

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ.Α.Κ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ
ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΕΥΘΥΜΙΑ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ
2020**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ.Α.Κ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ
ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΕΥΘΥΜΙΑ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ
2020**

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αιτήσεως υποψηφίου: 25/04/2014

Ημερομηνία ορισμού Συμβουλευτικής Επιτροπής: 03/06/2014

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Αναπληρωτής Καθηγητής Κίμων Σταματελόπουλος (Επιβλέπων)
2. Καθηγητής Μελέτιος-Αθανάσιος Δημόπουλος
3. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Χριστίνα Δάλλα

Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής: 01/06/2020

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

1. Καθηγητής Μελέτιος-Αθανάσιος Δημόπουλος
2. Αναπληρωτής Καθηγητής Κίμων Σταματελόπουλος
3. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Χριστίνα Δάλλα
4. Αναπληρωτής Καθηγητής Αθανάσιος Πρωτογέρου
5. Αναπληρωτής Καθηγητής Αναστάσιος Κουζούπης
6. Αναπληρωτής Καθηγητής Ευστάθιος Μανιός
7. Επίκουρη Καθηγήτρια Μαρία Γαβριατοπούλου

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΪΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ Υ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΝΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε υπό την αιγίδα της Θεραπευτικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω πρωτίστως τον Επιβλέποντα της διατριβής μου, Αναπληρωτή Καθηγητή Κίωνα Σταματελόπουλο για την καθοδήγηση και την εμπιστοσύνη. Από την αρχή της συνεργασίας μας πίστεψε σε εμένα και μου έδωσε την ευκαιρία να γίνω μέλος της ερευνητικής ομάδας του Αγγειολογικού Εργαστηρίου της Θεραπευτικής Κλινικής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Μελέτιο Αθανάσιο Δημόπουλο, που πάντοτε εμπνέει και ενθαρρύνει την ενασχόληση των νεότερων ιατρών με την έρευνα, καθώς και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Χριστίνα Δάλλα και τον ψυχίατρο Νικόλαο Κόκρα για την πολύτιμη αρωγή τους στο αντικείμενο της κατάθλιψης και της θεραπείας της, ως ομάδα Νευροψυχοφαρμακολογίας.

Ευχαριστώ ολόψυχα όλη την ομάδα της Θεραπευτικής Κλινικής και του Αγγειολογικού Εργαστηρίου, και ιδιαίτερα την επιστημονική συνεργάτη του εργαστηρίου Μαρίνα Καρακίτσου, για την άριστη συνεργασία.

Και τέλος να ευχαριστήσω τους καλούς μου φίλους που είναι πάντα δίπλα μου, τους συναδέλφους μου για την πολύτιμη στήριξη τους, και φυσικά την οικογένεια μου που, αν και μακριά, βρίσκεται πάντα στο πλευρό μου σε όλα μου τα βήματα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

I. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	8
II. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	14
III. ABSTRACT	16
IV. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	18
1. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	19
1.1. Ιστορική αναδρομή	19
1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία	20
1.3. Ορισμός – Διαγνωστικά κριτήρια	21
1.4. Μεθοδολογία διάγνωσης της κατάθλιψης	23
1.5. Φαρμακευτική θεραπεία	24
2. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	26
2.1. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ – ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ	26
2.1.1. Δομή του αρτηριακού τοιχώματος	27
2.1.2. Φυσιολογία – ενδοθήλιο	28
2.1.3. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	29
2.1.4. Εξέλιξη της αθηρωμάτωσης	30
2.1.5. Αρτηριακή σκληρία	32
2.1.6. Τεχνικές εκτίμησης	33
2.2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ.....	37
2.2.1. Άξονας υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και αυτόνομο νευρικό σύστημα..	38
2.2.2. Ανοσοποιητικό σύστημα – φλεγμονή	40
2.2.3. Νευροδιαβιβαστικά συστήματα	41
2.2.4. Οξειδωτικό stress και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων	43
2.2.5. Διαταραχή μεταβολισμού	44
2.2.6. Συμπεριφορικοί μηχανισμοί	45
2.3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	46
2.3.1. Αρτηριακή υπέρταση	46
2.3.2. Στεφανιαία νόσος	47
2.3.3. Καρδιακή ανεπάρκεια	49
2.3.4. Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	50
3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	52
3.1. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ (SSRIs)	52
3.1.1. Μηχανισμός δράσης	53
3.1.2. SSRIs και αιμοπετάλια	54
3.1.3. SSRIs και νορεπινεφρίνη	55
3.1.4. SSRIs και φλεγμονή	56
3.1.5. Επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία	57
3.1.6. Επίδραση στην αρτηριακή σκληρία	58
3.1.7. Επίδραση σε κλινικά συμβάματα	59
3.2. ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ	61
3.2.1. Επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα	62

3.2.2. Επίδραση στους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης	63
V. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	64
1. ΥΠΟΘΕΣΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ	65
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	66
2.1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ.....	66
2.3. ΜΕΘΟΔΟΣ	70
2.3.1. Ιστορικό και κλινική εξέταση	70
2.3.2. Αιμοδυναμικές και αγγειολογικές μετρήσεις	71
2.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	76
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	78
3.1. Σύγκριση με πληθυσμό ελέγχου.....	78
3.2. Προοπτικό σκέλος μελέτης.....	81
3.3. Η επίδραση της θεραπείας.....	83
3.4. Η επίδραση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.....	88
3.5. Συνδυαστική επίδραση θεραπείας και βελτίωσης της κατάθλιψης.....	93
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	97
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	104
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	105

I. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

1. Προσωπικά στοιχεία

Όνοματεπώνυμο: Ευθυμία Παπαδοπούλου

Όνομα πατρός: Ηλίας

Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο: effierapa@med.uoa.gr

2. Παρούσα θέση

Παθολόγος στην Α΄ Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Υγεία» (από το 2017)

3. Εκπαίδευση - Μετεκπαίδευση - Διπλώματα

3Α. Εγκύκλιες Σπουδές

1989-1995: 6ο Δημοτικό Σχολείο Χίου

1995-2001: 3^ο Γυμνάσιο- 3^ο Ενιαίο Λύκειο Χίου (Απολυτήριο: Άριστα 19.7)

3Β. Προπτυχιακή εκπαίδευση

2001-2007: Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών

Απόκτηση πτυχίου 23 Ιουλίου 2007, Βαθμός: Λίαν Καλώς 7

Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος: 6 Αυγούστου 2007 (Αρ. πρωτοκόλλου 2669)
από τη Νομαρχία Αυτοδιοίκηση Χίου, Δ/ση Υγείας και Δημόσιας Υγιεινής

3Γ. Μεταπτυχιακή εκπαίδευση

3Γ1. Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (MSc)

2016-2018: Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Σακχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία» του τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Θέμα Διπλωματικής Εργασίας: «Αναστολείς SGLT-2 και αθηρωμάτωση»

Απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στον τομέα του Σακχαρώδους Διαβήτη και της Παχυσαρκίας (MSc – Master’s Degree in Diabetes and Obesity) στις 24/07/2018 με βαθμό 9.21, Άριστα

3Γ2. Ειδίκευση στην Παθολογία

2009-2011: Άσκηση στην ειδικότητα της Παθολογίας, Γ.Ν. Χίου «Σκυλίτσειο» (2 έτη)

2012-2013: Υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου, Περιφ. Ιατρείο Καλαμωτής, Ν. Χίου

2013-2016: Ολοκλήρωση της ειδίκευσης στην Παθολογία στη Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα» (Δ/ντης: Καθηγητής Μελέτιος Αθανάσιος Δημόπουλος)

Απόκτηση του τίτλου της ιατρικής ειδικότητας της Παθολογίας μετά επιτυχών εξετάσεων 26 Μαΐου 2016, Περιφέρεια Αττικής, Αρ. πρωτοκόλλου 6537

3Δ. Ξένες Γλώσσες

Άριστη γνώση Αγγλικών (Proficiency of English, University of Cambridge, 1998)

3Ε. Λοιπές δεξιότητες

Επαρκής γνώση στη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή

4. Κλινικό έργο

Στο αρχικό κομμάτι της άσκησης μου στην Παθολογία ως ειδικευόμενη στο ΓΝ Χίου, απέκτησα εμπειρία στη διάγνωση και αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών σε καθημερινή βάση, αλλά και στη διαχείριση και θεραπεία νοσηλευόμενων ασθενών.

Εν συνεχεία, ως ειδικευόμενη Παθολόγος στη Θεραπευτική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών είχα την ευκαιρία να ασχοληθώ με την ολοκληρωμένη διερεύνηση και αντιμετώπιση περιστατικών σε μια Πανεπιστημιακή Κλινική που καλύπτει όλο το φάσμα της Παθολογίας- και των επιμέρους υποειδικοτήτων. Με τη διαδοχική εναλλαγή σε επιμέρους τμήματα της Θεραπευτικής Κλινικής, από τη Δ4 πτέρυγα, στη Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας και τελικά στη Μονάδα Σακχαρώδους Διαβήτη και Μεταβολισμού, κατάφερα να αποκομίσω κλινική εμπειρία σε διάφορους τομείς της Εσωτερικής Παθολογίας.

Καθ' όλη τη διάρκεια της ειδίκευσης μου στη Θεραπευτική Κλινική συμμετείχα ενεργά στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα, τόσο με την παρακολούθηση καθημερινών μαθημάτων, όσο και με παρουσιάσεις στο αμφιθέατρο αλλά και με την εκπαίδευση των φοιτητών.

Μετά την απόκτηση του τίτλου ειδικότητας της Παθολογίας, έχω εργαστεί ως:

- Παθολόγος του προγράμματος του Δήμου Αθηναίων και της Ύπατης Αρμοστείας του ΟΗΕ για τους Πρόσφυγες (Νοέμβριος 2016- Ιούνιος 2017)
- Εφημερεύουσα Παθολόγος στο ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ (Οκτώβριος 2016- Ιούνιος 2017)
- Επιμελήτρια Παθολόγος, Α' Παθολογική Κλινική ΥΓΕΙΑ, από τον Ιούλιο 2017 έως και σήμερα

5. Ερευνητικό έργο

Κατά τη θητεία μου στη Θεραπευτική Κλινική, παράλληλα με το κλινικό έργο, ξεκίνησα και την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής στο Αγγειολογικό εργαστήριο, με γνωστικό αντικείμενο την υποκλινική αθηρωμάτωση και επιβλέποντα τον Αναπληρωτή Καθηγητή Κίμωνα Σταματελόπουλο.

