

# Depressione, ansia e malattia cardiovascolare: correlati biologici e strategie terapeutiche

## *Depression, anxiety and cardiovascular disease: biological correlations and therapeutic strategies*

RICCARDO TORTA e ANGELA SCALABRINO

*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, Torino*

Negli ultimi anni crescente attenzione è stata posta al problema della comorbidità tra disturbi psichiatrici, in particolare depressione e disturbi d'ansia, e patologia cardiovascolare: vari studi hanno, infatti, evidenziato un'associazione negativa tra la depressione del tono dell'umore e il decorso di una preesistente patologia cardiovascolare, con un rischio di mortalità all'incirca di 3.5 volte superiore nei pazienti che manifestano una depressione post-infartuale, rispetto alla popolazione di soggetti infartuati non depressi (Roose & Dalack, 1992; Glasman & Shapiro, 1998; Lesperance *et al.*, 2000; Ariyo *et al.*, 2000; Pennix *et al.*, 2001). Un disturbo depressivo insorto nel decennio precedente un evento cardiovascolare acuto sarebbe in grado di elevare di ben tre volte il rischio di ischemia miocardica nel sesso maschile; d'altra parte, pazienti di sesso maschile, affetti da cardiopatia ischemica, presenterebbero un rischio depressivo più elevato, rispetto ai controlli sani (Hippisley-Cox *et al.*, 1998).

La depressione rappresenterebbe un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, stabile nel tempo per diverse decadi dall'esordio della sintomatologia depressiva, ed il suo impatto sulla mortalità sarebbe indipendente dalla gravità iniziale della cardiopatia (Ford *et al.*, 1998). Oltre a rappresentare uno dei fattori biologici facilitanti l'insorgenza della patologia cardiovascolare, la depressione esercita un'influenza peggiorativa anche sul decorso e sulla prognosi della cardiopatia ed è in grado di influire negativamente sui programmi terapeutico-riabi-

litativi (Frasure-Smith *et al.*, 1993; 1995; Ladwig *et al.*, 1994; Shapiro, 1996). Il disturbo depressivo, per di più, mostra una tendenza alla cronicizzazione entro un anno dall'evento cardiovascolare (Stern *et al.*, 1977; Schleifer *et al.*, 1989; Travella *et al.*, 1994; Torta *et al.*, 1997), anche nei pazienti coronaropatici che non siano andati incontro ad IMA (Hance *et al.*, 1996; Lesperance *et al.*, 2000), con gravi conseguenze sul piano prognostico. Tra i pazienti coronaropatici, quelli affetti da depressione maggiore presentano, rispetto ai non depressi, una più elevata prevalenza di aritmie ventricolari e vanno incontro più frequentemente a reinfarto, interventi di cardiocirurgia o decesso entro un anno dall'esordio del disturbo affettivo (Carney *et al.*, 1988; 1993). Oltre alla possibilità di gravi complicanze cardiologiche, la depressione incrementa il rischio di morte improvvisa anche nei depressi con anamnesi negativa per patologie cardiovascolari (Roose *et al.*, 1991; Mayou *et al.*, 2000).

Nei pazienti cardiopatici l'ansia può manifestarsi sotto forma di disturbo d'ansia generalizzato, disturbo da panico, disturbo post-traumatico da stress o in comorbidità con disturbi somatici, depressivi, cognitivi o di personalità. Al pari della depressione, anche un disturbo d'ansia può influire significativamente sulla funzionalità psicofisica del paziente coronaropatico, non soltanto dopo un IMA, ma anche nel periodo precedente e successivo ad un intervento di cardiocirurgia (Cay & O'Rourke, 1991; Torta *et al.*, 1993; Perski *et al.*, 1998). Sovente, nei pazienti sottoposti ad intervento di BPAC è possibile rilevare un'ansia patologica condizionante pesantemente il decorso chirurgico, da valutare non solo in termini di sopravvivenza o di complicanze cardiologiche, ma anche sotto il profilo emozionale. L'ansia può essere considerata una variabile indipendente, rispetto ad una successiva reospedalizzazione del paziente per patologia cardiovascolare; la sintomatologia ansiosa, infatti, influisce

---

Indirizzo per la corrispondenza: Prof. R. Torta, Servizio di Psiconcologia, U.O.A.D.U. Chirurgia Oncologica, Az. Ospedaliera S. Giovanni Battista di Torino, Università degli Studi di Torino, Corso Bramante 88, 10126 Torino.

Fax: +39-011-633.4349

E-mail: riccardo.torta@tin.it

significativamente sulla qualità di vita del paziente, intesa in termini di funzionamento globale sotto il profilo fisico, psicologico e del reinserimento sociale-lavorativo (Torta *et al.*, 1992).

Malgrado l'elevata prevalenza, pari all'incirca al 34% (contro una percentuale del 15% nell'ambito della popolazione generale) (Wells *et al.*, 1993), che si eleva fino all'88% qualora si consideri la compresenza di depressione ed ansia (Wishnie *et al.*, 1971), in oltre metà dei casi la depressione in comorbidità con la malattia cardiovascolare risulta sottodiagnosticata e, di conseguenza, non trattata (Carney *et al.*, 1987; Nemeroff *et al.*, 1998), o trattata in maniera non corretta. Secondo Carney *et al.* (1997), nell'ambito della patologia coronarica, solamente il 20% dei casi di depressione vengono riconosciuti e, fatto ancor più grave, soltanto il 10% delle depressioni maggiori viene adeguatamente trattato, con gravi conseguenze per il paziente (aggravamento dei sintomi della patologia organica, maggiore disabilità funzionale e sociale, peggioramento della qualità di vita, ridotta adesione ai programmi volti alla modificazione di stili comportamentali disadattativi, ai trattamenti ed ai controlli medici programmati, peggioramento prognostico, incremento di mortalità), ma anche sul piano socio-economico (prolungamento dei tempi di ospedalizzazione, maggior numero di ricoveri ospedalieri, incremento dei costi socio-economici) (Cassem, 1995; Frasure-Smith *et al.*, 2000; Mayou *et al.*, 2000). Al contrario, il trattamento della depressione può contribuire notevolmente a migliorare la qualità di vita e, probabilmente, anche la sopravvivenza dei pazienti con malattia cardiovascolare (Musselman *et al.*, 1998).

Il trattamento della depressione e dei disturbi d'ansia nei pazienti con patologia cardiovascolare risulta, pertanto, di fondamentale importanza non solamente per le notevoli conseguenze sul livello di sofferenza soggettiva, ma anche per le implicazioni prognostiche che gli aspetti psichici determinano sulla patologia somatica.

### **CORRELATI BIOLOGICI DELLA DEPRESSIONE IN CORSO DI MALATTIA CARDIOVASCOLARE (MCV)**

I disturbi dell'umore e d'ansia associati alla patologia coronarica sono, verosimilmente, espressione clinica sia del significato soggettivo attribuito all'evento, sia del coinvolgimento di peculiari meccanismi neurobiologici. L'esposizione cronica a fattori stressanti provoca, infatti, nel SNC una deplezione di noradrenalina a livello del *locus coeruleus*, cui consegue una ridotta stimola-

zione dei recettori pre-sinaptici ed un'iperstimolazione compensatoria dei recettori post-sinaptici beta-2: tali modificazioni sarebbero implicate nella genesi sia del disturbo depressivo che del disturbo d'ansia (Duman *et al.*, 1997; Biggio, 2000).

