents*. Am J Med 2000;108:2-8.
- 25 Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. *Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction*. Circulation 2003;108:32-6.
- 26 Turner-Stokes L, Hassan N. *Depression after stroke: a review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 1: Diagnosis, frequency and impact*. Clin Rehabil 2002;16:231-47.
- 27 Robinson RG. *Treatment issues in post-stroke depression*. Depress Anxiety 1998;8(Suppl 1):85-90.
- 28 Lipsey JR, Robinson RG, Pearson GD, Rao K, Price TR. *Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study*. Lancet 1984;1:297-300.
- 29 Wiart L, Petit H, Joseph P, Mazaux J, Barat M. *Fluoxetine in early post-stroke depression: A double-blind placebocontrolled study*. Stroke 2000;31:1829-32.
- 30 Stamenkovic M, Schindler S, Kasper S. *Post-stroke depression and fluoxetine (letter)*. Am J Psychiatry 1996;53:446-7.
- 31 Choi-Kwon S, Han SW, Kwon SU, Kang DW, Choi JM, Kim JS. *Fluoxetine treatment in post-stroke depression, emotional incontinence, and anger proneness: a double-blind, placebo-controlled study*. Stroke 2006;37:156-61.
- 32 Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. *Effective treatment of post-stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram*. Stroke 1994;25:1099-104.
- 33 Yamakawa Y, Satoh S, Sawa S, Ohta H, Asada T. *Efficacy of milnacipran on post-stroke depression on inpatient rehabilitation*. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2005;59:705-10.
- 34 Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. *Effects of fluoxetine and*

- maprotiline on functional recovery in post-stroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy.* Stroke 1996;27:1211-4.
- ³⁵ Bastos EF, Marcelino JL, Amaral AR, Serfaty CA. *Fluoxetine-induced plasticity in the rodent visual system.* Brain Res 1999;824:28-35.
- ³⁶ Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. *Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders.* Mol Psychiatry 2000;5:578-93.
- ³⁷ Pariente J, Loubinoux I, Carel C, Albucher J-F, Leger A, Manelfe C, et al. *Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke.* Ann Neurol 2001;50:718-29.
- ³⁸ Hackett ML, Anderson CS, House AO. *Management of depression after stroke a systematic review of pharmacological therapies.* Stroke 2005;36:1098-103.
- ³⁹ Anderson CS, Hackett ML, House AO. *Interventions for preventing depression after stroke.* The Cochrane Database of systematic Reviews 2004, Issue 1.
- ⁴⁰ Bak S, Tsiropoulos I, Kjaersgaard JO, Andersen M, Møllerup E, Hallas J, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based casecontrol study.* Stroke 2002;33:1465-73.
- ⁴¹ Barbui C, Percudani M, Fortino I, Tansella M, Petrovich L. *Past use of selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of cerebrovascular events in the elderly.* Int Clin Psychopharmacol 2005;20:169-71.
- ⁴² Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. *Mortality and post-stroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants.* Am J Psychiatry 2003;160:1823-9.
- ⁴³ Alfaro CL, Lam YW, Simpson J, Ereshefsky L. *CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine in a crossover study: intraindividual variability and plasma concentration correlations.* J Clin Pharmacol 2000;40:58-66.
- ⁴⁴ Ball SE, Ahern D, Scatina J, Kao J. *Venlafaxine: in vitro inhibition of CYP2D6 dependent imipramine and desipramine metabolism; comparative studies with selected SSRIs, and effects on human hepatic CYP3A4, CYP2C9 and CYP1A2.* Br J Clin Pharmacol 1997;43:619-26.
- ⁴⁵ DeVane CL, Donovan JL, Liston HL, Markowitz JS, Cheng KT, Risch SC, et al. *Comparative CYP3A4 inhibitory effects of venlafaxine, fluoxetine, sertraline, and nefazodone in healthy volunteers.* J Clin Pharmacol 2004;24:4-10.
- ⁴⁶ Shad MU, Preskorn SH. *Antidepressants.* In: Levy RH, Kenneth E, Thummel E, Trager DW, eds. *Metabolic drug interactions.* Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins 2000, p. 52-68.
- ⁴⁷ Fasullo S, Puccio D, Fasullo S, Novo S. *La terapia farmacologica della depressione dopo infarto miocardico acuto.* Ital Heart J Suppl 2004;5:839-46.
- ⁴⁸ United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. *Depression in primary care. Vol. 2: Detection and diagnosis.* Rockville, MD: Government Printing Office 1993, AHCPR publication no. 93-0550.
- ⁴⁹ Guck TP, Kavan MG, Elsasser GN, Barone EJ. *Assessment and treatment of depression following myocardial infarction.* Am Fam Physician 2001;64:641-8, 651-2.

La psicoterapia, la riabilitazione cardiaca ed altri interventi non farmacologici

Gli studi volti a valutare l'efficacia della psicoterapia nel trattamento della depressione non sono sempre stati condotti con una metodologia rigorosa e standardizzata; il numero dei campioni è sovente di esigue dimensioni e la tipologia degli interventi psicoterapeutici differiscono spesso tra uno studio e l'altro, pertanto è difficile raccogliere stingenti evidenze in merito ^{1 2}.

In pazienti con una cardiopatia acuta una psicoterapia cognitivo-comportamentale potrebbe essere utile per ridurre sintomi ansiosi e depressivi e migliorare il supporto sociale, ma non riduce rispetto al trattamento convenzionale il rischio di mortalità e la ricorrenza dell'infarto ^{1 5}.

Nello studio ENRICHED (*Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*) la psicoterapia cognitivo-comportamentale è stata paragonata al programma di cura abitualmente fornito a pazienti con depressione dopo IMA e basso supporto sociale. La psicoterapia ha ridotto i sintomi depressivi e migliorato il supporto sociale, ma non è stata registrata una differenza in termini di sopravvivenza tra i due gruppi ⁶⁻⁹.

