

# Choroby układu krążenia u kobiet z depresją: kolejny powód do zmartwień

Valerie H. Taylor, MD, PhD, FRCPC, Claudio N. Soares, MD, PhD, FRCPC

- Prawdopodobieństwo zachorowania na dużą depresję (MDD) jest większe u kobiet niż mężczyzn. Choroby układu krążenia (ChSN) są największą pojedynczą przyczyną śmierci wśród kobiet, odpowiadając za 33% wszystkich zgonów.
- Zwiększone rozpowszechnienie MDD i ChSN przyczynia się do łącznego obciążenia chorobą u kobiet. Niemniej w niewielu badaniach oceniano potencjalną rolę różnic płci w rozwoju i leczeniu ChSN u chorych na depresję.
- Rozpowszechnienie ChSN wśród kobiet z MDD wydaje się modulowane przez zmiany hormonalne i różne odpowiedzi zapalne na różnych etapach cyklu reprodukcyjnego.

## Streszczenie

*Choroby układu krążenia są największą pojedynczą przyczyną zgonów kobiet na świecie, odpowiadając za 33% wszystkich zgonów. W wielu krajach corocznie na ChSN umiera więcej kobiet niż mężczyzn, co zwraca uwagę na wyjątkowe aspekty zarządzania czynnikami ryzyka ChSN u kobiet.*

*Również MDD częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn, stąd zaburzenia sercowo-naczyniowe wśród pacjentek z takimi przewlekłymi zaburzeniami psychicznymi, jak depresja, zwiększają podatność oraz przyczyniają się do zwiększenia łącznego obciążenia chorobą u kobiet. Zmiany kliniczne i hormonalne pojawiające się podczas ciąży i w okresie pomenopauzalnym również stanowią wydarzenia wymagające szczególnej troski i są okresami wzmożonej wrażliwości zarówno na zaburzenia nastroju, jak i na ryzyko sercowo-naczyniowe. Artykuł ten porusza rolę płci w stratyfikacji ryzyka i ocenie stopnia odpowiedzi na interwencje prewencyjne dotyczące ChSN u kobiet z depresją. Zawiera także przegląd dowodów dotyczących roli hormonów płciowych jako modulatorów, biomarkerów i klinicznych miar ChSN u kobiet z depresją.*

## Wprowadzenie

Choroba wieńcowa, udary i choroby naczyń obwodowych przyczyniają się do całkowitej śmiertelności przypisywanej chorobom układu krążenia (ChSN). Mimo znaczących wysiłków w zakresie prewencji ChSN pozostają one najpoważniejszym problemem ochrony zdrowia w krajach rozwiniętych. Powodują śmierć co piątej osoby<sup>1</sup> i są główną przyczyną zgonów w Stanach Zjednoczonych i większości rozwiniętych krajów świata zachodniego. Stanowią także największą pojedynczą przyczynę zgonów wśród kobiet.<sup>2</sup> W wielu krajach, w tym w USA, każdego roku z powodu ChSN umiera więcej kobiet niż mężczyzn.<sup>2,3</sup> Chociaż więcej uwagi poświęca się innym chorobom kobiecym, takim jak

rak piersi, znacznie więcej kobiet umiera z powodu ChSN niż z powodu raka piersi (odpowiednio 1 na 2,6 vs 1 na 30).

Częściej rozpoznawana wśród kobiet jest także duża depresja.<sup>4</sup> Zapadalność na choroby układu krążenia wśród pacjentek z przewlekłymi schorzeniami psychicznymi, takimi jak depresja, może więc stwarzać zwiększone, łączne obciążenie chorobą wśród kobiet – w sensie rozpowszechnienia oraz dostępu do świadczeń. Wydaje się, że płeć nie tylko predysponuje kobiety z depresją do rozwoju ChSN, lecz także wpływa na zapadalność na depresję u kobiet z chorobami serca. Na przykład ostatnie dane sugerują, że ryzyko rozwoju depresji po świątym zawale mięśnia sercowego może być szczególnie wysokie wśród młodych kobiet.<sup>5</sup>

Dr Taylor, assistant professor, Department of Psychiatry and Behavioral Neuroscience, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Dr Soares, academic head, Mood Disorders Division, associate professor, Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, director, Women's Health Concerns Clinic, St. Joseph's Healthcare Hamilton.

Dr Taylor jest konsultantką w firmie Sanofi-Aventis; współpracuje z biurami prasowymi firm Allergan, AstraZeneca, Sanofi-Aventis; otrzymała granty od Canadian Institute of Health Research, Center for Minimally Invasive Surgery, Community Health, Education, Research Fund, National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression, Ontario Mental Health Foundation, Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons oraz otrzymała środki finansowe do firm Novartis i Sanofi-Aventis. Dr Soares jest konsultantem firm Bayer, Concert, Sepracor, Wyeth, współpracuje z biurami prasowymi firm AstraZeneca, Lundbeck, Wyeth, otrzymał wsparcie badawcze od następujących firm i instytucji Allergan, NCE, AstraZeneca, Canadian Institute of Health Research, Eli Lilly, Hamilton Community Foundation, National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression, Physicians Service Incorporated.