Le ipotesi fisiopatologiche attualmente più accreditate per spiegare l'incremento percentuale di mortalità nei pazienti coronaropatici depressi sono varie: la depressione induce, infatti, una serie di modificazioni biologiche coinvolgenti il sistema cardiocircolatorio, il sistema neuroendocrino e la risposta metabolica individuale, con conseguenze particolarmente negative in presenza di una coronaropatia.

Più specificamente, l'iperaggregabilità piastrinica favorirebbe il realizzarsi di eventi trombotici, mentre l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) si correlerebbe a modificazioni del metabolismo glicidico e lipidico; le alterazioni autonome, invece, favorirebbero l'insorgenza di gravi aritmie (Carney *et al.*, 1999). Molta enfasi viene data all'ipotesi di un'alterazione della *Heart Rate Variability* (HRV), parametro che rappresenta la deviazione standard fra gli intervalli R-R dell'ECG, riflettendo il bilanciamento fra l'input simpatico e parasimpatico sul *pace-maker* (Sartz *et al.*, 1992; Task Force ESC, 1996). Secondo tale ipotesi, uno squilibrio (secondario ad iperattivazione dei nuclei ipotalamici posteriori) tra sistema simpatico e parasimpatico a vantaggio del primo, determinerebbe un'ipereccitabilità miocardica che, su un terreno predisposto dalla lesione ischemica cardiaca, potrebbe facilitare, attraverso una riduzione della soglia aritmica, l'insorgenza di fibrillazione ventricolare, causa frequente di morte improvvisa nei soggetti con IMA; un aumento dell'attività parasimpatica, al contrario, innalza la soglia aritmica, con effetti protettivi sul miocardio (Roose & Dalack, 1992; Krittayaphong *et al.*, 1997; Gruen *et al.*, 2000). In tal senso, non appare casuale che la maggior parte degli episodi mortali da fibrillazione ventricolare avvenga nelle prime ore del mattino, periodo in cui le alterazioni neuroendocrine (ad esempio, del cortisolo) raggiungono l'acme proprio nel paziente con depressione maggiore (Torta, in press). L'HRV risulta, in effetti, significativamente ridotta, sia in pazienti con malattia coronarica stabile, ancor prima della realizzazione di eventi ischemici, sia in pazienti affetti da insufficienza congestizia, rappresentando un predittore di mortalità in grado di elevare di 3-5 volte il rischio relativo di mortalità post-IMA (Kleiger *et al.*, 1987; Kop *et al.*, 2001).

Nei pazienti depressi si può rilevare un'analogia riduzione della HRV, conseguente all'inibizione del sistema parasimpatico, il che può rendere ragione dell'aumenta-

ta mortalità che si rileva nei cardiopatici con comorbidità depressiva, anche clinicamente asintomatici (Yeragani *et al.*, 2000). Una buona funzionalità cardiaca, di converso, si correla con un elevato livello di HRV (Bigger *et al.*, 1992).

Un'altra ipotesi sul rischio biologico vascolare correlato alla depressione fa riferimento al riscontro, nei depressi, di un'iperaggregabilità piastrinica, sovente responsabile di fenomeni trombotici, verosimilmente correlata ad una disregolazione della trasmissione serotoninergica, per un'alterazione della densità dei recettori 5HT<sub>2a</sub> piastrinici, cui conseguirebbe un'attivazione della funzionalità piastrinica (Musselman *et al.*, 1996; Nemeroff & Musselman, 2000). Tale meccanismo risulterebbe ancor più accentuato nei pazienti con elevati livelli di ostilità e nei fumatori (Markovitz, 1998; Markovitz *et al.*, 1999).

Anche altri fattori partecipanti alla trombogenesi, quali il fattore piastrinico 4 (PF4) e la beta-tromboglobulina (b-TG), risultano significativamente elevati in pazienti con comorbidità per depressione e cardiopatia ischemica (Pollock *et al.*, 1995; Laghrissi-Thode *et al.*, 1997).

Un altro fattore responsabile di alterazioni endoteliali coronariche, cui può far seguito la formazione di placche aterosclerotiche, è rappresentato da una eccessiva variabilità dei livelli pressori arteriosi, anch'essa dipendente da uno squilibrio autonomo, a sua volta influenzato da fattori emozionali, quali la depressione, l'ansia, l'ostilità (Sloan *et al.*, 1999). Diversi dati confermano il potenziale ruolo esplicito dall'ostilità nei confronti dell'aterogenesi umana; esistono meccanismi comportamentali e biologici attraverso cui la rabbia e l'ostilità potrebbero promuovere l'aterogenesi, favorendo la progressione della cardiopatia ischemica: soggetti con elevati punteggi di *cynical distrust* (la componente cognitiva dell'ostilità) fumano di più e presentano livelli di fibrinogeno plasmatico più elevati rispetto alla norma. Un elevato livello di *anger-out* (predittore di una rapida progressione peggiorativa dell'aterosclerosi coronarica) si correla, inoltre, con un'incrementata escrezione urinaria di noradrenalina e con elevati livelli di fibrinogeno plasmatico (Salonen *et al.*, 1995).

Anche situazioni di stress emozionale cronico, associate a sentimenti di impotenza o di sconfitta, e la riduzione del supporto sociale che si osserva sovente nei pazienti depressi, contribuiscono in maniera rilevante alla morbilità ed alla mortalità cardiovascolare (Evans *et al.*, 1999), in quanto fattori di attivazione di meccanismi bio-morali coinvolti nello sviluppo o nel peggioramento delle malattie cardiovascolari; si fa riferimento, in particolare, all'amplificata risposta dell'asse HPA, da cui deri-

va un'iperattivazione del sistema adrenergico, la quale, com'è noto, può influire sull'aritmogenesi, sull'aggregabilità piastrinica e sulla viscosità ematica.

Infine, una recente ipotesi fa riferimento al potenziale coinvolgimento di alcuni fattori della flogosi nei meccanismi biologici della depressione, a riprova delle importanti interconnessioni tra sistema immunitario e sistema nervoso centrale; in particolare, un ruolo, in tal senso, verrebbe svolto dall'interleuchina 1-beta (IL-1 $\beta$ ) e dagli antagonisti del recettore IL-1 (Licinio & Wong, 1999).

## **TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE E DELL'ANSIA IN CORSO DI MALATTIA CARDIOVASCOLARE**

Alla luce delle numerose evidenze sull'incremento di morbilità e mortalità da cause cardiache, in corso di depressione e/o disturbi d'ansia, il trattamento psicofarmacologico di tali patologie, attualmente, può rappresentare (insieme alla correzione dei fattori di rischio tradizionali, quali fumo, ipertensione, diabete, dislipidemie, obesità, ecc.) uno dei principali fattori in grado di ridurre significativamente il rischio di morte nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica.