Un programma di intervento comportamentale breve per i pazienti con patologia coronarica ha portato notevoli e persistenti riduzioni dell'ostilità in soggetti con personalità di tipo A, ma non ha modificato gli *outcome* della depressione ¹⁰.

Una riabilitazione cognitivo-comportamentale con un programma di 12 settimane con interventi psicologici ed esercizi specifici è stato utile per ridurre sintomi dell'ansia, della depressione e nel migliorare la qualità della vita ¹¹.

Da una metanalisi emerge come gli inter-

venti psicologici, che possono far parte di una riabilitazione cardiaca omnicomprensiva, volti a migliorare la gestione dello stress, riducano moderatamente i sintomi di ansia e depressione e modifichino in parte i fattori di rischio cardiaco e la qualità della vita, mentre non ci sono evidenze che provano una diminuzione della mortalità e limitate evidenze che supportano una riduzione del rischio di reinfarto ¹².

L'alexitemia può influenzare il decorso di una patologia coronarica. Un programma mirato di psicoterapia per 4 settimane sembrerebbe ridurre l'alexitemia, e molti pazienti riescono a mantenere tale riduzione per almeno 2 anni; questo sembra in grado di influenzare favorevolmente il decorso ¹³.

Una modalità di intervento largamente applicata è quella della riabilitazione cardiaca. Interventi che mirano alla modifica dei fattori di rischio e dello stile di vita possono favorire la cessazione del fumo, ridurre i livelli della colesterolemia e modificare alcuni tratti comportamentali. Gli interventi che prevedono esercizi fisici regolari hanno dimostrato una riduzione dell'arteriosclerosi coronarica ¹⁴.

I pazienti con IMA sembrerebbero beneficiare dei programmi di riabilitazione cardiaca migliorando attraverso il supporto emozionale gli stili di adattamento e l'immagine del sé, riducendo l'isolamento sociale e i fattori di rischio come il fumo di sigaretta; si assiste ad un miglioramento della qualità della vita ¹⁵⁻¹⁸.

Una riabilitazione con interventi multipli parrebbe ridurre i sintomi depressivi ed ansiosi in pazienti con malattia coronari-

ca nel breve tempo, ed una psicoterapia non aggiungerebbe miglioramenti a questo dato ¹⁹.

Non ci sono evidenze che la terapia cognitivo comportamentale sia efficace nella depressione post-ictus, benché ci siano risultati discordanti. Tuttavia questi potrebbero essere inficiati dalla ristrettezza dei campioni e da limitazioni metodologiche negli studi ²⁰⁻²¹.

La terapia cognitivo-comportamentale è efficace in alcuni pazienti e dà moderati be-

nefici in altri, ma servono ulteriori studi per validare questi dati ²².

Interventi psicologici con le modalità del *counselling*, della psicoeducazione e del supporto sociale, sono stati tentati anche su *caregiver* dei pazienti con ictus. Si sono rilevati risultati positivi nella maggior parte degli studi per quanto riguarda la riduzione della depressione del paziente, il *burden*, la qualità della vita, il funzionamento della famiglia, il *problem solving* della vita quotidiana ²³.

La farmacoterapia è indicata per:

- depressioni severe
- depressioni croniche o ricorrenti
- sintomi psicotici
- precedente risposta alla farmacoterapia
- anamnesi familiare positiva per depressione
- paziente non adatto alla psicoterapia

La psicoterapia cognitivo-comportamentale è indicata per:

- depressioni non severe
- depressioni non croniche
- assenza di sintomi psicotici
- disturbi a carattere reattivo e disturbi dell'adattamento
- precedente risposta alla terapia cognitivo comportamentale
- controindicazione medica alla farmacoterapia
- mancata remissione con la farmacoterapia da sola
- alterate condizioni psicosociali

Tabella I

Indicazioni alla farmacoterapia e alla psicoterapia ^{24,25}.

¹ Blumenthal JA, Wei J. *Psychobehavioral treatment in cardiac rehabilitation*. *Cardiol Clin* 1993;11:323-31.

² Williams RB, Littman AB. *Psychosocial factors: role in cardiac risk and treatment strategies*. *Cardiol Clin* 1996;14:97-104.

³ Bennett P, Carroll D. *Cognitive-behavioural interventions in cardiac rehabilitation*. *J Psychosom Res* 1994;38:169-82.

⁴ Sheps DS, Freedland KE, Golden RN, McMahon RP. *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease and Sertraline Antidepressant Heart Attack Trial. ENRICHD and SADHART: implications for future biobehavioral intervention efforts*. *Psychosom Med* 2003;65:1-2.

⁵ Writing Committee For The EI. *Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery In Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) randomized trial*. *JAMA* 2003;289:3106-16.

⁶ Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM, et al.; ENRICHD Investigators. *Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study*. *Psychosom Med* 2004;66:466-74.

⁷ Berkman LF, Blumethal J, Burg M; The ENRICHD investigators. *Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction. The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients randomized trial*. *JAMA* 2003;289:3106-16.

⁸ The ENRICHD investigators. *Enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICHD): study design and methods*. *Am Heart J* 2000;139:1-9.

⁹ Berkman LF, Jaffe AS, for the ENRICHD investigators. *The effect of treating depression and low social support on clinical events after a myocardial infarction (abstract)*. *Circulation* 2001;104:2B.

¹⁰ Sebrechts EH, Falger PR, Appels A, Kester AD, Bar FW. *Psychological effects of a short behavior modification program in patients with acute myocardial infarction or coronary artery bypass grafting. A randomized controlled trial*. *J Psychosom Res* 2005;58:417-24.