Adres do korespondencji: Valerie H. Taylor, MD, PhD, FRCPC, Assistant Professor, Department of Psychiatry and Behavioral Neuroscience, McMaster University, 1280 Main St West, Hamilton, Ontario, L8S4L8, Kanada; e-mail: taylorv@mcmaster.ca.

Pacjentki z MDD ogólnie umierają młodziej niż kobiety bez zaburzeń nastroju, a dane dotyczące śmiertelności gromadzone od 1916 roku wśród kobiet z zaburzeniami nastroju potwierdzają jej wzrost.<sup>6,7</sup> Trwające cztery dekady badanie wykazało nadmierną śmiertelność pacjentów maniakalnych i depresyjnych obu płci, z największym wzrostem umieralności w okresie 10 lat po hospitalizacji z powodu zaburzeń nastroju. Badanie populacyjne swoistych odsetków śmiertelności (specific mortality ratio, SMR) przeprowadzone z udziałem pacjentów z MDD lub zaburzeniem dwubiegunowym w latach 1973-95 ujawniło, że SMR z powodu wszystkich naturalnych przyczyn śmierci wynosiły 1,9 dla mężczyzn i 2,1 dla kobiet z chorobą dwubiegunową oraz odpowiednio 1,5 i 1,6 wśród osób z depresją.<sup>8</sup> W metaanalizie oceniającej nadmierną umieralność w przebiegu MDD wykazano wzrost względnego ryzyka zgonu wśród pacjentów z depresją w porównaniu z pacjentami bez depresji (1,81, 95% PU 1,58-2,07).<sup>9</sup> Duży komponent tego wzrostu ryzyka zgonu jest przypisywany ChSN.<sup>8</sup> Wśród kobiet z MDD ChSN odpowiadają za więcej zgonów niż samobójstwa.<sup>8</sup> Dostępne dane sugerują, że na patofizjologię zaburzeń nastroju oraz na ich wkład w ryzyko względne związane z chorobami układu krążenia i niewydolnością serca wpływać może płeć, co może mieć potencjalne znaczenie dla prewencji, diagnostyki i leczenia tych chorób.

### Zespół metaboliczny u kobiet z dużą depresją

Częściowym wyjaśnieniem zwiększonej częstości występowania ChSN wśród kobiet w ogóle, a szczególnie wśród kobiet z zaburzeniami nastroju, może być zwiększona podatność tej populacji na rozwój zespołu metabolicznego (ZM). ZM jest określony przez grupę czynników ryzyka przyczyniających się ostatecznie do rozwoju ChSN.<sup>10</sup> Z definicji jego rozpoznanie wymaga obecności trzech z następujących pięciu kryteriów: otyłość brzuszna (obwód w talii >102 cm u mężczyzn, >88 cm u kobiet); zwiększone stężenie triglicerydów (>150 mg/dl [ $>1,7$  mmol/l] lub swoiste leczenie obniżające ich stężenie); podwyższone ciśnienie tętnicze (skurczowe >130 lub rozkurczowe >85 mm Hg lub leczenie uprzednio rozpoznanego nadciśnienia); podwyższone stężenie glukozy na czczo (>100 mg/dl [ $>5,6$  mmol/l] lub leczenie cukrzycy typu 2); zmniejszony stężenie lipoprotein HDL (<40 mg/dl [ $<1,03$  mmol/l] u mężczyzn, <50 mg/dl [ $<1,3$  mmol/l] u kobiet lub swoiste leczenie tego zaburzenia).<sup>11</sup> W populacji osób z ZM prawdopodobieństwo śmierci z powodu zawału mięśnia sercowego lub udaru jest dwukrotnie wyższe, a wystą-

pienia tych schorzeń - trzykrotnie wyższe. Ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 jest wyższe nawet dziewięciokrotnie w porównaniu z populacją bez ZM.<sup>12-14</sup> Biorąc pod uwagę fakt, że ponad 80% z 200 milionów osób z cukrzycą na świecie prawdopodobnie umrze z powodu choroby wieńcowej, ZM i cukrzyca wyprzedzają obecnie HIV/AIDS w światowej chorobowości i śmiertelności.<sup>15</sup>

Okolo 40% dorosłej populacji USA spełnia kryteria diagnostyczne ZM.<sup>16</sup> Bliższe spojrzenie na dane z badania NHANES III (National Health and Nutrition Examination), uzyskane w latach 1984-98, i porównanie ich z danymi NHANES z lat 1999-2000, ujawnia większy wzrost zapadalności na ZM wśród kobiet. Szczególnie podatne okazują się młode kobiety (w wieku 20-39 lat), wśród których wystąpił wzrost zapadalności o 78% - dla porównania wzrost wśród mężczyzn w tej grupie wiekowej był nieznaczący i wyniósł 5%.<sup>17</sup> Analiza danych dotyczących 728 kobiet biorących udział w badaniu Women's Ischemic Syndrome Evaluation<sup>18</sup> wykazała silny związek ZM z chorobą wieńcową rozpoznawaną koronarograficznie i pozwoliła na oszacowanie, że ryzyko zgonu i poważnych incydentów sercowych jest dwukrotnie podwyższone.