Va, tuttavia, precisato che la depressione e le manifestazioni ansiose, conseguenti ad un evento cardiovascolare acuto, non sempre necessitano di trattamento, potendo, in alcuni casi, configurarsi come reazioni transitorie, correlate alle angosce di morte suscitate dall'evento cardiovascolare e suscettibili di regressione spontanea, dopo un adeguato periodo di rielaborazione da parte del paziente.

Laddove la persistenza o l'aggravamento di uno stato depressivo e/o ansioso ostacolino il progetto terapeutico e riabilitativo, determinando un peggioramento della qualità di vita del paziente ed interferendo col decorso della malattia cardiovascolare, risulta, invece, opportuna una presa in carico terapeutica. In fase riabilitativa precoce può, eventualmente, essere utile il ricorso a tecniche di sostegno psicologico, ad orientamento cognitivo-comportamentale, finalizzate al contenimento della componente di stress somatico.

Fino a qualche anno fa, solamente pochi casi di depressione in comorbidità cardiovascolare venivano trattati farmacologicamente, a causa della scarsa maneggevolezza degli antidepressivi di prima generazione, in particolare dei triciclici (TCA), e del loro sfavorevole rapporto rischio/beneficio, proprio in pazienti in cui i criteri di sicurezza dell'antidepressivo risultano particolar-

mente importanti. Attualmente, l'ampliamento del bagaglio terapeutico antidepressivo (atipici, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o SSRI, inibitori del reuptake sia della serotonina che della noradrenalina o SSNRI, inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina o NARI, antidepressivi ad azione noradrenergica e serotoninergica specifica o NaSSA, ecc.) consente l'utilizzo di molecole con maggiore sicurezza d'impiego anche nei pazienti cardiovascolari.

Gli antidepressivi triciclici (TCA), oltre a mancare di selettività, esercitando un blocco del reuptake sia della NA che della 5HT ed un'azione, più o meno marcata, di tipo anticolinergico, alfa-adrenergico ed istaminergico, presentano una collateralità cardiovascolare multifattoriale. Tali effetti collaterali assumono particolare rilevanza clinica nei soggetti affetti da disturbi della conduzione (principale controindicazione all'uso dei TCA) e richiedono cautela, per le interazioni farmaco-dinamiche e farmacocinetiche, nell'associazione con determinati farmaci di ampio utilizzo nei pazienti cardiologici (calcio-antagonisti, antiaritmici, beta-bloccanti, diuretici).

La collateralità cardiovascolare da TCA è rappresentata principalmente da:

- cardiotossicità diretta, con allungamento del QT, ritardi di conduzione, turbe del ritmo, fino alla fibrillazione ventricolare nei soggetti predisposti (Roose *et al.*, 1999), raramente fino allo scompenso cardiaco congestizio;
- incremento della frequenza cardiaca (aumento del numero delle pulsazioni compreso tra 3-16/min), rischio non trascurabile in pazienti con angina da sforzo o affetti da ischemia silente. I meccanismi patogenetici responsabili dell'aumento di frequenza cardiaca sono molteplici: fra essi significativa risulta l'azione antivagale mediata dal blocco anticolinergico e l'incremento del reuptake neuronale delle catecolamine, in parte bilanciato dall'azione alfa-1 litica che, tuttavia, determinando una ipotensione posturale, induce una tachicardia compensatoria;
- rallentamento della conduzione (prolungamento degli intervalli PR e QRS dell'ECG) e possibile aggravamento di turbe di conduzione (blocco di branca, blocco A-V);
- ipotensione ortostatica, da blocco alfa-adrenergico, problema non trascurabile in presenza di una ridotta perfusione cerebrale, talora favorente il rischio di caduta nel paziente anziano.

I TCA presentano, inoltre, un'attività antiaritmica di tipo IA che rende ragione del rischio aritmogeno derivante dal loro impiego, attraverso un rallentamento del-

la conduzione ed un'eventuale slatentizzazione di foci ectopici di elettrostimolazione (Roose & Spatz, 1999), problema non trascurabile in condizioni di anaerobiosi, analoghe a quelle che si realizzano nel tessuto miocardico ischemico (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II, 1992; Glassman & Roose, 1994).

L'azione anticolinergica ed alfa-1 litica dei TCA risulta prevalente nelle amine terziarie (amitriptilina, clorimipramina, imipramina). Minore collateralità cardiovascolare presentano, invece, la nortriptilina e la desipramina: tali farmaci, metaboliti demetilati rispettivamente dell'amitriptilina e dell'imipramina, presentano un profilo recettoriale più favorevole, rispetto alle molecole madri. Prima dell'avvento degli antidepressivi di seconda generazione, nortriptilina e desipramina hanno rappresentato i triciclici di scelta per il trattamento dei disturbi depressivi associati a patologie cardiovascolari. A tale riguardo, va però ricordato come, in particolare nella popolazione anziana, a seguito della riduzione dei meccanismi demetilativi e dell'eliminazione renale degli idrossimetaboliti, venga a determinarsi una prevalenza delle amine terziarie rispetto alle secondarie (con incremento della collateralità autonoma) ed un aumento relativo degli idrossimetaboliti (con incremento della cardiotossicità ad essi correlata) (Torta *et al.*, 2001).

Gli antidepressivi di seconda generazione (atipici, eterociclici) rappresentano una famiglia non unitaria per la struttura chimica molto eterogenea e per una differente e più mirata selettività sui neurotrasmettitori: tali farmaci presentano una collateralità più diversificata fra le varie molecole e si dimostrano meno rischiosi dei TCA in caso di sovradosaggio. Pur collocandosi all'interno di una classe di farmaci caratterizzati da una minore collateralità, sia cardiovascolare che anticolinergica, rispetto ai TCA, il trazodone può comportare un rischio significativo di ipotensione ortostatica, correlato al potente blocco dei recettori alfa-1, manifestantesi soprattutto durante la fase di picco plasmatico, proporzionalmente ai livelli posologici. Il derivato nefazodone, oltre all'attività antidepressiva 5HT1A mediata, presentando una minore azione alfa-1litica ed oltretutto controbilanciata dall'inibizione del reuptake della NA, provoca una ridotta collateralità ipotensiva.

La mianserina non sembra indurre effetti sulla pressione arteriosa, né modificazioni ECGrafiche; sporadicamente è stata riferita un'ipotensione posturale sistolica, da blocco alfa-1 adrenergico, dose-correlata, ed un'interferenza sulla contrattilità miocardica, oltre ad una potente azione antistaminica, responsabile di sedazione ed incremento ponderale (Moeller, 1983).

Gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) agi-

scono in acuto sia sui recettori 5HT<sub>1</sub> presinaptici, con incremento del rilascio di 5HT, sia sul blocco del reuptake, aumentando la disponibilità di tale neurotrasmettitore a livello sinaptico. In cronico esercitano, invece, un'azione di regolazione sui recettori post-sinaptici, meccanismo tardivo ma più significativo ai fini dell'azione antidepressiva.