Παράλληλα συμμετείχα ως Συνερευνήτρια σε κλινικές μελέτες:

Πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης ασθενών με υπερλιπιδαιμία (ολοκληρωθείσα)

Διεθνής Πολυκεντρική Μελέτη για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με πρόσφατο κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διπλά εικονική μελέτη- ολοκληρωθείσα)

6. Διακρίσεις και βραβεία

Βραβείο καλύτερης εργασίας στο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC Congress 27- 31 August 2016, Rome, Italy) για την ερευνητική εργασία με τίτλο “Sustained improvement in blood pressure and endothelial function after successful treatment of major depression”, στην οποία παρουσιάζονταν συνοπτικά τα προκαταρκτικά ευρήματα της διδακτορικής μου διατριβής.

7. Συμμετοχή σε διεθνή επιστημονικά συνέδρια

- **E. Papadopoulou**, N. Kokras, G. Georgiopoulos, A. Kouzoupis, F. Athanasouli, A. Kolyviras, J. Kanakakis, C. Dalla, C. Papamichael, K. Stamatelopoulos Sustained improvement in blood pressure and endothelial function after successful treatment of major depression. ESC Congress, 2016, Rome, Italy
- M.P. Zorzou, A. Koulai, M. Psallas, M. Bouki, S. Ververaki, **E. Papadopoulou**, A. Kostis, C. Zotika, I. Malakos, G. Giannikopoulos. Fluoroquinolones and QT prolongation: Is it clinically significant? 10th Congress of the European Federation of Internal Medicine, 2011, Athens, Greece
- N. Papagiannis, M. Mpouki, A. Papagianni, M. Vorria, G. Mpenetos, D. Lytra, **E. Papadopoulou**, P. Sgourakis, J. Malakos, J. Kyriazis. Effect of preload on Doppler and tissue Doppler imaging (TDI) derived indices of Left Ventricular (LV) diastolic function. Euroecho 2010, Copenhagen- Denmark
- M.P. Zorzou, G. Giannikopoulos, A. Koulai, M. Psallas, **E. Papadopoulou**, M. Bouki, A. Kostis, C. Zotika, G. Panagi, I. Stamoulis, G. Dounias.

Fluoroquinolones and QTc prolongation in the hospitalized population: first results from a case-series ongoing study. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2012, London, United Kingdom

8. Δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά

- Kokras N, **Papadopoulou E**, Georgiopoulos G, Dalla C, Petropoulos I, Kontogiannis C, Laina A, Bampatsias D, Stellos K, Kouzoupis A, Stamatelopoulos K. The effect of treatment response on endothelial function and arterial stiffness in depression. A prospective study. Journal of Affective Disorders, 2019 Jun; 252:190-200
- Kolyviras A, Manios E, Georgiopoulos G, Michas F, Gustavsson T, **Papadopoulou E**, Kanakakis J, Papamichael C, Stergiou G, Zakopoulos N, Stamatelopoulos K. Differential associations of systolic and diastolic short-term blood pressure variability with carotid atherosclerosis and plaque echogenicity The Journal of Clinical Hypertension, 2017 Nov; 19(11):1070-1077
- Papachatzakis Y, Tseliou E, Tatouli I, Dialoupi I, Michas F, **Papadopoulou E**, Kousouris D, Kontogiannis S, Dimopoulos MA. Colon Adenoma Implicating Myasthenia Gravis: A Case Report of a Patient with Postcolectomy Complications. Case Reports in Neurological Medicine, 2016; 2016:6297656

II. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κατάθλιψη είναι μια διαταραχή που αφορά περισσότερους από 300 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Είναι γνωστό ότι η μείζονα κατάθλιψη αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, και πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί προκειμένου να ερμηνευθεί αυτή η συσχέτιση, όπως η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, διαταραχές στην ανοσολογική απόκριση, νευροενδοκρινικές αλλαγές. Όλο και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν πως η κατάθλιψη σχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένη αρτηριακή σκληρία, που μπορούν να οδηγήσουν σε ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ωστόσο η επίδραση που μπορεί να έχει η αντικαταθλιπτική θεραπεία στη λειτουργία του ενδοθηλίου δεν έχει διασαφηνιστεί. Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να εκτιμήσει την επίδραση της αντικαταθλιπτικής αγωγής στην ενδοθηλιακή λειτουργία και την αρτηριακή σκληρία ασθενών με μείζονα κατάθλιψη.