W badaniu Atherosclerosis Risk in Communities<sup>19</sup> obserwowano średnio przez 11 lat grupę łącznie 12 809 osób, u których wyjściowo nie występowała cukrzyca ani ChSN. Wśród mężczyzn i kobiet z ZM ryzyko rozwoju choroby wieńcowej było 1,5-2,0 razy wyższe niż u osób bez ZM, po korektach ze względu na wiek, palenie tytoniu, stężenie cholesterolu LDL i rasę. Ponadto, ryzyko rozwoju choroby wieńcowej związane z ZM było znacząco większe wśród kobiet (iloraz zagrożeń [HR] 2,55) niż u mężczyzn (HR 1,51).

W badaniu San Antonio Heart Study<sup>20</sup> wykazano, że ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród osób z ZM było znacząco wyższe u kobiet niż u mężczyzn, choć różnice między płciami w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych były znaczące tylko między osobami zarówno z ZM, jak i cukrzycą typu 2. Podobny związek między cukrzycą typu 2 a prowadzącą do zgonu chorobą wieńcową badano także w przeprowadzonej niedawno metaanalizie<sup>21</sup> w której wykazano większe ryzyko względne u kobiet niż u mężczyzn. Analiza podgrup dwóch przeprowadzonych niedawno metaanaliz<sup>22,23</sup> również wskazuje, że ZM może być silniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju ChSN u kobiet niż u mężczyzn (ryzyko względne odpowiednio 2,10 vs 1,5722 i 2,63 vs. 1,9823)

Wiele chorób somatycznych związanych z ZM występuje z dużą częstością u osób z zaburzeniami nastroju. Mogą one być ekspresją nakładających się patofizjologii łączących te choroby, jednak związek między ZM a zaburzeniami nastroju pozostaje kontrowersyjny z powodu sprzecznych danych.<sup>24,25</sup> Rozbieżności w wynikach badań mogą wiązać się z różnicami metodologicznymi (badania obserwacyjne vs przekrojowe) lub typem badanej populacji (wiek, obecność lub brak towarzyszących sercowo-naczyniowych czynników ryzyka, historia MDD). Potencjalnym czynnikiem wprowadzającym chaos wydaje się być rola różnic płci. Chociaż w większości badań dotyczących relacji między zaburzeniami nastroju a ZM wykazano taki związek, w tych badaniach, w których nie wykazano korelacji między tymi dwoma zaburzeniami, odnaleziono związek między zaburzeniami nastroju a ZM u kobiet, kiedy populację podzielono ze względu na płeć.<sup>24,25</sup>

Podkreśla to potrzebę eksploracji potencjalnej roli różnic związanych z płcią w rozwoju choroby i postępowania w ChSN u pacjentów z depresją oraz potrzebę określonych działań w subpopulacjach kobiet podczas okresów wzmożonej podatności zarówno na ChSN, jak i MDD (tzn. podczas menopauzy).<sup>26,27</sup>

### Wpływ otyłości na rozwój ChSN u kobiet z dużą depresją

Kluczową zmienną łączącą zaburzenia nastroju z ChSN jest otyłość. Otyłość jest związana ze wzrostem ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn oraz, w populacji ogólnej, otyłość i jej powikłania metaboliczne i sercowo-naczyniowe przyczyniają się znacząco do przedwczesnych zgonów.<sup>28,29</sup> Związek ten ma szczególne znaczenie w obszarze zdrowia psychicznego. Wśród osób z zaburzeniami nastroju występuje zwiększone ryzyko otyłości, częściowo spowodowane złożonymi wzajemnymi oddziaływaniami czynników obejmujących niezdrowy styl życia, zmniejszone wydatkowanie energii i zwiększoną konsumpcję wysokoenergetycznych przekąsek, niepożądane następstwa farmakoterapii i ostatecznie słabo rozumiane czynniki biologiczne.

Stopień przyrostu masy ciała pacjenta z zaburzeniami nastroju może nie być jedynym czynnikiem związanym ze wzrostem chorobowości z powodu chorób powiązanych z otyłością; innym czynnikiem może być zwiększenie ośrodkowo zdeponowanej tkanki tłuszczowej. Tłuszcz brzuszny rozmieszczony jest w postaci dwóch oddzielnych depozytów-podskórnej tkanki tłuszczowej (subcutaneous adipose tissue, SAT) oraz trzewnej (wewnątrzbrzuszej) tkanki tłuszczowej (visceral adipose tissue, VAT). Wzorce dystrybucji tłuszczu pozwalają na lepsze przewidywanie rozwoju ChSN niż całkowita zawartość tłuszczu w organizmie (total body fat volume).<sup>30,31</sup> Miara VAT, stosunek obwodu w talii do obwodu w biodrach, jest dodatnio skorelowany ze wzrostem ciśnienia tętniczego, zwiększonym stężeniem triglicerydów i zmniejszeniem stężenia cholesterolu