Il profilo farmacodinamico degli SSRI attualmente in uso, con lievi differenze tra le varie molecole riguardo l'affinità per i siti di ricaptazione delle amine biogene (NA, 5HT, DA), conferisce a tali farmaci una scarsa o assente azione sui parametri cardiovascolari, quali pressione arteriosa, frequenza cardiaca, tracciato ECGrafico, flusso sanguigno, funzionalità cardiaca. L'assenza di effetti sui canali del calcio o del sodio spiega anche la mancanza di un'azione antiaritmica o pro-aritmica, tipica dei triciclici (Ungvari *et al.*, 1999).

Occasionalmente, può realizzarsi una modesta riduzione della frequenza cardiaca, di scarso significato clinico, mentre sono stati segnalati rari casi di bradicardia sinusale, in soggetti anziani e/o con cardiopatie preesistenti (Glassman *et al.*, 1998; Roose & Spatz, 1999; Roose *et al.*, 1999).

Gli SSRI possono determinare, per meccanismi serotonergici diretti o indiretti, una riduzione dell'aggregazione piastrinica (utile nei pazienti cardiovascolari), ma da sottoporre ad accurato monitoraggio quando sia presente un trattamento concomitante con anticoagulanti (i cui livelli plasmatici risultano, sovente, aumentati in corso di trattamento con alcuni SSRI, in particolare fluoxetina e paroxetina) (Musselman *et al.*, 1996).

Tuttavia, gli SSRI, attraverso l'incremento della neurotrasmissione serotonergica, potenziano gli effetti della 5HT sul tono vasale, sulla permeabilità ed aggregazione capillare e sull'emostasi. La risposta vasale risulta diversa nella coronaria sana, in cui abitualmente si realizza una vasodilatazione, rispetto alla coronaria patologica, nella quale si può realizzare una vasocostrizione. L'azione vasale indiretta da 5HT, indotta dagli SSRI, può comportare manifestazioni cliniche differenziate per ogni paziente, sulla base del tono vasale preesistente, della posologia del farmaco e in rapporto alla proporzione dei sottotipi recettoriali interessati dalle singole molecole. In particolare, in caso di patologia coronarica, la risposta vasale potrà essere inizialmente vasocostrittiva, il che impone una cautela posologica nell'impiego di tali molecole nelle situazioni vascolari acute, compreso l'IMA: è opportuno, in tali contesti clinici, un esordio terapeutico con bassi dosaggi iniziali, seguito da un incremento posologico graduale. Superata la fase temporanea dell'adattamento funzionale dei recettori, tali molecole di-

mostrano una notevole sicurezza d'impiego nel lungo termine (Torta & Berra, 2000; Torta & Monaco, 2001).

Particolare attenzione deve essere posta al profilo di inibizione/induzione da parte degli SSRI nei confronti del sistema enzimatico del citocromo P450, alla luce delle interazioni di tali molecole con farmaci comunemente impiegati nei pazienti cardiopatici, come i beta-bloccanti, gli anticoagulanti e gli antiaritmici di classe IC (Nemeroff *et al.*, 1996). Tali interazioni possono essere evitate selezionando attentamente l'SSRI, dal momento che tale meccanismo può essere differenziato fra le varie molecole (Carney *et al.*, 1997). Maggiormente responsabili di inibizione nei confronti dell'isoenzima 2D6, implicato nel metabolismo di diversi altri psicofarmaci, sono fluoxetina e paroxetina, che aumentano, quindi, i livelli plasmatici dei farmaci associati. Tale fatto richiede cautela posologica nelle politerapie con antiaritmici e beta-bloccanti, ma può essere anche utilizzato (con adeguato monitoraggio) per ridurre la posologia dei farmaci cardiovascolari; con citalopram e sertralina invece, questo tipo di interazioni appare scarsamente significativo (Goodnick & Goldstein, 1998).

Sul versante delle differenze farmacocinetiche tra SSRI, riveste notevole significato clinico il fatto secondo cui, mentre le concentrazioni plasmatiche di citalopram e sertralina sono proporzionali alla dose assunta, così non è per fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina, in quanto tali molecole esercitano un'autoinibizione nei confronti del proprio metabolismo, a livello del citocromo P450 epatico; di conseguenza, gli incrementi posologici di fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina sono responsabili di un aumento non proporzionale delle concentrazioni plasmatiche e dell'emivita di eliminazione (Milne & Goa, 1991; Preskorn, 1993a, b).

Per quanto riguarda l'utilizzo degli SSRI nel trattamento dei pazienti con comorbilità fra patologia cardiovascolare e depressione del tono dell'umore, i risultati degli studi confermano la sostanziale maneggevolezza e sicurezza di tutte le molecole di tale classe. In particolare, gli studi effettuati sulla fluoxetina non hanno evidenziato effetti cardiaci diretti, ad eccezione di una riduzione media del ritmo cardiaco di circa 3 battiti/minuto, in assenza di modificazioni della velocità di conduzione (Upward *et al.*, 1988; Sheline *et al.*, 1997). Anche a dosaggi elevati (sino a 80 mg/die) e nel sovradosaggio, la fluoxetina si è dimostrata priva di tossicità cardiovascolare, senza che si siano osservati fenomeni aritmici e/o di arresto cardiaco (Roose *et al.*, 1998). La fluoxetina è stata utilizzata, inoltre, per il trattamento di pazienti depressi affetti da insufficienza cardiaca congestizia, da difetti di conduzione e/o da aritmie ventrico-

lari; a parte una modesta riduzione della frequenza cardiaca, non si sono registrati effetti pressori in clinostatismo e, dato ancor più importante, non si è manifestata ipotensione ortostatica. La fluoxetina sembra, inoltre, scevra di effetti sulla conduzione cardiaca anche in pazienti con preesistenti blocchi di branca (Roose *et al.*, 1995).

Alcune segnalazioni correlano, però, l'impiego di fluoxetina (e talora di fluvoxamina) con bradicardia e fibrillazione atriale (Sheline *et al.*, 1997; Evans *et al.*, 1999). In pazienti con danno ventricolare sinistro non si sono evidenziati effetti negativi sulla frazione di eiezione correlati al trattamento con fluoxetina; in pazienti con aritmie ventricolari non vi è prova né di effetti pro-, né di effetti anti-aritmici, dato che la fluoxetina non ha le caratteristiche degli agenti antiaritmici di classe I. Come confermano Roose *et al.* (1998), i quali hanno rilevato, in corso di trattamento con fluoxetina, un modesto decremento della frequenza cardiaca (6 battiti/minuto), non significativo clinicamente e dose-indipendente, tale molecola sembra presentare un favorevole profilo cardiovascolare anche nei pazienti gravemente depressi con malattia coronarica grave e stabilizzata. Altri autori hanno evidenziato l'efficacia e la sicurezza della fluoxetina in pazienti con depressione maggiore di moderata entità, successiva ad un primo episodio infartuale, in concomitanza con una riduzione significativa dei livelli di ostilità (Strik *et al.*, 2000).