¹¹ Frizelle DJ, Lewin RJ, Kaye G, Hargreaves C, Hasney K, Beaumont N, et al. *Cognitive-behavioural rehabilitation programme for patients with an implanted cardioverter defibrillator: a pilot study*. *Br J Health Psychol* 2004;9:381-92.

¹² Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim

Bibliografia

- S. *Psychological interventions for coronary heart disease*. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2): CD002902.
- ¹³ Beresnevaite M. *Exploring the benefits of group psychotherapy in reducing alexithymia in coronary heart disease patients: a preliminary study*. Psychother Psychosom 2000;69:117-22.
- ¹⁴ Sebrechts EH, Falger PR, Bar FWJ. *Risk factor modification through nonpharmacological interventions in patients with coronary heart disease*. Psychosom Res 2000;48:425-41.
- ¹⁵ Milani RV, Lavie CJ. *Prevalence and effects of cardiac rehabilitation on depression in the elderly with coronary heart disease*. Am J Cardiol 1998;81:1233-6.
- ¹⁶ Ziegelstein RC. *Depression in patients recovering from a myocardial infarction*. JAMA 2001;286:1621-7.
- ¹⁷ Turner SC, Bethell HJ, Evans JA, Goddard JR, Mullee MA. *Patient characteristics and outcomes of cardiac rehabilitation*. J Cardiopulm Rehabil 2002;22:253-60.
- ¹⁸ Lai S-M, Studenski S, Richards L, Perera S, Reker D, Rigler S, et al. *Therapeutic exercise and depressive symptoms after stroke*. J Am Geriatr Soc 2006;54:240-7.
- ¹⁹ Barth J, Paul J, Härter M, Bengel J. *Inpatient psychotherapeutic treatment for cardiac patients with depression in Germany: short term results*. GMS Psychosoc Med 2005;2:Doc04 (<http://www.egms.de/en/journals/psm/2005-2/psm000013.shtml>).
- ²⁰ Lincoln NB, Flannaghan T. *Cognitive behavioral psychotherapy for depression following stroke: a randomized controlled trial*. Stroke 2003;34:111-5.
- ²¹ Hackett ML, Anderson CS, House AO. *Interventions for treating depression after stroke*. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD003437.
- ²² Lincoln NB, Flannaghan T, Sutcliffe L, Rother L. *Evaluation of cognitive behavioural treatment for depression after stroke: a pilot study*. Clin Rehabil 1997;11:114-22.
- ²³ Visser-Meily A, van Heugten C, Post M, Schepers V, Lindeman E. *Intervention studies for caregivers of stroke survivors: a critical review*. Patient Educ Couns 2005;56:257-67.
- ²⁴ Guck TP, Kavan MG, Elsasser GN, Barone EJ. *Assessment and treatment of depression following myocardial infarction*. Am Fam Physician 2001;64:641-8, 651-2.
- ²⁵ United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. *Depression in primary care*. Vol 2. *Detection and diagnosis*. Rockville, Md.: Government Printing Office, 1993: AHCPR publication no. 93-0550.

Ma l'outcome clinico di stroke/infarto miocardico acuto migliora se la depressione viene identificata e trattata?

Nonostante la già citata influenza negativa della depressione sulla sopravvivenza post-infartuale e nonostante l'introduzione sul mercato di moderni antidepressivi con minimi effetti avversi cardiovascolari, non risultano molti studi sugli effetti del trattamento della depressione post-IMA sulla prognosi cardiaca¹. Solo pochi studi hanno valutato l'effetto della terapia antidepressiva in pazienti con cardiopatia ischemica: peraltro, tali studi mostrano importanti limitazioni metodologiche, quali un periodo di osservazione troppo breve, la selezione dei pazienti, l'assenza di comparazione con pazienti non trattati e la valutazione di parametri cardiovascolari di *outcome* troppo limitati²⁻⁴. Anche nel post-ictus i dati disponibili non

sono ancora univoci, ma un trattamento antidepressivo sembra influenzare positivamente il recupero^{5,9}. Un miglioramento della depressione si accompagna infatti ad un miglioramento dello stato funzionale¹⁰⁻¹¹, particolarmente per gli aspetti cognitivi¹² e specie se iniziato precocemente (entro il primo mese)¹³.

L'utilizzo regolare di antidepressivi sembra comunque in grado di migliorare la prognosi riabilitativa, ma non di annullare l'impatto sfavorevole della depressione post-ictus sul recupero funzionale. Malgrado il trattamento con antidepressivi, i pazienti con depressione post-ictus presentano comunque una prognosi funzionale più seria rispetto ai pazienti non depressi¹⁴⁻¹⁶.

- ¹ Steeds RP, Channer KS. *Depression: the sleeping giant (editorial)*. Eur Heart J 2000;21:427-9.
- ² Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT Jr, Pollock BG, et al. *Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease*. JAMA 1998;279:287-91.
- ³ Strik JJ, Honig A, Lousberg R, Lousberg AH, Cheriex EC, Tuynman-Qua HG, et al. *Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind placebocontrolled trial*. Psychosom Med 2000;62:783-9.
- ⁴ van den Brink RH, van Melle JP, Honig A, Schene AH, Crijns HJ, Lambert FP, et al. *Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT)*. Am Heart J 2002;144:219-25.
- ⁵ Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, et al. *Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-*

controlled, double-blind study. Am J Psychiatry 2000;157:351-9.