HDL.<sup>32</sup> Związek ten ma szczególne znaczenie dla kobiet z zaburzeniami nastroju, gdyż w niedawno przeprowadzonym badaniu tego związku u kobiet w okresie przedmenopauzalnym wykazano, że depresja była związana z VAT, a nie z SAT.<sup>33</sup> Spekuluje się, że odkrycia te mogą przynajmniej częściowo tłumaczyć związek między depresją a ChSN w tej populacji, jako że zmniejszona tendencja do wewnątrzbrzusznej akumulacji tłuszczu może stanowić jedną z pierwotnych różnic metabolicznych leżących u podłoża mniejszego ryzyka rozwoju chorób układu krążenia, zespołu metabolicznego i cukrzycy u kobiet.<sup>34</sup> Zwykle u kobiet w wieku przedmenopauzalnym częściej rozwija się otyłość obwodowa z SAT, podczas gdy mężczyźni i kobiety w wieku pomenopauzalnym są bardziej podatni na VAT. Po menopauzie stężenia lipoprotein i dystrybucja tłuszczu przesuwają się w kierunku typowym dla wzorca męskiego. Wśród kobiet w wieku pomenopauzalnym występuje zwiększona tendencja do trzewnej depozycji tłuszczu, co poprzez własności prozapalne i protrombotyczne przyczynia się do występowania u nich ryzyka rozwoju ZM i ChSN.<sup>35</sup>

## Rola zapalenia

Ogólnie, kobiety są bardziej od mężczyzn podatne na rozwój otyłości. Obecnie u 2 milionów więcej kobiet niż mężczyzn wskaźnik BMI przekracza 30.<sup>36</sup> Otyłość predysponuje do zwiększonego ryzyka rozwoju wielu chorób, w tym miażdżycy, cukrzycy, niealkoholowego stłuszczenia wątroby, niektórych odmian raka oraz zaburzeń związanych z układem immunologicznym, takich jak astma.<sup>37-39</sup> Ta zwiększona podatność jest częściowo związana ze zdolnością tkanki tłuszczowej do funkcjonowania jako narząd endokryny i wydzielania wielu hormonów. Pośród rozpuszczalnych mediatorów pochodzących z adipocytów są leptyny, adiponektyna i rezytyna, uważane za substancje odgrywające rolę w metabolizmie energetycznym.<sup>40-42</sup> Otyłość jest także związana z przewlekłą odpowiedzią immunologiczną charakteryzującą się nieprawidłowym wytwarzaniem cytokin i adipokin, zwiększoną syntezą białek ostrej fazy i aktywacją prozapalnych szlaków sygnalizacyjnych. Zapalenie odgrywa kluczową rolę w rozwoju insulinooporności i cukrzycy typu 2, inicjacji i progresji ubytków miażdżycowych oraz warstwieniach blaszek.<sup>43</sup>

Zaburzenia nastroju są także związane z wytwarzaniem prozapalnych cytokin wpływających na ChSN, a wyniki części badań sugerują, że depresja promuje procesy zapalne. Najbardziej przekonujące dowody na taki wpływ pochodzą z badań, w których nasilenie objawów depresji zmniejszyło po psychoterapii, a jednocześnie wykazano równoległe obniżanie się stężeń markerów stanu zapalnego<sup>44</sup>

Odwrotnie, procesy zapalne przyczyniają się do rozwoju depresji, a ekspozycja na mediałory stanu zapalnego powoduje konstelację zachowań przypominających objawy depresji (np. beśsenność, anhedonię, jadłowstręt).<sup>45,46</sup> Piśmiennictwo wiąże zaburzenia nastroju z markerami stanu zapalnego. Klika cytokin, wśród nich IL-6 i białko C-reaktywne (CRP), których stężenie u pacjentów z dużą depresją i chorobą dwubiegunową jest podwyższone, pozwala na przewidywanie chorobowości i śmiertelności sercowej.<sup>47,48</sup> Sugeruje się związek między otyłością i podwyższonym stężeniem IL-6 i CRP u osób z kliniczną depresją.<sup>49</sup> Kobiety wydają się szczególnie podatne na ryzyko związane ze stanami zapalnymi. W analizie subpopulacji kobiet biorących udział w badaniu Nurses' Health Study<sup>50</sup> wykazano znaczący związek między wysokimi stężeniami IL-6, TNF $\alpha$  i CRP a podwyższonym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej. Wyniki te wspierają rezultaty innego badania, Women's Health Initiative, wykazujące, że liczba krwinek białych i stężenie CRP są najsilniejszymi czynnikami prognostycznymi ChSN i zgonu z ich powodu u kobiet w wieku pomenopauzalnym.<sup>51</sup> Połączenie zwiększonej otyłości brzusznej i przewlekłego, słabo nasilonego procesu zapalnego wydaje się stanowić mechanizm patogenezy ChSN.<sup>52</sup>

W zapaleniu u kobiet odgrywają też rolę zmienne inne niż masa ciała. Steroidy płciowe mogą wpływać na procesy zapalne i dlatego zmieniać ryzyko sercowo-naczyniowe. Podwyższone stężenia CRP, homocysteiny, lipoproteiny (a) i IL-6 są w niezależnie związane ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet. Chociaż zmiany tych parametrów podczas menopauzy nie mogą być jednoznacznie przypisane wyłącznie zmianom hormonalnym, endogenne stężenie steroidów płciowych i egzogenne terapie zastępcze wydają się wywierać wpływ modulujący. Podwyższone stężenie aminokwasu homocysteiny, związane z tętniczą i żylną chorobą zakrzepową, oraz lipoproteiny (a), znanego niezależnego czynnika ryzyka rozwoju miażdżycy, pojawia się z wiekiem lub menopauzą<sup>53,54</sup> podczas gdy na CRP i IL-6 wydają się wpływać stężenia endogennych steroidów i egzogenne terapie zastępcze.<sup>55,56</sup>