Per quanto riguarda la fluvoxamina, sotto il profilo della tollerabilità, i dati clinici disponibili riportano una bassa incidenza di effetti collaterali e un ridotto rischio di cardiotoxicità; sembra, inoltre, che l'associazione di bassi dosaggi di fluvoxamina con un anticoagulante (warfarin) sia in grado di prolungare considerevolmente i tempi di coagulazione, effetto che può risultare utile nei pazienti cardiovascolari ma deve essere adeguatamente monitorato (Yap & Low, 1999).

La paroxetina risulta efficace nel trattamento dei disturbi depressivi e/o ansiosi in pazienti affetti da cardiopatia ischemica, come confermato da alcuni studi randomizzati in doppio cieco (Finkel *et al.*, 1996a; Roose *et al.*, 1998); in particolare, in due diversi studi, la paroxetina (20-30 mg/die), in confronto all'amitriptilina (150 mg/die) e alla nortriptilina (25-125 mg/die), non ha mostrato effetti significativi sulla frequenza cardiaca, né sulla HRV, contrariamente ai due TCA; solo nel 2% dei pazienti trattati con paroxetina si sono verificati eventi cardiaci avversi, mentre con la nortriptilina tali effetti si sono manifestati nel 18% dei casi; la paroxetina, inoltre, non ha dimostrato attività antiaritmica di classe I (Rechlin, 1995; Roose *et al.*, 1998).

Come già accennato, alcuni fattori della trombogenesi, quali il fattore piastrinico 4 (PF4) e la beta-tromboglobulina (b-TG), risultano incrementati in pazienti cardiopatici con comorbilità depressiva. Alcuni autori hanno osservato, dopo trattamento con paroxetina, una riduzione significativa dei livelli plasmatici di PF4 e di b-TG, rispetto ai valori basali e ad un gruppo di controllo trattato con nortriptilina (Pollock *et al.*, 1995; Laghrissi-Thode *et al.*, 1997; Pollock *et al.*, 2000). Più recentemente, anche altri autori hanno confermato tale dato, rilevando una normalizzazione dell'attivazione piastrinica, associata alla depressione maggiore, in seguito a trattamento con paroxetina (20 mg/die) per 6 settimane (Musselman *et al.*, 2000). Ancora da confermare risulta l'osservazione di un possibile effetto di inibizione della nitrossidosintetasi da parte della paroxetina, superiore a quello della nortriptilina, in pazienti affetti da cardiopatia ischemica (Finkel *et al.*, 1996b).

La sertralina è stata valutata, in termini di efficacia e di sicurezza, per il trattamento della depressione maggiore nella fase precoce (da 5 giorni a un mese) successivo ad un IMA; nell'85% dei casi è stato riscontrato un miglioramento clinico ed una buona tollerabilità del farmaco, in assenza di modificazioni significative della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, della velocità di conduzione e della frazione di eiezione sinistra, mentre si è evidenziata una tendenza alla riduzione dell'attività ectopica ventricolare, in assenza di variazioni emocoagulative (Shapiro *et al.*, 1999). In un recente studio, effettuato su pazienti con depressione maggiore post-IMA, trattati con sertralina, non si sono evidenziate variazioni della HRV, né della pressione arteriosa, né fenomeni di aritmia ventricolare imputabili al farmaco (Goodnick & Hernandez, 2000). Il trattamento con sertralina di pazienti con depressione post-IMA, inoltre, favorirebbe il recupero della funzionalità autonoma cardiaca, mediato dalle proprietà simpatico-inibitorie della serotonina cerebrale (McFarlane *et al.*, 2001).

Il citalopram rappresenta la molecola più selettiva, quindi più pura, tra gli SSRI, riguardo alla potenza d'inibizione del reuptake della serotonina, presentando, per di più, il vantaggio di una minore interazione con il citocromo P450, il che la rende particolarmente sicura nell'impiego anche in corso di polifarmacoterapie. *Trials* prospettici ed analisi retrospettive hanno confermato la *safety* del citalopram sul piano cardiovascolare, rilevando come unico effetto ECGrafico una modesta riduzione della frequenza cardiaca (8 battiti/minuto), in assenza di modifiche significative sugli intervalli PQ, QRS o QT, sulla conduzione e sulla ripolarizzazione cardiaca, nel trattamento sia a breve che a lungo termine (Rasmussen

*et al.*, 1999). Vanno segnalate le rare osservazioni di cardiotoxicità, in casi di sovradosaggio (tra 600 mg e 2 g) a scopo suicidario, correlate all'idrossimetabolita del citalopram, non significativamente attivo nei range posologici abituali (Personne *et al.*, 1997).

Nel complesso, la buona tollerabilità e sicurezza degli SSRI li fa ritenere i farmaci di prima scelta nella terapia dei pazienti cardiovascolari con depressione e/o ansia (Vampini & Bellantuono, 1998; Roose & Spaatz, 1999; Guck *et al.*, 2001).

Gli inibitori selettivi del reuptake di NA e 5HT (NSRI) presentano come capostipite la venlafaxina, farmaco che non mostra affinità di legame per i recettori muscarinici, alfa-1, alfa-2, beta-adrenergici e istaminergici (Muth *et al.*, 1986). Il profilo farmacodinamico conferisce a tale molecola un'elevata tollerabilità, con bassa incidenza di effetti collaterali cardiovascolari; non sono state, infatti, evidenziate proprietà ipotensive, né modificazioni significative della frequenza cardiaca correlate a stimolazione dei recettori alfa-1 adrenergici e muscarinici. La venlafaxina determina un lieve incremento della frequenza cardiaca, clinicamente non significativo (circa 4 pulsazioni/minuto), anche se, talora, dai pazienti viene riferita una transitoria tachicardia. Un incremento della pressione arteriosa, dose-dipendente, risulta osservabile in una modesta percentuale di soggetti trattati con dosaggi in range medio-alto (225-300 mg), posologia alla quale maggiormente si estrinseca un incremento del tono simpatico conseguente al blocco del reuptake della NA. Il monitoraggio della PAO si impone, tuttavia, nel corso del trattamento, per la possibile persistenza di tali incrementi pressori. Alterazioni ECGrafiche (allungamento del PR e del QRS) ed aritmie sono state riscontrate solamente in un'esigua percentuale di pazienti, inferiore al 2% (Bezhlibnyk-Butler & Jeffries, 1996). L'impiego di alti dosaggi (> 225 mg/die) di venlafaxina nei pazienti coronaropatici ipertesi andrebbe, quindi, evitato o utilizzato con cautela, monitorando i parametri funzionali.