- ⁶ Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. *Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:258-61.
- ⁷ Miyai I, Reding MJ. *Effects of antidepressants on functional recovery following stroke: a double-blind study*. J Neuro Rehab 1998;12:5-13.
- ⁸ Gonzalez-Torrecillas JL, Mendlewicz J, Lobo A. *Effects of early treatment of post-stroke depression on neuropsychological rehabilitation*. Int Psychogeriatr 1995;7:547-60.
- ⁹ Turner-Stokes L, Hassan N. *Depression after stroke: a review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 1: Diagnosis, frequency and impact*. Clin Rehabil 2002;16:231-47.
- ¹⁰ Chemerinski E, Robinson RG. *The neuropsychiatry of stroke*. Psychosomatics 2000;41:5-14.
- ¹¹ Chemerinski E, Robinson RG, Kosier JT. *Improved recovery in activities of daily living associated with remission of post-stroke depression*. Stroke 2001;32:113-7.
- ¹² Narushima K, Chan KL, Kosier JT, Robinson

Bibliografia

- RG. *Does cognitive recovery after treatment of post-stroke depression last? A 2-year follow-up of cognitive function associated with post-stroke depression.* Am J Psychiatry 2003;160:1157-62.
- ¹³ Narushima K, Robinson RG. *The effect of early vs. late antidepressant treatment on physical impairment associated with post-stroke depression: is there a time-related therapeutic window?* J Nerv Ment Dis 2003;191:645-52.
- ¹⁴ Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Trabalesi M, Grasso MG, Lubich S. *Post-stroke depression and its role in rehabilitation of inpatients.* Arch Phys Med Rehabil 1999;80:985-90.
- ¹⁵ Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, et al. *Post-stroke depression, antidepressant treatment and rehabilitation results. A case-control study.* Cerebrovasc Dis 2001;12:264-71.
- ¹⁶ Gonzalez-Torrecillas JL, Mendlewicz J, Lobo A. *Effects of early treatment of post-stroke depression on neuropsychological rehabilitation.* Int Psychogeriatr 1995;7:547-60.

Quanto il fenomeno viene sottostimato nella pratica corrente

Abbiamo visto come generalmente lo scarso riconoscimento del disturbo depressivo sia legato alla sovrapposizione di sintomi e di manifestazioni piuttosto comuni in corso di ospedalizzazione.

Altro possibile motivo di sottostima del problema è l'estrema variabilità della diagnosi di depressione post-ictus o post-infarto in relazione alle caratteristiche dell'esaminatore: vi sono evidenze, su un numero di casi post-ictus peraltro estremamente limitato, in cui una forma depressiva fu diagnosticata nel 68% dei casi da parte di psichiatri, nel 50% dai pazienti stessi (mediante autovalutazione tramite *Beck Depression Inventory*) ed in nessun caso dagli altri membri del team riabilitativo¹.

La storia naturale della malattia suggerisce quindi la necessità che il fenomeno della comorbidità depressiva conseguente ad un evento acuto cardio- o cerebrovascolare sia ben conosciuto soprattutto dal Medico di Medicina Generale, cui compete la presa in carico del paziente – nella sua globalità – non appena dimesso dall'ospedale. Certo, un ruolo ben importante egli potrebbe svolgere anche durante l'ospedalizzazione, se messo in condizioni di interagire con i col-

leghi specialisti, anche in virtù della sua più approfondita e presumibilmente più lunga conoscenza del paziente, tale da poter cogliere il significato di quelle sfumature sintomatologiche che possono indurre a un più tempestivo sospetto diagnostico. È all'atto della dimissione, comunque, che si gioca il momento cruciale del recupero, attraverso una riabilitazione che deve riguardare non solo gli aspetti motori o comunque somatici. Ecco perché è necessaria una piena integrazione di funzioni tra tutti i diversi attori coinvolti.

Ma quanto il medico generale riconosce il fenomeno della depressione post-ictus e post-infarto? Dati derivanti dal database di *Health Search – Thales*²⁻⁵ e relativi ad un campione di 476.035 assistiti, confermano prevalenze e incidenze, per quanto riguarda depressione, infarto del miocardio e ictus, coerenti con i dati epidemiologici della letteratura (prevalenza: ictus 3,02%; IMA 1,11%; depressione 8,29%; incidenza 2004: ictus 3,7; IMA 1,0; depressione 8,7 per mille). La depressione che insorge in seguito a un ictus o a un infarto sembra invece un evento piuttosto sottostimato, pari al 9,16% nel post-ictus e al 5,44% nel post-IMA.

¹ Schubert DS, Taylor C, Lee S, Mentari A, Tamaklo W. *Detection of depression in the stroke patient*. *Psychosomatics* 1992;33:290-4.

² Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, Marchi M, Sabatini A, Nardi R, et al. *Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: estimating the differences between self report and primary care databases*. *J Pub Health Med* 2003;25:254-7.

³ Filippi A, Bignamini AA, Sessa E, Samani F, Mazzaglia G. *Secondary prevention of stroke in Italy: a cross-sectional survey in family practice*. *Stroke* 2003;34:1010-4.

⁴ Mazzaglia G, Sessa E, Samani F, Cricelli C, Fabiani L. *Use of Computerized General Practice Database for epidemiological studies in Italy: a comparative study with the official national statistics*. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:A64-A125.

⁵ Fabiani L, Scatigna M, Panopoulou K, Sabatini A, Sessa E, Donato F, et al. *Health Search: istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale: la realizzazione di un database per la ricerca in Medicina Generale*. *Epidemiol & Prev* 2004;28:156-62.

Bibliografia

Conclusioni

La frequenza, la gravità e l'impatto in termini sociali e di qualità della vita della depressione conseguente a un ictus o a un infarto suggeriscono quindi un'estrema attenzione al fenomeno. È dimostrato come un trattamento appropriato della depressione migliori la qualità della vita di questi pazienti. Alcuni risultati preliminari fanno supporre un miglioramento della prognosi cardiovascolare in presenza di trattamento con antidepressivi, anche per una migliore aderenza dei pazienti alle modificazioni dei fattori di rischio e a una maggior *compliance* verso le altre terapie farmacologiche e ai programmi di riabilitazione. Quanto alla scelta dei farmaci antidepressivi, le più

recenti molecole disponibili sul mercato sembrano presentare profili di sicurezza e di tollerabilità tali da consentire un trattamento appropriato, efficace e molto più sicuro di quanto non avvenisse con i farmaci antidepressivi disponibili in passato.