## Prewencja

W aktualizowanych ostatnio zaleceniach dotyczących prewencji choroby wieńcowej u kobiet zauważono potrzebę skupienia się na ryzyku w ciągu życia, a nie tylko krótkoterminowym ryzyku rozwoju choroby.<sup>2</sup> Zalecenia podkreślają, że rozpowszechnienie choroby wieńcowej u kobiet jest tak wysokie, że niemal cała populacja kobiet może być uznana za obciążoną wysokim ryzykiem rozwoju

miażdżycy. Na szczęście większości przypadków ChSN da się zapobiegać, o ile zostaną one rozpoznane. Obecność nawet jednego czynnika ryzyka w wieku 50 lat wiąże się ze znacznie zwiększonym całkowitym życiowym ryzykiem rozwoju ChSN i z krótszym przeżyciem.<sup>57</sup> Z kilkoma wyjątkami, takimi jak używanie kwasu acetylosalicylowego w pierwotnej prewencji chorób serca u kobiet w wieku powyżej 65 lat,<sup>58</sup> nie ma różnic między zaleceniami dotyczącymi prewencji ChSN u kobiet i mężczyzn.<sup>2</sup> Są jednak pewne okoliczności, w których strategii prewencji lub interwencji powinny być zindywidualizowane.

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) nie jest zalecana ani w pierwotnej, ani we wtórnej prewencji ChSN, szczególnie u kobiet w późnym okresie pomenopauzalnym.<sup>59</sup> Deficyty estrogenów prowadzą do niekorzystnego profilu lipidowego,<sup>60</sup> który został niedawno uznany za główne zjawisko patologiczne odpowiedzialne za rozwój miażdżycy i choroby wieńcowej. Poprawa profilu lipidowego poprzez stosowanie HTZ nie zmniejsza jednak częstości występowania incydentów sercowych w przebiegu badań klinicznych.<sup>61,62</sup> Istnieją kontrowersje związane z pytaniem, czy różne rodzaje terapii estrogenowej mogłyby poprawiać współczynnik ryzyko/korzyści przy innych drogach podawania lub przy podawaniu młodszym kobietom.<sup>62</sup>

Skuteczność leczenia opartego na metodach niefarmakologicznych w populacji kobiet także wymaga dalszej oceny. Wyniki badań pozwalają sądzić, że kobiety odpowiadają odmiennie od mężczyzn na leczenie psychologiczne. Analiza podgrup z badania Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients wykazała znaczący wpływ płci na wyniki sercowo-naczyniowe leczenia, co sugeruje ochronne działanie terapii poznawczo-behawioralnej u mężczyzn oraz odwrotną tendencję u kobiet.<sup>63</sup> Takie wyniki są odzwierciedleniem rezultatów wcześniejszego badania M-HART (Montreal Heart Attack Readjustment Trial), w którego przebiegu oceniano wpływ interwencji psychospołecznych opartych na pracy pielęgniarek w domu chorych po zawale mięśnia sercowego.<sup>64</sup> Interwencje te nie miały wpływu na śmiertelność całkowitą ani sercową w ciągu roku. Po przeprowadzeniu oddzielnych zaplanowanych uprzednio analiz w podgrupach mężczyzn i kobiet wykazano jednak dwukrotnie większą śmiertelność całkowitą i sercową w grupie leczonych kobiet oraz brak różnic w analogicznych podgrupach mężczyzn. Takie wyniki sugerują, że kobiety i mężczyźni odpowiadają w różny sposób na interwencje psychologiczne i uwidaczniają wagę prowadzenia analiz swoistych dla płci. Stratyfikacja oparta na płci powinna być lepiej planowana w przyszłych badaniach, tak aby można było uzyskać wystarczającą



moc statystyczną do badania różnic związanych z płcią. Należałoby także w większym stopniu przywiązywać wagę do płci w programach prewencji. W amerykańskim badaniu<sup>65</sup> oceniającym, w jakim stopniu modyfikowalne style życia są związane z ryzykiem rozwoju ZM wykazano związek ZMJ z brakiem aktywności fizycznej u mężczyzn z nadwagą oraz u kobiet z normalną wagą i nadwagą, co sugeruje duże znaczenie prewencyjne ćwiczeń fizycznych u kobiet.