Αρχικά επιλέχθηκαν 69 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης μείζονος κατάθλιψης με ψυχωσικά στοιχεία, κατά DSM-IV-TR με ένδειξη αγωγής με σιταλοπράμη και ρισπεριδόνη. Έγινε εκτίμηση της αγγειακής τους λειτουργίας στο εργαστήριο και 1:1 αντιστοίχιση με ομάδα ελέγχου χωρίς κατάθλιψη. Σαρανταεννέα από αυτούς δέχτηκαν να συνεχίσουν στο προοπτικό σκέλος της μελέτης και κλήθηκαν, κατά την κρίση του θεράποντος ψυχιάτρου, να λάβουν συνδυασμό σιταλοπράμης με ρισπεριδόνη, σε προσαρμοσμένες δόσεις, για διάρκεια 6 μηνών. Τριανταεπτά ασθενείς ολοκλήρωσαν τη θεραπεία, ενώ 12 δε συμμορφώθηκαν ή αρνήθηκαν τη θεραπεία, εντούτοις συμφώνησαν με την 6μηνη παρακολούθηση. Αυτή η ομάδα χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση ως ομάδα ελέγχου. Η εκτίμηση της αγγειακής λειτουργίας έγινε στην αρχική επίσκεψη και στην επανεκτίμηση, με τον υπολογισμό της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (Flow Mediated Dilatation, FMD), τη

μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) καρωτιδο-μηριαία, και την εκτίμηση των ανακλώμενων κυμάτων, της κεντρικής (αορτικής) πίεσης και του δείκτη επαύξησης της αρτηριακής πίεσης (Augmentation Index, AI). Κατά την επανεκτίμηση στους 6 μήνες αξιολογήθηκε η ανταπόκριση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας των ασθενών στη θεραπεία (n=37, βελτίωση σε 24 και μη βελτίωση σε 13 ασθενείς).

Από τη σύγκριση των 69 καταθλιπτικών ασθενών που είχαν αρχικά εισαχθεί με τον πληθυσμό ελέγχου, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη παρουσίαζαν χειρότερη ενδοθηλιακή λειτουργία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου χωρίς κατάθλιψη, που είχαν αντιστοιχισθεί για τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Επίσης η αρτηριακή πίεση περιφερικά και στην αορτή, οι τιμές των FMD, PWV και AI, βελτιώθηκαν σημαντικά ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις) στους ασθενείς που έλαβαν αντικαταθλιπτική αγωγή. Από αυτή την ομάδα μόνο οι ασθενείς με βελτίωση της κατάθλιψης μετά τη θεραπεία (n=24) παρουσίασαν σημαντικές βελτιώσεις σε όλες τις αγγειολογικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις), ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, τη λήψη αγγειοδραστικών φαρμάκων και την μείωση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρήθηκε.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία για μείζονα κατάθλιψη εμφανίζουν σαφή βελτίωση στην αγγειακή τους λειτουργία. Δεδομένου ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς θεωρούνται ως υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και συχνά δε συμμορφώνονται με τη φαρμακευτική τους αγωγή, τα αποτελέσματα αυτής της διατριβής ενισχύουν τη σημασία της προσεκτικής επιτήρησης για συμμόρφωση αυτών των ασθενών στη θεραπεία τους, καθώς και της τακτικής αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της αντικαταθλιπτικής θεραπείας.

III. ABSTRACT

Depression is a condition that affects more than 300 million people worldwide. It is well known that major depression increases the risk of cardiovascular disease, and several pathways have been suggested in order to explain this association, such as sympathetic nervous activation, unbalanced immune response, neuroendocrine changes. Accumulating data suggest that depression is associated with endothelial dysfunction and arterial stiffening, which may mediate development of hypertension and increased cardiovascular risk. The effect of antidepressant treatment on these vascular parameters has not been elucidated. The aim of this research is to assess the effect of antidepressant therapy on endothelial function and arterial stiffness in patients with major depression.

Sixty-nine patients with major psychotic depression, according to DSM-IV-TR, suitable for treatment with citalopram and risperidone, were initially enrolled. Vascular assessment was performed at the Laboratory and the patients were matched 1:1 with control subjects without depression. Forty-nine of the recruited patients continued with the prospective part of the study, and were deemed by the treating psychiatrist to receive combination of citalopram and risperidone, in titrated doses, for a period of 6 months. Thirty-seven of them completed the 6-month treatment, while 12 patients denied treatment, or were non-compliant, nonetheless they agreed to be followed for the same time period. This group of patients was used as controls in further analysis. Vascular function was assessed at baseline and at the end of follow-up, by assessment of flow-mediated dilatation (FMD), carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) and estimation of aortic pressure waveforms, reflected waves and augmentation index (AI). During the follow-up visit, response to antidepressant

therapy was also assessed in the group of treated patients (n=37, improvement in 24 patients and no improvement in 13).

Results show that the 69 initially enrolled patients with psychotic depression, presented worse endothelial function as compared to controls without depression, matched for traditional cardiovascular risk factors. Moreover, aortic and peripheral blood pressure, PWV, FMD and AI ($p < 0.05$ for all comparisons) were significantly improved in the group that received treatment. In this group, only responders to treatment (n = 24) presented significant improvements in all hemodynamic and vascular parameters ($p < 0.05$ for all comparisons), irrespectively of traditional cardiovascular risk factors, treatment with vasoactive medication and the observed blood pressure lowering.

In conclusion, patients who respond to therapy for major psychotic depression present sustained improvement in vascular function. Given that depressed patients are considered to be at high cardiovascular risk and are often non-compliant with treatment, the results of the present thesis support the importance of close vigilance of patient adherence to treatment, as well as regular assessment of the efficacy of antidepressant therapy.