Una risposta clinica ottimale a un evento già di per sé potenzialmente drammatico, come un infarto acuto del miocardio o un ictus, deve in conclusione tener conto di tutti questi aspetti, anche attraverso una gestione condivisa e integrata secondo le logiche del *Disease Management*, rispettose della centralità dei bisogni di salute del paziente e delle competenze di ogni singolo professionista.

Appendice

L'opinione del Cardiologo

La sig.ra A.A. arriva alla nostra osservazione all'età di 64 anni, alle soglie della pensione, per la comparsa di una sintomatologia caratterizzata da un senso di fastidio retrosternale che insorgeva generalmente dopo sforzo, senza irradiazioni particolari, e passava con il riposo.

Inizialmente la sig.ra non aveva dato eccessivo peso alla sintomatologia e faceva ricadere il tutto ad un momento particolare della sua vita legato alle decisioni di lasciare la scuola e gli studenti con cui, nonostante tutto, aveva sempre avuto un ottimo rapporto.

Nell'anamnesi patologica remota nessun dato di particolare importanza, due gravidanze a termine, da alcuni anni una tiroidite autoimmune evoluta verso un lieve ipotiroidismo corretto con la somministrazione quotidiana di ormone tiroideo (100 mg/die).

L'esame obiettivo non presentava alcun dato patologico ad eccezione di un lieve soffio sistolico (1/6) sui focolai della base ed il riscontro di valori pressori lievemente superiori ai valori normali. Gli esami di laboratorio erano nella norma ad eccezione di un colesterolo totale intorno ai 250 mg/dl.

L'elettrocardiogramma basale era nei limiti della norma, mentre l'ecocardiogramma mostrava le semilunari aortiche sclerocalcifiche con lieve riduzione dell'apertura sistolica.

Il test da sforzo al cicloergometro evocava la sintomatologia soggettiva, ed all'elettrocardiogramma, a fine sforzo, si osservavano modificazioni del tratto ST indicative di ischemia miocardica. Per un'ulteriore conferma la paziente effettuava un test di *imaging* (scintigrafia miocardica MIBI Tc99), il

quale confermava la presenza di una ischemia da sforzo.

Poiché l'ischemia compariva per un carico di lavoro medio alto ed al test di *imaging* la zona ischemica era piccola non si procedeva con test invasivi.

Veniva consigliato un idoneo regime dietetico (iposodico ed ipolipidico) ed introdotta una terapia a base di β -bloccanti, ACE-inibitori e statine ed eventuali nitrati per via perlinguale.

La paziente tornava diverse volte alla nostra osservazione nei mesi successivi, fondamentalmente con un quadro clinico stabile, con una sintomatologia soggettiva che si accentuava man mano che si avvicinava il momento dell'entrata in quiescenza, accompagnata da insonnia, inappetenza, difficoltà alla concentrazione; per tale motivo veniva introdotto un antidepressivo SNRI, inibitore del *reuptake* della serotonina e della noradrenalina, la venlafaxina.

Nei mesi successivi la paziente diradò la richiesta di controlli da parte dei sanitari che fino a quel momento l'avevano seguita.

Ad un anno e mezzo di distanza venne sottoposta ad una serie di accertamenti clinico-strumentali che misero in evidenza un quadro ematochimico nella norma, un ecoradiogramma sostanzialmente invariato e test da sforzo al cicloergometro che si concludeva senza sintomatologia soggettiva e una riduzione delle alterazioni ischemiche del tratto ST.

La paziente riferiva che la sintomatologia soggettiva era scomparsa una volta aggiunto il farmaco SNRI, di aver tranquillamente superato il "trauma" dell'entrata in quiescenza e, fondamentalmente, di stare bene.

Caso clinico

Depressione: un nuovo fattore di rischio per il cuore

La depressione nelle sue numerose sfaccettature rappresenta un nuovo fattore di rischio per le malattie cardiovascolari¹⁻⁵ con una prevalenza pari al 17%. La cardiopatia ischemica e la depressione modificano in maniera significativa la qualità della vita dei pazienti e nel 2020 costituiranno le prime due cause di disabilità⁶, con costi economici per la società veramente impressionanti.

L'associazione tra malattie cardiovascolari e depressione era nota già da diverso tempo; infatti nel 1937 Malzeberg⁷ osservava nei soggetti con depressione un aumento della mortalità 6 volte più elevata rispetto alla popolazione generale, e per il 40% dei soggetti la mortalità avveniva per cause cardiovascolari. Ad identiche conclusioni arrivavano Avery e Winokur nel 1976⁸ e Murphy nel 1987⁹.