Na wyniki leczenia ChSN również wpływają czynniki związane z różnicami w diagnostyce i leczeniu ChSN u kobiet,<sup>66</sup> na co nakłada się stygmatyzacja związana z zaburzeniami psychicznymi. W ostatnich dekadach śmiertelność związana z ChSN w USA znacząco obniżyła się z ponad 50% do około 36% przyczyn zgonów.<sup>1</sup> Na podstawie ostatnich danych można stwierdzić, że ten spadek wynika raczej z lepszej diagnostyki i leczenia niż z sukcesów w zakresie prewencji pierwotnej. W przeciwieństwie do tego pacjenci z poważną chorobą psychiczną utracili co najmniej 25 lat oczekiwanego czasu życia, z większością przedwczesnych zgonów przypisywanych ChSN.<sup>68</sup> Obecnie uważa się, że depresja jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby wieńcowej oraz ważnym czynnikiem prognostycznym dla pacjentów z chorobami serca. Niemniej jednak depresja jest rozpoznawana w mniej niż 50% przypadków, a rozpoznawalność jej tylko nieznacznie wzrosła w ciągu ostatnich 10 lat.<sup>69</sup> Podczas hospitalizacji z powodu świeżego zawału mięśnia sercowego udaje się zidentyfikować mniej niż 15% pacjentów z depresją,<sup>70</sup> a ocena i leczenie depresji wciąż jest najczęściej ignorowana podczas rutynowej opieki kardiologicznej.<sup>71</sup>

## Podsumowanie

Wiedza o wyjątkowych aspektach związanych z prowadzeniem i występowaniem ChSN wśród kobiet znacząco wzrosła w ostatnich latach. Potwierdzono znaczenie płci jako czynnika zaburzającego, który wymaga wzięcia pod uwagę we właściwy sposób (rycina). W stratyfikacji ryzyka i prowadzeniu chorych uwzględnienia wymaga także wpływ MDD zarówno na ryzyko sercowo-naczyniowe, jak i na odległe wyniki leczenia. Dzięki temu można mieć nadzieję na zmniejszenie umieralności z powodu tej choroby u kobiet.

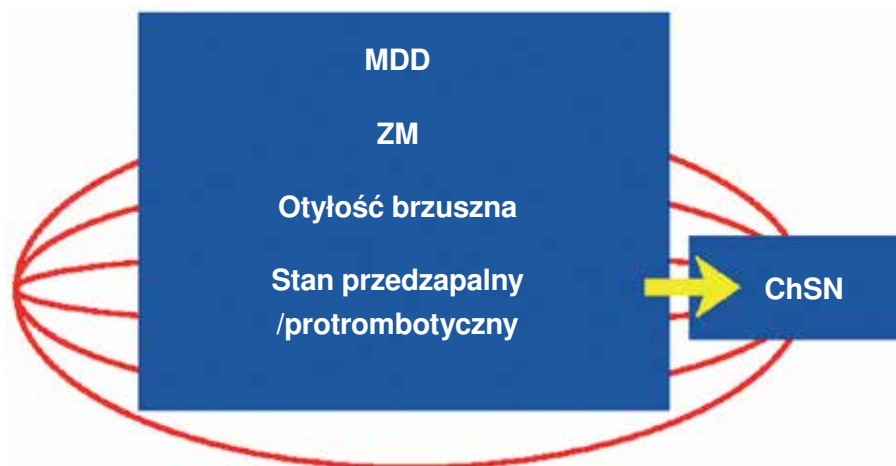
## Piśmiennictwo

- Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007; 115 (5): e69-e171. *Erratum in: Circulation*. 2007; 115 (5): e172.
- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*. 2007; 115 (11): 1481-1501. *Erratum in: Circulation*. 2007; 115 (15): e407.
- Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006; 113 (6): e85-e151. *Erratum in: Circulation*. 2006; 113 (14): e696. *Circulation*. 2006; 114 (23): e630.
- Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*. 2003; 74 (1): 5-13.
- Mallik S, Spertus JA, Reid KJ, et al. Depressive symptoms after acute myocardial infarction: evidence for highest rates in younger women. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (8): 876-883.
- Malzberg B. Mortality Among Patients with Mental Diseases. New York, NY: N. Y. S. H. Press; 1934.
- Odegård O. Mortality in Norwegian Mental Hospitals from 1916 to 1933. *Acta Psychiatr Neurol*. 1978; 11 (1): 323-356.

- Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58 (9): 844-850.
- Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord*. 2002; 72 (3): 227-236.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365 (9468): 1415-1428.
- American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; Grundy SM, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev*. 2005; 13 (6): 322-327.
- Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002; 156 (11): 1070-1077.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288 (21): 2709-2716.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24 (4): 683-689.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366 (9491): 1059-1062.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287 (3): 356-359.
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U. S. adults. *Diabetes Care*. 2004; 27 (10): 2444-2449.
- Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation*. 2004; 109 (6): 706-713.
- McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2005; 28 (2): 385-390.
- Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004; 110 (10): 1251-1257.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006; 332 (7533): 73-78.
- Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006; 119 (10): 812-819.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (4): 403-414.
- Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med*. 2004; 66 (3): 316-322.
- Toker S, Shirom A, Melamed S. Depression and the metabolic syndrome: gender-dependent associations. *Depress Anxiety*. 2008; 25 (8): 661-669.
- Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1978; 89 (2): 157-161.
- Soares CN. Menopausal transition and depression: who is at risk and how to treat it? *Expert Rev Neurother*. 2007; 7 (10): 1285-1293.
- Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007; 132 (6): 2087-2102.