IV. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

1.1. Ιστορική αναδρομή

Η κατάθλιψη είναι μία ιδιαίτερη κλινική οντότητα, γνωστή από την αρχαιότητα. Πρώτος ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) καθιέρωσε τον όρο μελαγχολία, από τα δύο συνθετικά μέλαινα και χολή. Όταν στο ανθρώπινο σώμα υπήρχε ανισορροπία μεταξύ των τεσσάρων σωματικών υγρών ή «χυμών» (αίμα, φλέγμα, κίτρινη χολή, μαύρη χολή) εκδηλώνονταν ασθένειες. Έτσι και στη μελαγχολία, λόγω της περίσσειας μαύρης χολής, το άτομο γινόταν φοβισμένο και απογοητευτικό [1]. Η θεωρία της ισορροπίας μεταξύ των τεσσάρων χυμών υποστηρίζεται και στα Αριστοτελικά κείμενα, ενώ βραχεία περιγραφή της μελαγχολίας γίνεται και από το Γαληνό το 2ο μ.Χ. αιώνα: θεωρεί ότι είναι ένα νόσημα που εκδηλώνεται με θλίψη, φόβο και μίσος για τους ανθρώπους. Το 17ο αιώνα εκδίδεται το πρώτο αγγλικό σύγγραμμα σχετικά με τον κατάθλιψη, με τίτλο “The Anatomy of melancholy” του Robert Burton, όπου ο συγγραφέας προσέγγισε το θέμα ολιστικά, από ιατρική, θεολογική αλλά και ηθικοπολιτική σκοπιά [2]. Ωστόσο ο όρος κατάθλιψη (depression – pressed down), αντί του όρου μελαγχολία, καθιερώθηκε το 19ο αιώνα, κυρίως από τον Ελβετό ψυχίατρο Meyer (1866-1950), ο οποίος εισήγαγε και τον όρο ψυχοβιολογία για να περιγράψει το συνδυασμό οργανικών και ψυχολογικών αιτίων στην παθογένεια της κατάθλιψης [3].

1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία

Παγκοσμίως, περισσότεροι από 300 εκατομμύρια άνθρωποι, όλων των ηλικιών, πάσχουν από κατάθλιψη. Είναι υπεύθυνη για τη μεγαλύτερη απώλεια λειτουργικότητας και αναπηρίας, αν αυτές υπολογιστούν με βάση τα απολεσθέντα έτη λόγω αναπηρίας (years lost to disability, YLD). Επίσης, εάν πέρα από την αναπηρία υπολογιστεί και η θνητότητα που προκαλεί, η κατάθλιψη κατατάσσεται ως ένατη αιτία θανάτου, πίσω μόνο από εξαιρετικά θανατηφόρες νόσους και καταστάσεις όπως οι νεοπλασίες, οι καρδιαγγειακές νόσοι, τα δυστυχήματα και τα εγκεφαλικά επεισόδια [4].

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής η ετήσια επίπτωση της κατάθλιψης είναι περίπου 7% με σημαντικές διαφορές μεταξύ των ηλικιακών ομάδων, με τους νέους από 18 έως 29 να έχουν τριπλάσια επίπτωση από αυτή των 60 και άνω, αλλά και με διαφυλικές διαφορές, με τις γυναίκες να έχουν 1.5 έως 3 φορές μεγαλύτερη επίπτωση από τους άνδρες, ξεκινώντας από νωρίς στην εφηβεία [5].

Πέρα από την ηλικία και το φύλο, άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την επίπτωση και την πρόγνωση της κατάθλιψης μπορεί να είναι ιδιοσυγκρασιακοί, γενετικοί (οικογενειακό ιστορικό) αλλά και περιβαλλοντικοί, όπως τα πρόωρα παιδικά τραύματα, η αγχώδης ζωή, η κατάχρηση ουσιών ή αλκοόλ, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Στη χώρα μας τα τελευταία χρόνια έχουν διεξαχθεί αρκετές έρευνες που ανέδειξαν τη σημαντική αρνητική επίπτωση που, από το 2009 και μετά, είχε η οικονομική κρίση στην ψυχική υγεία του πληθυσμού [5].

1.3. Ορισμός – Διαγνωστικά κριτήρια

Κατά τη Διεθνή Στατιστική Ταξινόμηση Νόσων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας ICD-10, ο ορισμός του καταθλιπτικού επεισοδίου (με κωδικό F32) περιγράφεται ως εξής:

Στα τυπικά ήπια, μέσης βαρύτητας και σοβαρά καταθλιπτικά επεισόδια, ο ασθενής υποφέρει από πτώση του θυμικού, μείωση της ενεργητικότητας και μείωση της δραστηριότητας. Η ικανότητα για ευχαρίστηση, το ενδιαφέρον και η συγκέντρωση ελαττώνονται και η εμφανής κόπωση ακόμα και ύστερα από ελάχιστη προσπάθεια είναι συνηθισμένη. Ο ύπνος είναι συνήθως διαταραγμένος και η όρεξη ελαττωμένη. Έχουμε σχεδόν πάντα πτώση της αυτοεκτίμησης και της αυτοπεποίθησης, ενώ ακόμη και στην ήπια μορφή της νόσου ιδέες αυτομομφής και αναξιότητας είναι συχνά παρούσες. Η πτώση του θυμικού ποικίλλει ελάχιστα από ημέρα σε ημέρα, μένει ανεπηρέαστη από καταστάσεις και μπορεί να συνοδεύεται από τα αποκαλούμενα ως “σωματικά” συμπτώματα όπως η απώλεια του ενδιαφέροντος και των ευχάριστων αισθημάτων, η έγερση το πρωινό αρκετές ώρες πριν την συνηθισμένη ώρα, η επιδείνωση της κατάθλιψης τις πρωινές ώρες, η εμφανής ψυχοκινητική επιβράδυνση, η αναστάτωση, η απώλεια της όρεξης η απώλεια βάρους και απώλεια της γενετήσιας ορμής. Ένα καταθλιπτικό επεισόδιο μπορεί να καθορισθεί ως ήπιο, μέσης βαρύτητας ή σοβαρό, αναλόγως του αριθμού και της βαρύτητας των συμπτωμάτων [6].