Depressione e malattie cardiovascolari

I disturbi depressivi sono spesso associati a molte altre patologie e spesso anche al disagio sociale¹⁰⁻¹¹. Allo stesso modo le patologie cardiovascolari sono due volte più elevate nei soggetti con disagi sociali e depressione¹²⁻¹⁴. Numerosi studi osservazionali, condotti per diverso tempo, hanno evidenziato una maggiore comparsa di patologie cardiovascolari nei pazienti che presentavano disturbi dell'umore. Le patologie cardiovascolari si presentavano con una frequenza compresa tra l'1,5 al 4,5% nei soggetti con sindromi depressive rispetto ai soggetti senza sintomi depressivi¹⁵⁻¹⁹; allo stesso tempo un maggior aumento delle malattie cardiovascolari veniva osservato nei soggetti con disturbi depressivi maggiori rispetto a quelli con sinto-

mi depressivi minori¹⁵⁻¹⁹. Nel *National Health Examination Follow-up Study*, studio osservazionale che ha avuto una durata di circa 12 anni, è stato evidenziato un aumento delle patologie cardiovascolari, che variava da 1,5 a 2,1 più elevato, nei soggetti che presentavano depressione o alterazioni dell'umore¹⁵. Anche lo studio *Precursors*, che ha seguito circa 1200 studenti di medicina per oltre 40 anni, ha messo in evidenza nei soggetti che presentavano sintomi depressivi (12%) una maggiore presenza di malattie cardiovascolari (2,12 più elevata) rispetto ai soggetti non depressi; inoltre, nei soggetti con depressione, la patologia cardiovascolare insorgeva nei 10 anni successivi alla comparsa dei primi segni della depressione²⁰.

Malattie cardiovascolari e depressione

Nei soggetti coronarici ma non affetti da infarto del miocardio o da angina instabile la prevalenza di depressione era pari al 18%²¹, mentre nei soggetti con infarto del miocardio i segni della depressione maggiore erano presenti nel 25% dei soggetti, mentre i segni della depressione minore erano presenti in misura variabile con una frequenza variabile, nei diversi studi, tra il 27 ed il 65%^{1 17 18 22 23}.

Dall'analisi dei diversi studi si osserva che il rischio di nuovi eventi cardiovascolari aumenta da 2,5 a 5,7 volte rispetto ai soggetti che non presentano i segni della depressione²⁴⁻³³.

Allo stesso modo i soggetti depressi presentavano a carico dell'apparato cardiovascolare una compromissione funzionale cardiaca più grave; infatti si osservava una maggiore riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro²⁸ e la maggior presenza di aritmie minacciose alla registrazione dinamica dell'elettrocardiogramma per 24 ore³⁵. Nei soggetti sottoposti ad intervento di rivascularizzazione chirurgica che presentavano i segni della depressione, si osservava un maggior numero di ricoveri dopo l'intervento rispetto agli altri pazienti che avevano subito il medesimo intervento, ma non presentavano i segni della depressione^{30 36 37}.

Per poter spiegare la maggior incidenza di eventi cardiovascolari nei soggetti depressi si possono ipotizzare sia della cause dirette che delle cause indirette.

Queste ultime possono essere identificate nella scarsa aderenza a modificare i fattori di rischio tradizionali come lo smettere di fumare, instaurare un adeguato controllo della glicemia nei soggetti diabetici, seguire costantemente una dieta al fine di controllare il peso corporeo, seguire in modo regolare un'adeguata attività fisica e, soprattutto, seguire regolarmente la terapia prescritta^{38-41 34 42-45}.

Per le cause dirette diverse sono le ipotesi che possono incrementare nei soggetti depressi il rischio per le malattie cardiovascolari.

Un ruolo importante rivestono le piastrine; infatti nei soggetti depressi è stato osservato un aumento dell'aggregazione delle piastrine secondario ad un aumento dei livelli

del fattore 4 e della β -tromboglobulina, molto probabilmente legato all'aumento dei livelli di serotonina⁴⁶⁻⁵⁰.

Sono stati ipotizzati un aumento del cortisolo ed una riduzione degli omega 3, così come sono stati osservati elevati livelli di omocisteina⁵².

Anche la disfunzione endoteliale, che ha un ruolo importante nelle genesi delle patologie cardiovascolari, sembra essere più accentuata nei soggetti con sintomi depressivi rispetto ai soggetti non depressi⁵¹.

Inoltre nei soggetti depressi è stata osservata un'alterazione del sistema autonomo con aumento del tono simpatico e riduzione di quello parasimpatico, pertanto con un incremento della possibilità di comparsa di aritmie minacciose, che sono alla base della morte improvvisa nel soggetto con patologie cardiovascolari⁵³⁻⁵⁹.

Numerosi studi osservazionali riconoscono un ruolo fondamentale alla riabilitazione, e questa assume maggiore importanza nel soggetto con sintomi depressivi, il quale più facilmente degli altri abbandona i programmi di riabilitazione e più degli altri non riesce a controllare i fattori di rischio tradizionali^{60-62 69-65}.

La terapia medica si basava fino a qualche anno fa sull'uso dei farmaci triciclici (amitriptilina, imipramina, nortriptilina ecc.), ormai abbandonati per i loro effetti negativi nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari. Infatti i farmaci triciclici causano ipotensione ortostatica, con possibile comparsa o aggravamento dell'insufficienza cardiaca, comparsa di disturbi della conduzione atrioventricolare, ma soprattutto comparsa di aritmie minacciose e di conseguenza un aumento del rischio per morte improvvisa⁶⁶⁻⁷⁰.

Da alcuni anni sono a disposizione i farmaci che inibiscono in maniera selettiva il

reuptake della serotonina, come la paroxetina e il citalopram, ed i più recenti inibitori del *reuptake* della serotonina e della noradrenalina, come la venlafaxina, la cui efficacia antidepressiva è ormai universalmente accettata; nel contempo hanno dimostrato un'ottima tollerabilità, soprattutto nei pazienti con patologie cardiovascolari e, in particolare, non hanno presentato gli effetti indesiderati che hanno sconsigliato l'uso dei tricicli.

Per tale motivo questi farmaci hanno dimostrato la loro efficacia e la buona tollerabilità, nei pazienti con patologie cardiovascolari e depressione, in una serie di studi pilota⁷¹⁻⁷⁴.