La mirtazapina è un antidepressivo noradrenergico e serotoninergico specifico (NaSSA) che incrementa il rilascio sia della noradrenalina, mediante un blocco dei recettori alfa-2 presinaptici, sia della serotonina. Su quest'ultimo sistema, tuttavia, la mirtazapina agisce in modo selettivo, bloccando i recettori 5HT<sub>2</sub> e 5HT<sub>3</sub> e consentendo la risposta 5HT<sub>1A</sub> mediata. Vari studi controllati hanno dimostrato un'efficacia della mirtazapina equivalente a quella dei TCA, ma con minore percentuale di *drop-out* (Kasper, 1997). E' stata segnalata una possibile riduzione della HRV, in assenza di effetti pressori (Tulen *et al.*, 1996), oltre ad un'azione antistaminica, responsabile di sedazione e di incremento ponderale, ef-

fetto collaterale non favorevole nei pazienti cardiopatici.

La reboxetina è un inibitore selettivo del reuptake della serotonina (NARI) non tricyclic, più potente della desipramina, ma priva, rispetto a quest'ultima, di effetti anticolinergici; nei pazienti anziani e nei cardiopatici, tale molecola si è dimostrata più sicura, in confronto all'imipramina, riguardo la possibilità di comparsa di ipotensione ortostatica (da blocco alfa-1), tachicardia e disturbi di conduzione, a fronte di un'analogha efficacia antidepressiva (Katona *et al.*, 1999).

Tra le benzamidi sostituite, l'amisulpride, proposta in alcuni paesi a bassi dosaggi (50 mg/die) nella terapia del disturbo distimico (World Health Organization, 1996), risulta ben tollerata nei pazienti depressi con patologia cardiovascolare, grazie ad alcune sue caratteristiche, quali la rapidità d'azione, la buona tollerabilità soggettiva, l'assenza di collateralità cardiovascolare, la pronta azione attivante e procenestesica (Torta *et al.*, 2001). In uno studio condotto su un'ampia casistica di pazienti depressi affetti da patologie cardiocerebrovascolari (IMA, stroke, aritmie, by-pass aorto-coronarico), trattati con amisulpride, non sono state riscontrate variazioni ECGrafiche, né pressorie, né interazioni cliniche con farmaci vasoattivi (anticoagulanti, antipertensivi). Per contro, nell'ambito della collateralità a lungo termine del farmaco, bisogna tener conto della rapida induzione di iperprolattinemia e del possibile incremento ponderale che, nei pazienti cardiopatici, può rappresentare un problema, sia da un punto di vista internistico che riabilitativo (Torta *et al.*, 1998).

## CONCLUSIONI

Dai molti dati a disposizione emerge come la presenza di un disturbo depressivo o ansioso, in comorbilità con la patologia cardiovascolare, possa indurre, oltre ad una compromissione della qualità di vita, un netto peggioramento, sia prognostico che in termini di decorso, della patologia organica. Malgrado ciò, la presa in carico terapeutica risulta a tutt'oggi piuttosto ridotta, pur disponendo di nuove categorie di antidepressivi dotati di notevole sicurezza d'impiego. Dato l'elevato rischio di mortalità nel paziente cardiopatico determinato dalla comorbilità depressiva e/o ansiosa, è indispensabile una precoce identificazione ed il successivo trattamento di tali disturbi psichici.

Nella terapia psicofarmacologica della depressione in comorbilità con una cardiopatia, è necessaria molta cautela nell'impiego dei TCA, per la nota collateralità negativa sul piano cardiovascolare e per il rischio di seda-

zione e di incremento ponderale nel medio-lungo termine.

Gli SSRI, privi di effetti autonomici e cardiossici, rappresentano per la documentata efficacia, tollerabilità e sicurezza, gli antidepressivi di prima scelta in questa tipologia di pazienti, da utilizzare con cautela posologica nella fase acuta della patologia cardiovascolare per una possibile azione vasocostrittiva coronarica.

Per le altre classi di farmaci antidepressivi (NSRI, NARI, NaSSA) sono ancora necessari studi clinici controllati che possano confermare le iniziali impressioni cliniche di sicurezza d'impiego nei pazienti cardiocerebrovascolari.

Risulta fondamentale, come in ogni forma di comorbidità fra patologia organica e psichica una presa in carico del paziente che tenga conto della complessità di individuo malato, attraverso la valutazione e il trattamento degli aspetti sia fisici che emozionali della malattia, considerando non solamente la significativa ricaduta sul livello di sofferenza soggettiva, ma rileggendo tale comorbidità come elemento prognosticamente sfavorevole nel contesto del decorso della stessa malattia somatica.

## BIBLIOGRAFIA

- Ariyo A.A., Haan M. & Tangen C.M. (2000). Depressive symptoms and coronary heart disease and mortality in elderly americans. *Circulation* 102, 1773-1779.
- Bezchlibnyk-Butler K. & Jeffries J.J. (1996). *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*, 5th ed. revised. Hogrefe & Huber: Toronto.
- Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E. & Rottman J.N. (1992). Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 85, 164-171.
- Biggio G. (2000). L'ansia nelle patologie neurologiche: dal sintomo alla sindrome. In *XV Corso di Aggiornamento della Società Italiana di Neurologia*. Milano.
- Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II (CAST II) Investigators (1992). Effects of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 327, 227-233.
- Carney R.M., Rich M.W., teVelde A.J., Saini J., Clark K. & Jaffe A.S. (1987). Major depressive disorders in coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 60, 273-275.
- Carney R.M., Rich M.W., Freedland K.E., Saini J., teVelde A., Simeone C. & Clark K. (1988). Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine* 50, 627-633.
- Carney R.M., Freedland K.E., Rich M.W., Smith L.J. & Jaffe A.S. (1993). Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. *American Journal of Medicine* 95, 23-28.
- Carney R.M., Freedland K.E., Sheline Y.I. & Weiss E.S. (1997). Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists. *Clinical Cardiology* 20, 196-200.
- Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C., Cryer P.E., Skala J.A., Lynch T. & Jaffe A.S. (1999). Major depression, heart rate and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biological Psychiatry* 45 (4), 458-63.
- Cassem E.H. (1995). Depressive disorders in the medically ill. An overview. *Psychosomatics* 36, 2-10.
- Cay E.L. & O'Rourke A. (1991). The emotional state of patients after coronary bypass surgery. In *Abstracts of International Symposium "Quality of life after open heart surgery"*. Anversa.
- Duman R.S., Heninger G.R. & Nestler E.J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Archives of General Psychiatry* 54 (7), 597-606.
- Evans D.L., Staab J.P. & Petitto J.M. (1999). Depression in medical setting: biopsychological interactions and treatment considerations. *Journal of Clinical Psychiatry*, Suppl. No. 4, vol. 60, pp. 40-55.
- Finkel M.S., Laghrissi-Thode F., Pollock B.G. & Rong J. (1996a). Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacological Bulletin* 32 (4), 653-658.
- Finkel S.M., Gaffey A. & Laghrissi-Thode F. (1996b). Randomized trial of antidepressants in patients with ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, Suppl. A, vol. 27, p. 186.
- Ford D.E., Mead L.A., Chang P.P., Cooper-Patrick L., Wang N.Y. & Klag M.J. (1998). Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursor study. *Archives of Internal Medicine* 158 (13), 1422-1426.
- Frasere Smith N., Lesperance F. & Talajic M. (1993). Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *Journal of the American Medical Association* 270, 1819-1825.
- Frasere-Smith N., Lesperance F. & Talajic M. (1995). Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 91, 999-1005.
- Frasere-Smith N., Lesperance F., Gravel G., Masson A., Juneau M., Talajic M. & Bourassa M.G. (2000). Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction. *Journal of Psychosomatic Research* 48 (4-5), 471-478.
- Glassman A.H. & Roose S.P. (1994). Antidepressant choice in the patient with cardiac disease: lesson from the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST) studies. *Journal of Clinical Psychiatry* 18, 61-65.
- Glassman A.H. & Shapiro P.A. (1998). Depression and the course of coronary artery disease. *American Journal of Psychiatry* 155, 4-11.
- Glassman A.H., Rodriguez A.I. & Shapiro P.A. (1998). The use of antidepressant drugs in patients with heart disease. *Journal of Clinical Psychiatry*, Suppl. No. 10, vol. 59, pp. 16-21.
- Goodnick P.J. & Goldstein B.J. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders - I. Basic Pharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 12, 5-20.
- Goodnick P.J. & Hernandez M. (2000). Treatment of depression in comorbid medical illness. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 1 (7), 1367-1384.
- Gruen R.J., Ehrlich J. & Silva R. (2000). Cognitive factors and stress-induced changes in catecholamine biochemistry. *Psychiatry Research* 93, 55-61.
- Guck T.P., Kavan M.G., Elsasser G.N. & Barone E.J. (2001). Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *American Family Physician* 64 (4), 573.
- Hance M., Carney R.M., Freedland K.E. & Skala J. (1996). Depression in patients with coronary artery disease. *General Hospital of Psychiatry* 18, 61-65.
- Hippisley-Cox J., Fielding K. & Pringle M. (1998). Depression as a