## RYCINA

### Czynniki związane ze wzrostem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet



MDD – duża depresja (major depressive disorder), ZM – zespół metaboliczny, ChSN – choroby układu krążenia.

Taylor VH, Soares CN. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 3. 2009.

29. Katzmarzyk PT, Ardern CI. Overweight and obesity mortality trends in Canada, 1985-2000. *Can J Public Health*. 2004; 95 (1): 16-20.
30. Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 288 (6428): 1401-1404.
31. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 289 (6454): 1257-1261.
32. Baumgartner RN, Roche AF, Chumlea WC, Siervogel RM, Glueck CJ. Fatness and fat patterns: associations with plasma lipids and blood pressures in adults, 18 to 57 years of age. *Am J Epidemiol*. 1987; 126 (4): 614-628.
33. Lee ES, Kim YH, Beck SH, Lee S, Oh SW. Depressive mood and abdominal fat distribution in overweight premenopausal women. *Obes Res*. 2005; 13 (2): 320-325.
34. Williams CM. Lipid metabolism in women. *Proc Nutr Soc*. 2004; 63 (1): 153-160.
35. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005; 96 (9): 939-949.
36. Steinbaum SR. The metabolic syndrome: an emerging health epidemic in women. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004; 46 (4): 321-336.
37. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005; 115 (5): 1111-1119.
38. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4 (8): 579-591.
39. Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, et al. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30 (1): 6-13.
40. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4 (5): 371-379.
41. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest*. 2006; 116 (1): 115-124. *Erratum in: J Clin Invest*. 2006; 116 (5): 1457.
42. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112 (12): 1796-1808.
43. Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med*. 2002; 8 (11): 1257-1262.
44. Mohr WK, Mohr BD. Brain, behavior, connections and implications: psychodynamics no more. *Arch Psychiatr Nurs*. 2001; 15 (4): 171-181.
45. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun*. 2001; 15 (1): 7-24.
46. Maier SF, Watkins LR. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev*. 1998; 105 (1): 83-107.
47. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342 (12): 836-843.
48. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000; 101 (15): 1767-1772.
49. Miller GE, Freedland KE, Carney RM, Stetler CA, Banks WA. Pathways linking depression, adiposity, and inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun*. 2003; 17 (4): 276-285.
50. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004; 351 (25): 2599-2610.
51. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, et al. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med*. 2005; 165 (5): 500-508.
52. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352 (16): 1685-1695.
53. Dahlen GH. Lp (a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1994; 108 (2): 111-126.
54. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997; 277 (22): 1775-1781.
55. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280 (7): 605-613.
56. Cantatore FP, Loverro G, Ingrassio AM, et al. Effect of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause. *Clin Rheumatol*. 1995; 14 (2): 157-160.
57. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006; 113 (6): 791-798.
58. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295 (3): 306-313. *Erratum in: JAMA*. 2006; 295 (17): 2002.
59. Magliano DJ, Rogers SL, Abramson MJ, Tonkin AM. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *B/OG*. 2006; 113 (1): 5-14.
60. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis*. 1993; 98 (1): 83-90.
61. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288 (1): 49-57. *Erratum in: JAMA*. 2002; 288 (9): 1064.
62. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*. 2007; 356 (25): 2591-2602.
63. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, 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 (23): 3106-3116.
64. Frasure-Smith N, Lespérance F, Prince RH, et al. Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction. *Lancet*. 1997; 350 (9076): 473-479.
65. Zhu S, St-Onge MP, Heshka S, Heymsfield SB. Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2004; 53 (11): 1503-1511.
66. Fleury J, Keller C, Murdaugh C. Social and contextual etiology of coronary heart disease in women. *J Womens Health Gen Based Med*. 2000; 9 (9): 967-978.
67. Schinnar AP, Rothbard AB, Kanter R, Jung YS. An empirical literature review of definitions of severe and persistent mental illness. *Am J Psychiatry*. 1990; 147 (12): 1602-1608.
68. Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis*. 2006; 3 (2): A42.
69. Cepoiu M, McCusker J, Cole MG, Sewitch M, Belzile E, Ciampi A. Recognition of depression by non-psychiatric physicians—a systematic literature review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008; 23 (1): 25-36.
70. Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Beiser ME, Januzzi JL, Fricchione GL. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006; 98 (3): 319-324.
71. Rumsfeld JS, Ho PM. Depression and cardiovascular disease: a call for recognition. *Circulation*. 2005; 111 (3): 250-253.