Σύμφωνα με το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών DSM-5 που εκδόθηκε από την Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία το 2013 (χωρίς ουσιαστικές διαφορές εν προκειμένω από το προϋπάρχον DSM-IV-TR), η διάγνωση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής γίνεται με τα παρακάτω κριτήρια:

Α. Πέντε (ή περισσότερα) από τα παρακάτω συμπτώματα να είναι παρόντα κατά την ίδια περίοδο 2 εβδομάδων και να αντιπροσωπεύουν μία αλλαγή στη λειτουργικότητα του ατόμου. Τουλάχιστον ένα από τα συμπτώματα αυτά πρέπει να είναι είτε (1) η καταθλιπτική διάθεση ή (2) η απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης.

- (1) Καταθλιπτική διάθεση στη μεγαλύτερη διάρκεια της ημέρας, σχεδόν κάθε ημέρα, που αποκαλύπτεται είτε από υποκειμενική αναφορά (π.χ. αίσθημα θλίψης ή κενού), ή από παρατηρήσεις τρίτων (π.χ. φαίνεται δακρυσμένος). Στα παιδιά και στους εφήβους μπορεί να είναι η ευερέθιστη διάθεση.
- (2) Σημαντική ελάττωση του ενδιαφέροντος ή της ευχαρίστησης για όλες ή σχεδόν όλες τις δραστηριότητες στη μεγαλύτερη διάρκεια της ημέρας, σχεδόν κάθε ημέρα.
- (3) Σημαντική απώλεια βάρους χωρίς δίαιτα, ή αύξηση βάρους (για παράδειγμα μία αλλαγή κατά περισσότερο από 5% του σωματικού βάρους μέσα σε ένα μήνα).
- (4) Αϋπνία ή υπερυπνία σχεδόν κάθε ημέρα.
- (5) Ψυχοκινητική διέγερση ή επιβράδυνση, σχεδόν κάθε ημέρα (μπορεί να γίνει αντιληπτό και από τρίτους, δεν αποτελεί μόνο υποκειμενικό αίσθημα νευρικής ή νωθρότητας).
- (6) Κόπωση ή έλλειψη ενεργητικότητας σχεδόν κάθε ημέρα.
- (7) Αίσθημα αναξιοσύνης ή υπερβολικής ή αδικαιολόγητης ενοχής σχεδόν κάθε ημέρα.
- (8) Μείωση της ικανότητας σκέψης ή συγκέντρωσης ή αναποφασιστικότητα σχεδόν κάθε ημέρα (είτε από υποκειμενική αναφορά, είτε από παρατηρήσεις τρίτων).

(9) Επαναλαμβανόμενες σκέψεις θανάτου (όχι μόνο φόβος θανάτου), επαναλαμβανόμενος αυτοκτονικός ιδεασμός χωρίς συγκεκριμένο σχέδιο ή απόπειρα αυτοκτονίας ή συγκεκριμένο σχέδιο εκτέλεσης αυτοκτονίας.

Β. Τα συμπτώματα πρέπει να προκαλούν σημαντική ενόχληση ή έκπτωση της κοινωνικής, επαγγελματικής, ή άλλων σημαντικών περιοχών της λειτουργικότητας του ατόμου.

Γ. Το επεισόδιο να μην οφείλεται σε χρήση ουσιών ή σε σωματική ασθένεια.

Τα κριτήρια Α- Γ αντιπροσωπεύουν ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο.

Η αντίδραση σε μία σημαντική απώλεια (πένθος, οικονομική καταστροφή) μπορεί να προσομοιάζει σε καταθλιπτική διαταραχή. Χρειάζεται προσεκτική προσέγγιση και κλινικό κριτήριο, λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό του ασθενούς αλλά και την κουλτούρα του σχετικά με την έκφραση της θλίψης σε περιόδους πένθους ή απώλειας [7].

1.4. Μεθοδολογία διάγνωσης της κατάθλιψης

Ορισμένα από τα ερωτηματολόγια για τη διάγνωση της κατάθλιψης που χρησιμοποιούνται στην Ελλάδα (και χρησιμοποιήθηκαν και για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής) είναι τα εξής:

- i. Η ελληνική έκδοση της δομημένης ψυχιατρικής συνέντευξης M.I.N.I. (The Mini-International Neuropsychiatric Interview) [8]. Το παρόν ερωτηματολόγιο είναι ένα εργαλείο που βοηθά τους κλινικούς ιατρούς στη διάγνωση συχνά εμφανιζόμενων ψυχιατρικών παθήσεων, χρησιμοποιώντας τα DSM κριτήρια.