Sono in corso al momento attuale due studi, il MIND-IT, che utilizza la mirtazapina, ed il SADHART, che utilizza la sertralina, con una numerosità del campione elevata, che verificheranno sia l'efficacia sui sintomi depressivi, sia soprattutto la tollerabilità⁷²⁻⁷⁷, soprattutto nei pazienti cardiopatici.

Terapia

Conclusioni

Sia le malattie cardiovascolari che la depressione hanno una prevalenza elevata; entrambe peggiorano la qualità della vita ed hanno ed avranno un costo sociale elevatissimo. Pur non avendo dati definitivi sembra che la depressione possa diventare un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari. Il trattamento della depressione è fondamentale per migliorare la qualità della vita del paziente, anche in considerazione del fatto che migliorando i sintomi depressivi, il paziente aderisce in misura più significativa al controllo dei fattori di rischio classici, che giocano un ruolo fondamentale sia nella prevenzione primaria che nella prevenzione se-

condaria delle malattie cardiovascolari. Ciò soprattutto in considerazione dei nuovi farmaci a disposizione, gli inibitori del *reuptake* della serotonina e della noradrenalina, che hanno dimostrato avere un'ottima efficacia ed una buona tollerabilità.

Alle base di tutto rimane, comunque, il problema della diagnosi della depressione, che, soprattutto nelle forme lievi, viene difficilmente diagnosticata, soprattutto dai non addetti ai lavori, per cui sarebbe molto importante che a questi ultimi venissero forniti i mezzi necessari per diagnosticare precocemente le forme minori e quindi intraprendere le terapie più idonee.

Bibliografia

- Januzzi JL Jr, Stern TA, Pasternak RC, et al. *The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease*. Arch Intern Med 2000;160:1913-21.
- Jiang W, Krishnan RR, O'Connor CM. *Depression and heart disease: evidence of a link, and its therapeutic implications*. CNS Drugs 2002;16:111-27.
- Kubzansky LD, Kawachi I. *Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease?* J Psychosom Res 2000;48:323-37.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. *Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy*. Circulation 1999;99:2192-217.
- Perlmutter JB, Frishman WH, Feinstein RE. *Major depression as a risk factor for cardiovascular disease: therapeutic implications*. Heart Dis 2000;2:75-82.
- Srinath R, Yusuf S. *Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries*. Circulation 1998;97:596-601.
- Malzberg B. *Mortality among patients with involution melancholia*. Am J Psychiatry 1937;93:1231-8.
- Avery D, Winokur G. *Mortality in depressed patients treated with electroconvulsive therapy and antidepressants*. Arch Gen Psychiatry 1976;33:1029-37.
- Murphy JM, Monson RR, Olivier DC, Sobol AM, Leighton AH. *Affective disorders and mortality. A general population study*. Arch Gen Psychiatry 1987;44:473-80.
- Rickenbacher P, Pfisterer M. *TIME has come to have a closer look at the management of cardiovascular disease in the elderly*. Eur Heart J 2002;23:993-5.
- Stone NJ. *The clinical and economic significance of atherosclerosis*. Am J Med 1996;101:4A6S-9S.
- Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS. *The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions*. Psychiatr Clin North Am 2002;25:685-98.
- Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, et al. *Long-term outcome of episodes of major depression. Clinical and public health significance*. JAMA 1984;252:788-92.
- Keller MB, Boland RJ. *Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression*. Biol Psychiatry 1998;44:348-60.
- Anda R, Williamson D, Jones D, et al. *Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults*. Epidemiology 1993;4:285-94.
- Aromaa A, Raitasalo R, Reunanen A, et al. *Depression and cardiovascular diseases*. Acta Psychiatr Scand Suppl 1994;377:77-82.
- Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al. *Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease*. Am J Cardiol 1996;78:613-7.
- Barefoot JC, Schroll M. *Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample*. Circulation 1996;93:1976-80.
- Pratt LA, Ford DE, Crum RM, et al. *Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up*. Circulation 1996;94:3123-9.
- Ford DE, Mead LA, Chang PP, et al. *Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study*. Arch Intern Med 1998;158:1422-6.
- Carney RM, Rich MW, Tevelde A, et al. *Major depressive disorder in coronary artery disease*. Am J Cardiol 1987;60:1273-5.
- Carney RM, Freedland KE, Sheline YI, et al. *Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists*. Clin Cardiol 1997;20:196-200.
- Bliven BD, Green CP, Spertus JA. *Review of available instruments and methods for assessing quality of life in anti-anginal trials*. Drugs Aging 1998;13:311-20.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. *Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival*. JAMA 1993;270:1819-25.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. *The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression?* Health Psychol 1995;14:388-98.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Juneau M, et al. *Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction*. Psychosom Med 1999;61:26-37.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, et al. *Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction*. Circulation 2000;101:1919-24.