- risk factor for ischaemic heart disease in men: population based case-control study. *British Medical Journal* 316 (7146), 1714-1719.
- Kasper S. (1997). Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression: the place of mirtazapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 17, 19-28.
- Katona C., Bercoff E., Chiu E., Tack P., Versiani M. & Woelk H. (1999). Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomized trial. *Journal of Affective Disorders* 55 (2-3), 203-213.
- Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger T., Moss A.J. & the Multicenter Post-infarction Research Group (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 59, 256-262.
- Kop W.J., Verdino R.J., Gottfienner J.S., O'Leary S.T., Bairey Merz C.N. & Krantz D.S. (2001). Changes in heart rate and heart rate variability before ambulatory ischemic events (1). *Journal of the American College of Cardiology* 38 (3), 742-749.
- Krittayaphong R., Cascio W.E., Light K.C., Sheffield D., Golden R.N., Finkel J.B., Glekas G., Koch G.G. & Sheps D.S. (1997). Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosomatic Medicine* 59, 3, 231-235.
- Ladwig K.H., Roll G., Breithardt G., Budde T. & Borggrefe M. (1994). Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 343, 20-23.
- Laghrissi-Thode F., Wagner W.R., Pollock B.G., Johnson P.C. & Finkel M.S. (1997). Elevated platelet factor 4 and beta-tomboglobulin plasma level in depressed patients with ischemic heart disease. *Biological Psychiatry* 42, 290-295.
- Lesperance F., Frasure-Smith N., Juneau M. & Theroux P. (2000). Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Archives of Internal Medicine* 160, 1354-1360.
- Licinio J. & Wong M.L. (1999). The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Molecular Psychiatry* 4, 317-327.
- Markovitz J.K. (1998). Hostility is associated with increased platelet activation in coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine* 60 (5), 586-591.
- Markovitz J.K., Tolbert L. & Winders S.E. (1999). Increased serotonin receptor density and platelet GPIIb/IIIa activation among smokers. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 19, 762-766.
- Mayou R.A., Gill D. & Thompson D.R. (2000). Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosomatic Medicine* 62, 212-219.
- McFarlane A., Kamath M.V., Fallen E.L., Malcon V., Cherian F. & Norman G. (2001). Effects of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *American Heart Journal* 142 (4), 617-623.
- Milne R.J. & Goa K. (1991). Citalopram: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutical potential in depressive illness. *Drugs* 41, 450-477.
- Moeller M. (1983). Mianserin: cardiovascular effects in elderly patients. *Psychopharmacology* 80, 174-177.
- Musselman D.L., Tomer A., Manatunga A.K., Knight B.T., Porter M.R., Kasey S., Marzec U., Harker L.A. & Nemeroff C.B. (1996). Exaggerated platelet reactivity in major depression. *American Journal of Psychiatry* 153, 1313-1317.
- Musselman D.L., Evans D.L. & Nemeroff C.B. (1998). The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology and treatment. *Archives of General Psychiatry* 55 (7), 580-592.
- Musselman D.L., Marzec U.M., Manatunga A., Penna S., Reemssnyder A., Knight B.T., Baron A., Hanson S.R. & Nemeroff C.B. (2000). Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry* 57 (9), 875-882.
- Muth E.A., Haskins J.T., Moyer J.A., Husbands G.E.M., Nielsen S.T. & Sigg E.B. (1986). Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound WY-45.030, an ethylcyclohexanol derivative. *Biochemical Pharmacology* 56, 574-579.
- Nemeroff C.B. & Musselman D.L. (2000). Are platelets the link between depression and ischemic heart disease? *American Heart Journal*, Suppl. No. 4, vol. 140, pp. 57-62.
- Nemeroff C.B., DeVane C.L. & Pollock B.G. (1996). Newer antidepressants and the cithochrome P450 system. *American Journal of Psychiatry* 153, 311-320.
- Nemeroff C.B., Musselman D.L. & Evans D.L. (1998). Depression and cardiac disease. *Depression and Anxiety*, Suppl. No. 1, vol. 8, pp. 71-79.
- Penninx B.W., Beekman A.T., Honig A., Deeg D.J., Schoevers R.A., van Eijk J.T. & van Tilburg W. (2001). Depression and cardiac mortality. *Archives of General Psychiatry* 58, 221-227.
- Perski A., Feleke E., Anderson G., Samad B.A., Westerlund H., Ericsson C.G. & Rehnqvist N. (1998). Emotional distress before coronary bypass grafting limits the benefit of surgery. *American Heart Journal* 136 (3), 510-517.
- Personne M., Sjoberg G. & Persson H. (1997). Citalopram overdose: review of cases treated in Swedish hospitals. *Clinical Toxicology* 35, 237-240.
- Pollock B.G., Laghrissi-Thode F. & Wagner W.R. (1995). Increased PF4 and beta-TG in depressed patients with ischemic heart disease. In *Abstracts of the 34th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*. San Juan, Puerto Rico, p. 121.
- Pollock B.G., Laghrissi-Thode F. & Wagner W.R. (2000). Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 20 (2), 137-140.
- Preskorn S.H. (1993a). Recent pharmacological advances in antidepressant therapy for the elderly. *American Journal of Medicine* 94, 2-12.
- Preskorn S.H. (1993b). Pharmacokinetics of antidepressant: why and how they are relevant to treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 54, 14-34.
- Rasmussen S.L., Overo K.F. & Tanghoj P. (1999). Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 19 (5), 407-415.
- Rechlin T. (1995). Effects of psychopharmacologic therapy on heart rate variation. *Nervenarzt* 66 (9), 678-685.
- Roose S.P. & Dalack G.W. (1992). Treating the depressed patients with cardiovascular problems. *Journal of Clinical Psychiatry*, Suppl. No. 9, vol. 53, pp. 25-31.
- Roose S.P. & Spatz E. (1999). Treating depression in patients with ischaemic heart disease: which agents are best to use and to avoid? *Drug Safety* 20, 459-465.
- Roose S.P., Dalack G.W. & Woodring S. (1991). Death, depression and heart disease. *Journal of Clinical Psychiatry*, Suppl. No. 6, vol. 52, pp. 34-39.
- Roose S.P., Glassman A.H. & Woodring S. (1995). Can antidepressant be used in patients with serious heart disease? In *Abstract of the 8th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology*