# Stosowanie leków przeciwdepresyjnych u kobiet w ciąży: aktualizacja

Donald S. Robinson

## Streszczenie

*Okres rozrodzony u kobiet nakłada się na czas podatności na zachorowanie na depresję. Większe rozpowszechnienie zaburzeń nastroju u kobiet i możliwość zastosowania leczenia przeciwdepresyjnego w okresie poczęcia i w ciąży wywołuje obawy związane z potencjalnymi działaniami niepożądanymi leków na płód i przebieg ciąży. W poprzednich artykułach<sup>1</sup> na ten temat podkreślano, że wybór optymalnego leczenia zaburzeń depresyjnych u ciężarnych jest trudnym wyzwaniem dla lekarzy z uwagi na brak dokładnych badań klinicznych w tym zakresie.*

Jeszcze do niedawna dysponowano ograniczoną liczbą danych umożliwiających stworzenie algorytmu leczenia depresji u ciężarnych. Wytoczne na temat leczenia depresji u kobiet w ciąży formułowano na podstawie przesiewowych testów toksykologicznych oceniających teratogenność i mutagenność leków w badaniach na modelach zwierzęcych. Wiedza kliniczna w zakresie stosowania selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) u ciężarnych dotyczy przeważnie fluoksetyny, a publikacje na ten temat ograniczają się do wyników 12 badań,<sup>2</sup> w których zbadano w sumie 2600 kobiet w ciąży i 4000 noworodków urodzonych z ciąż, w trakcie których matki przyjmowały leki z grupy SSRI. Ostatnio opublikowano kilka poprawnych metodologicznie prac, przeprowadzonych z wykorzystaniem obserwnych baz danych, co zwiększyło zasób wiedzy na temat leczenia depresji u ciężarnych.

## Oznaczenie ryzyka stosowania leków przeciwdepresyjnych w ciąży

Ze względu na konieczność stworzenia lepszego systemu oznakowania leków stosowanych przez ciężarne dziesięć lat temu FDA (Food and Drug Administration) opublikowała system klasyfikacyjny do oceny ryzyka stosowania leku podczas ciąży. Brak odpowiednich badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych spowodował, że przy tworzeniu klasyfikacji FDA wykorzystano wyniki badań na zwierzętach. W badaniach oceniających szkodliwość stosowania leku oceniano nastę-

pujące parametry: toksyczność leku dla matki i zarodka, występowanie wad rozwojowych u płodu, umieralność noworodków, opóźnienie wzrostu i rozwoju potomstwa oraz upóźnienie jego funkcjonowania. W systemie klasyfikacyjnym FDA dawki toksyczne dla zwierząt przeliczane są na dawki terapeutyczne leku stosowane u ludzi z uwzględnieniem przy tym masy ciała. Na tej podstawie utworzono podział na następujące kategorie: A, B, C, D i X, przy czym stosowanie leku kategorii A oznacza najmniejsze, a leku kategorii X największe ryzyko.

## Działanie teratogenne leków z grupy SSRI

Szacuje się, że około 3% ciężarnych stosuje leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI w okresie bezpośrednio poprzedzającym zajście w ciążę lub na jej początku.<sup>3</sup> Wyniki badania klinicznego firmy GlaxoSmithKline (GSK) wykazały podwyższone ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych u noworodka, jeśli jego matka podczas ciąży przyjmowała paroksetynę w okresie organogenezy. Na 527 ciąż, w których w pierwszym trymestrze ciężarne przyjmowały paroksetynę, u 23 noworodków stwierdzono poważne wady rozwojowe. Większość z tych wad dotyczyła układu krążenia, był to głównie ubytek przegrody międzykomorowej. W porównaniu do innych leków przeciwdepresyjnych skorygowany iloraz szans (odds ratio, OR) wystąpienia wady wrodzonej u noworodka po stosowaniu paroksetyny przez matkę w pierwszym trymestrze ciąży wynosi 2,2

(95% przedział ufności [PU] 1,3-3,6). Dlatego FDA i instytucje odpowiedzialne za politykę zdrowotną w Kanadzie wydały stosowne ostrzeżenia, w których cytowano powyższe wnioski i wyniki innego, anonimowego badania. FDA zmieniło kategorię dotyczącą stosowania paroksetyny podczas ciąży z C (badania na zwierzętach wykazały działania niepożądane dla płodu lub nie wykonano odpowiednich badań kontrolowanych z udziałem ludzi) na D (badania u ciężarnych wykazały ryzyko dla płodu). Zarówno FDA, jak i Canadian Medical Association podkreśliły, że bezwzględna wartość ryzyka wystąpienia wady serca u płodu na skutek stosowania paroksetyny przez ciężarną jest nadal mała (wynosi w przybliżeniu 2% w porównaniu do 1% w przypadku ciąż, w których matki nie stosowały tego leku) i ostrzega przed nagłym przerwaniem leczenia przeciwdepresyjnego bez właściwego zastanowienia.

Po GSK<sup>3</sup> przeprowadzono kolejne badania, które oceniały potencjalną teratogenność związaną ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI w pierwszym trymestrze ciąży. W jednym z badań retrospektywnych<sup>4</sup> przeprowadzonych w Szwecji wzięło udział ponad 6000 kobiet, które na początku ciąży były leczone selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny. Badanie potwierdziło, że paroksetyna zwiększa ryzyko wystąpienia wad serca (OR 1,6; 95% PU 1,05-2,5) u płodu. Natomiast w przypadku przyjmowania przez matki innych leków z tej grupy nie stwierdzono wzrostu liczby wad rozwojowych u dzieci. Badana grupa różniła się od kobiet niestosujących leków przeciw-

Dr Robinson jest konsultantem Worldwide Drug Development, Burlington, Vermont.

Dr Robinson współpracował jako konsultant z firmami Johnson and Johnson, PgxHealth i Takeda.