- 28 Lesperance F, Frasere-Smith N, Juneau M, et al. *Depression and 1-year prognosis in unstable angina*. Arch Intern Med 2000;160:1354-60.
- 29 Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajic M, et al. *Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction*. Circulation 2002;105:1049-53.
- 30 Pignay-Demaria V, Lesperance F, Demaria RG, et al. *Depression and anxiety and outcomes of coronary artery bypass surgery*. Ann Thorac Surg 2003;75:314-21.
- 31 Denollet J, Sys SU, Stroobant N, et al. *Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease*. Lancet 1996;347:417-21.
- 32 Denollet J, Brutsaert DL. *Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction*. Circulation 1998;97:167-73.
- 33 Welin C, Lappas G, Wilhelmsen L. *Independent importance of psychosocial factors for prognosis after myocardial infarction*. J Intern Med 2000;247:629-39.
- 34 Frasere-Smith N, Lesperance F, Gravel G, et al. *Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction*. J Psychosom Res 2000;48:471-8.
- 35 Carney RM, Freedland KE, Rich MW, et al. *Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease*. Am J Med 1993;95:23-8.
- 36 Connerney I, Shapiro PA, McLaughlin JS, et al. *Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study*. Lancet 2001;358:1766-71.
- 37 Scheier MF, Matthews KA, Owens JF, et al. *Optimism and rehospitalization after coronary artery bypass graft surgery*. Arch Intern Med 1999;159:829-35.
- 38 McDermott MM, Schmitt B, Wallner E. *Impact of medication nonadherence on coronary heart disease outcomes. A critical review*. Arch Intern Med 1997;157:1921-9.
- 39 Horwitz RI, Viscoli CM, Berkman L, et al. *Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction*. Lancet 1990;336:542-5.
- 40 Druss BG. *Cardiovascular procedures in patients with mental disorders*. JAMA 2000;283:3198-9.
- 41 Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA, et al. *Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction*. JAMA 2000;283:506-11.
- 42 Covey LS, Glassman AH, Stetner F, et al. *A randomized trial of sertraline as a cessation aid for smokers with a history of major depression*. Am J Psychiatry 2002;159:1731-7.
- 43 Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS, et al. *Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction*. Arch Intern Med 2000;160:1818-23.
- 44 Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, et al. *Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease*. Health Psychol 1995;14:88-90.
- 45 Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, et al. *Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature*. Diabetes Care 2000;23:934-42.
- 46 Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, et al. *Exaggerated platelet reactivity in major depression*. Am J Psychiatry 1996;153:1313-7.
- 47 Shimbo D, Child J, Davidson K, et al. *Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes*. Am J Cardiol 2002;89:331-3.
- 48 Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. *Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment*. J Clin Psychopharmacol 2000;20:137-40.
- 49 Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, et al. *Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease*. Biol Psychiatry 1997;42:290-5.
- 50 von Kanel R, Mills PJ, Fainman C, et al. *Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a bio-behavioral pathway to coronary artery disease?* Psychosom Med 2001;63:531-44.
- 51 Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, et al. *Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression*. Am J Cardiol 2001;88:196-8.
- 52 Severus WE, Littman AB, Stoll AL. *Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder*. Harv Rev Psychiatry 2001;9:280-93.
- 53 Agelink MW, Boz C, Ullrich H, et al. *Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment*. Psychiatry Res 2002;113:139-49.
- 54 Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, et al. *Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction*. Circulation 2001;104:2024-8.
- 55 Gorman JM, Sloan RP. *Heart rate variability in depressive and anxiety disorders*. Am Heart J 2000;140:77-83.
- 56 Lin LY, Wu CC, Liu YB, et al. *Derangement of heart rate variability during a catastrophic earthquake: a possible mechanism for increased heart attacks*. Pacing Clin Electrophysiol 2001;24:1596-601.
- 57 Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. *The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction*. Circulation 1993;88:927-34.
- 58 van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, et al. *Heart rate variability*. Ann Intern Med 1993;118:436-47.
- 59 Hughes JW, Stoney CM. *Depressed mood is related to high-frequency heart rate variability during stressors*. Psychosom Med 2000;62:796-803.
- 60 Milani RV, Lavie CJ. *Prevalence and effects of cardiac rehabilitation on depression in the elderly with coronary heart disease*. Am J Cardiol 1998;81:1233-6.
- 61 Ziegelstein RC. *Depression in patients recovering from a myocardial infarction*. JAMA 2001;286:1621-7.
- 62 Turner SC, Bethell HJ, Evans JA, et al. *Patient characteristics and outcomes of cardiac rehabilitation*. J Cardiopulm Rehabil 2002;22:253-60.
- 63 Lavie CJ, Milani RV, Cassidy MM, et al. *Effects of cardiac rehabilitation and exercise training programs in women with depression*. Am J Cardiol 1999;83:1480-3 A7.
- 64 Blanchard CM, Rodgers WM, Courneya KS, et al. *Self-efficacy and mood in cardiac rehabilitation: should gender be considered?* Behav Med 2002;27:149-60.
- 65 Glazer KM, Emery CF, Frid DJ, et al. *Psychological predictors of adherence and outcomes*

- among patients in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:40-6.
- ⁶⁶ Bigger JT, Giardina EG, Perel JM, et al. *Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine hydrochloride*. *N Engl J Med* 1977;296:206-8.
- ⁶⁷ The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction: preliminary report*. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
- ⁶⁸ Giardina EG, Barnard T, Johnson L, et al. *The antiarrhythmic effect of nortriptyline in cardiac patients with ventricular premature depolarizations*. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1363-9.
- ⁶⁹ Raeder EA, Zinsli M, Burckhardt D. *Effect of maprotiline on cardiac arrhythmias*. *Br Med J* 1979;2:102.
- ⁷⁰ Raeder EA, Burckhardt D, Neubauer H, et al. *Long-term tri- and tetra-cyclic antidepressants, myocardial contractility, and cardiac rhythm*. *Br Med J* 1978;2:666-7.
- ⁷¹ Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG, et al. *Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease*. *Am J Psychiatry* 1999;156:1024-8.
- ⁷² Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. *Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina*. *JAMA* 2002;288:701-9.
- ⁷³ Tucker P, Adamson P, Miranda R Jr, et al. *Paroxetine increases heart rate variability in panic disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:370-6.
- ⁷⁴ McFarlane A, Kamath MV, Fallen EL, et al. *Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction*. *Am Heart J* 2001;142:617-23.
- ⁷⁵ Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. *Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents*. *Am J Med* 2000;108:2-8.
- ⁷⁶ Meier CR, Schlienger RG, Jick H. *Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction*. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:179-84.
- ⁷⁷ van den Brink RH, van Melle JP, Honig A, et al. *Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT)*. *Am Heart J* 2002;144:219-25.