- macology, Venice.
- Roose S.P., Glassman A.H. & Attia E. (1998). Fluoxetine safety in patients with heart disease. *American Journal of Psychiatry*, Suppl. No. 10, vol. 59, pp. 4-8.
- Roose S.P., Devanand D. & Suthers K. (1999). Depression: treating the patients with comorbid cardiac disease. *Geriatrics* 54, 20-21, 25-26, 29-31.
- Salonen J.T., Julkunen J., Kaplan G.A., Kauhanen J. & Salonen R. (1995). Anger, hostility and progression of arteriosclerotic disease. In *Abstract of the VIIIth Congress of the European College of Neuropsychopharmacology*, Venice.
- Schartz P.J., La Rovere M.T. & Vanoli E. (1992). Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observation for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation*, Suppl. No. I, vol. 85, pp. 177-191.
- Schleifer S.J., Macari-Hinson M.W. & Coyle D.A. (1989). The nature and course of depression following myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine* 149, 1785-1789.
- Shapiro P.A. (1996). Psychiatric aspects of cardiovascular disease. *Psychiatric Clinics of North America* 19 (3), 613-629.
- Shapiro P.A., Lesperance F. & Frasure-Smith N. (1999). An open label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT Trial). Sertraline antidepressant Heart Attack Trial. *American Heart Journal* 137 (6), 1100-1106.
- Sheline Y.I., Freedland K.E. & Carney R.M. (1997). How safe are serotonin reuptake inhibitors for depression in patients with coronary artery disease? *American Journal of Medicine* 102 (1), 54-59.
- Sloan R.P., Shapiro P.A. & Bagiella E. (1999). Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: a psychophysiological model of coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine* 61, 58-68.
- Stern J.J., Pascale L. & Ackerman A. (1977). Life adjustment post myocardial infarction: determining predictive variables. *Archives of Internal Medicine* 137, 1680-1685.
- Strik J.J., Honig A., Lousberg R., Cheriex E.C., Tuynman-Qua H.G., Kuijpers P.M., Wellens H.J. & Van Praag H.M. (2000). 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. *Psychosomatic Medicine* 62 (6), 783-789.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability. Standard of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 9, 1043-1065.
- Torta R. (in press). La depressione nella comorbilità neurologica e cardiovascolare. *Facts News and Views*.
- Torta R. & Berra C. (2000). La farmacodinamica degli SSRI: dalla selettività alla complessità d'azione recettoriale. *Facts News and Views* (SINPF), Suppl. No. 1, vol. 2, pp. 9-12.
- Torta R. & Monaco F. (2001). *Depressione e Stroke*. UTET: Torino.
- Torta R., Pinna Pintor P., Alfieri O., Giammaria M., Borio R., Cicolin A., Ravizza L., Bartolozzi S., Caruzzo E., Mariani F., Ravarino G. & Triumbari F. (1992). Clinical outcome and emotional-behavioural status after isolated coronary surgery. *Quality of Life Research* 1 (3), 177-185.
- Torta R., Borio R., Varetto A. & Pinna Pintor P. (1993). Profilo emozionale nel paziente anziano dopo BPAC: considerazioni sui parametri ansia, depressione e qualità della vita. In *Atti del III Congresso Nazionale della Società Italiana di CardioNeurologia, Prevenzione Cardiovascolare*, vol. 2, pp. 17-18. Ediesse: Pavia.
- Torta R., Pinna Pintor P., Cicolin A., Giammaria M., Bartolozzi S., Bobbio M. & Alfieri O. (1997). Quality of life after coronary artery bypass surgery. *Journal of Heart Failure* 4 (1), 78.
- Torta R., Scalabrino A. & Borio R. (1998). Amisulpride e patologia cardiovascolare. *Giornale Italiano di Psicopatologia*, Suppl. No. 1 vol. 4, p. 107.
- Torta R., Berra C., Ambrosino A. & Scalabrino A. (2001). Therapeutic aspects of depression in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, Suppl. No. 7, pp. 401-412.
- Travella J.I., Forrester A.W., Schultz S.K. & Robinson R.G. (1994). Depression following myocardial infarction: a one year longitudinal study. *Internal Journal of Psychiatry Medicine*, Suppl. No. 4, vol. 24, pp. 357-369.
- Tulen J.K., Bruijn J.A., de Man K.J., Pepplinkhuizen L., van den Meiracker A.H. & Man in't Veld A.J. (1996). Cardiovascular variability in major depressive disorder and effects of imipramine or mirtazapine (Org 3770). *Journal of Clinical Psychopharmacology* 16 (2), 135-145.
- Ungvari Z., Pacher P., Kecskemeti V. & Koller A. (1999). Fluoxetine dilates isolated small cerebral arteries of rats and attenuates constrictions to serotonin, norepinephrin and a voltage-dependent Ca (2+) channel opener. *Stroke* 30 (9), 1949-1954.
- Upward J.W., Edwards J.G., Goldie A. & Waller D.G. (1988). Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function. *British Journal of Clinical Pharmacology* 26, 399-402.
- Vampini C. & Bellantuono C. (1998). Cardiopatia ischemica e depressione: aspetti epidemiologici, fisiopatologici e terapeutici. *Rivista di Psichiatria* 33 (4), 1-7.
- Wells K.B., Rogers W., Burnam M.A. & Camp P. (1993). Course of depression in patients with hypertension, myocardial infarction, or insulin-dependent diabetes. *American Journal of Psychiatry* 150, 632-638.
- Wishnie H.A., Hackett T.P. & Cassem N.H. (1971). Psychological hazard of convalescence following myocardial infarction. *Journal of the American Medical Association* 215, 1292-1296.
- World Health Organization (1996). *Dysthymia in Neurological Disorders*. WHO: Geneva.
- Yap K.B. & Low S.T. (1999). Interaction of fluvoxamine with warfarin in an elderly woman. *Singapore Medicine Journal* 40 (7), 480-482.
- Yeragani V.K., Pohl R. & Jampala V.C. (2000). Increased QT variability in patients with panic disorder and depression. *Psychiatric Research* 93, 225-235.