- ii. Το ερωτηματολόγιο 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) που χρησιμοποιείται από τους κλινικούς για τον προσδιορισμό της βαρύτητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων [9].
- iii. Το αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο CES-D (Center of Epidemiological Studies Depression Scale) που χρησιμεύει στη διάγνωση της μείζονος κατάθλιψης [10].
- iv. Το ερωτηματολόγιο υγείας ασθενούς PHQ-9, που συμπληρώνεται κι αυτό από τον ίδιο τον εξεταζόμενο και χρησιμοποιείται κυρίως ως screening [11].

1.5. Φαρμακευτική θεραπεία

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα χωρίζονται σε κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους. Συνοπτικά, αναφέρονται τα διαθέσιμα φάρμακα στη θεραπεία της κατάθλιψης:

- (1) Οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs). Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η σερταλίνη, η σιταλοπράμη, η φλουβοξαμίνη, η φλουοξετίνη, η παροξετίνη
- (2) Οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης - νοραδρεναλίνης (Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitors, SNRIs). Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η ντουλοξετίνη και η βενλαφαξίνη
- (3) Οι αναστολείς επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης - ντοπαμίνης (βουπροπιόνη)
- (4) Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, όπως η αμιτρυπτιλίνη και η νορτριπτιλίνη και τα συναφή τους (τραζοδόνη)
- (5) Τα τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά (μαπροτιλίνη)

(6) Τα νοραδρενεργικά και ειδικά σεροτονινεργικά (μιρταζαπίνη)

(7) Οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO), όπως η μοκλοβεμίδη

Ο μηχανισμός δράσης των αντικαταθλιπτικών θεωρείται ότι οφείλεται στην επίδρασή τους στα αμινεργικά συστήματα του εγκεφάλου, ιδίως της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης, των οποίων ενισχύουν τη δράση στο ΚΝΣ μέσω αναστολής της επαναπρόσληψής τους από τα νευρικά κύτταρα. Οι αναστολείς της MAO ενισχύουν τη δράση των μονοαμινών, δια μέσου αναστολής της αποδόμησής τους. Οι παραπάνω μηχανισμοί, καθώς και το down regulation των β_1 - και α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων και των σεροτονινεργικών υποδοχέων, σχετίζονται με τη θεραπευτική δράση των αντικαταθλιπτικών στις συναισθηματικές διαταραχές [12].

2. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

2.1. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ – ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί κύρια αιτία θανάτου στο γενικό πληθυσμό παγκοσμίως. Σύμφωνα με τα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η ισχαιμική καρδιοπάθεια και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατέχουν την πρώτη και δεύτερη θέση στη δεκάδα με τα «βαρύτερα» νοσήματα ανά την υφήλιο (Global burden of disease) [13].

Η αθηρωμάτωση είναι η παθοφυσιολογική αλλοίωση που οδηγεί στην καρδιαγγειακή νόσο. Αποτελεί μία νοσολογική οντότητα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, που επηρεάζει πολλαπλά όργανα και συστήματα, και κατά συνέπεια οδηγεί σε υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων συχνά οδηγεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε ασταθή στηθάγχη, αυτή των αγγείων του κεντρικού νευρικού συστήματος σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ όταν εμφανίζεται στην περιφερική κυκλοφορία οδηγεί σε διαλείπουσα χωλότητα ή γάγγραινα και μπορεί να διακυβεύεται η βιωσιμότητα του άκρου [14]. Η παθογένεια και η αντιμετώπιση της αθηρωμάτωσης, καθώς και η πρόληψή της, αποτέλεσαν και συνεχίζουν να αποτελούν αντικείμενο εντατικής έρευνας και μελέτης για την επιστημονική κοινότητα. Στη συνέχεια παρατίθενται στοιχεία σχετικά με τη δομή και τη φυσιολογία του αρτηριακού τοιχώματος.

2.1.1. Δομή του αρτηριακού τοιχώματος

Οι αρτηρίες αποτελούνται από τους εξής τρεις χιτώνες: τον έσω, το μέσο και τον έξω χιτώνα [15].

Ο έσω χιτώνας αποτελείται από τρία στοιχεία: μια στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων και τη βασική μεμβράνη στην οποία ακουμπούν, την υποενδοθηλιακή στοιβάδα και την έσω ελαστική μεμβράνη.

Το ενδοθήλιο αποτελείται από απλού τύπου πλακώδες επιθήλιο και τα κύτταρα ανανεώνονται σε ποσοστό 1% ανά ημέρα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο τρόπος που συνδέονται μεταξύ τους τα κύτταρα, ο οποίος φαίνεται να παίζει ρόλο στη μεταβαλλόμενη διαπερατότητα του ενδοθηλίου σε παθολογικές ή μη συνθήκες. Η υποενδοθηλιακή στοιβάδα αποτελείται κυρίως από χαλαρό συνδετικό ιστό και η έσω ελαστική στοιβάδα διαχωρίζει τον έσω από το μέσο χιτώνα.

Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες και θεμέλιο ουσία, η οποία αποτελείται από ελασίνη, κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνες. Με βάση τη σύσταση του μέσου χιτώνα οι αρτηρίες διακρίνονται σε μυϊκές και ελαστικές. Στις πρώτες, στις οποίες ανήκουν οι στεφανιαίες, οι νεφρικές, οι καρωτίδες και άλλες μέσου τύπου αρτηρίες, επικρατούν οι μυϊκές ίνες, ενώ στις δεύτερες, στις οποίες ανήκει η αορτή, το κύριο συστατικό του μέσου χιτώνα είναι οι ελαστικές ίνες.

Ο έξω χιτώνας αποτελείται κυρίως από κολλαγόνες ίνες (τύπου I), και λιγότερο από ελαστικές. Ο έξω χιτώνας αιματώνεται από τα αγγεία των αγγείων (vasa vasorum), και νευρώνεται από ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος που ελέγχουν τον αρτηριακό τόνο.

2.1.2. Φυσιολογία – ενδοθήλιο

Για δεκαετίες το ενδοθήλιο αντιπροσώπευε έναν απλό φραγμό ανάμεσα στο αίμα και τους διάμεσους ιστούς. Από όταν αναγνωρίστηκε όμως ότι δεν είναι μια «παθητική», αλλά αντιθέτως μια ιδιαίτερα λειτουργική μονάδα, η επιστημονική κοινότητα στράφηκε στην εκτεταμένη μελέτη του ενδοθηλίου και της λειτουργίας του.

Το ενδοθήλιο είναι ένα αυτοκρινικό, ενδοκρινικό και παρακρινικό όργανο, που αντιλαμβάνεται τις αιμοδυναμικές και ορμονικές αλλαγές που συντελούνται εντός του αγγείου και απαντά με σύνθεση και απελευθέρωση ουσιών. Με αυτές τους μηχανισμούς επιτελεί και τις βασικές του λειτουργίες [16]:

- i. Διατηρεί φυσιολογικό τον τόνο του αγγειακού τοιχώματος. Αυτό επιτυγχάνεται με την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Φυσιολογικά επικρατεί η δράση των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, με κυριότερη αυτή του μονοξειδίου του αζώτου (NO), που προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων και συγχρόνως μειώνει τη διαπερατότητα των αγγείων, τη σύνθεση μορίων προσκόλλησης, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, την οξειδωση και τη φλεγμονή. Ανταγωνιστικά στο NO δρα η αγγειοτενσίνη-II (A_{II}) που επίσης απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.
- ii. Διατηρεί την ισορροπία μεταξύ των ουσιών που προάγουν την πήξη και αυτών που ενεργοποιούν την ινωδόλυση.
- iii. Διατηρεί την ισορροπία μεταξύ των ουσιών που προάγουν και αυτών που αντιστρατεύονται τη φλεγμονή.
- iv. Ρυθμίζει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων στο τοίχωμα των αγγείων.

- ν. Προάγει ή αναστέλλει τους μηχανισμούς που ευνοούν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων και των λείων μυϊκών ινών, και οδηγεί στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγειακού τοιχώματος.

2.1.3. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Σύμφωνα με την επικρατούσα υπόθεση, το πρώτο βήμα προς την αθηρωμάτωση είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Όπως προαναφέρθηκε, το ενδοθήλιο έχει τη δυνατότητα να διατηρεί μια επαρκή ομοιόσταση των αγγείων, να διατηρεί ισορροπία ανάμεσα στις «ανταγωνιστικές» αγγειοδραστικές ουσίες που το ίδιο εκκρίνει, καθώς και να επιδιορθώνει μικροταραυματισμούς στους οποίους υπόκειται συνεχώς, ως απάντηση σε μηχανικά ή χημικά ερεθίσματα.

Κοινός μηχανισμός σε όλους τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, είναι το οξειδωτικό stress. Η αυξημένη παραγωγή ή η μειωμένη απομάκρυνση ελευθέρων ριζών οξυγόνου οδηγεί στην αύξηση προαθηρογενετικών κυτοκινών (ιντερλευκίνες IL-1 και IL-6) και στην προσκόλληση μορίων και χημειοκινών, γεγονότα που εμποδίζουν την παραγωγή NO και οδηγούν σε αυξημένη αποδόμηση του [17]. Η ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO οδηγεί σε απώλεια των προστατευτικών ιδιοτήτων του ενδοθηλίου και συνεπώς σε υπεροχή της έκφρασης ενός αγγειακού φαινοτύπου που προάγει τη φλεγμονή, την αθηρωμάτωση και τη θρόμβωση. Έχει φανεί, για παράδειγμα, ότι η μειωμένη παραγωγή NO στα αιμοπετάλια σχετίζεται με αυξημένα συσσωματώματα μονοκυττάρων-αιμοπεταλίων (monocyte-platelet aggregates,

MPAs) και άρα αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και κίνδυνο θρομβώσεων [18].

Όσον αφορά στην ικανότητα του ενδοθηλίου να «αυτο-επιδιορθώνεται», αυξανόμενα στοιχεία υποδηλώνουν ότι αρχέγονα ενδοθηλιακά κύτταρα (EPCs) συμμετέχουν στη διαδικασία αυτή. Πρόκειται για κύτταρα που προέρχονται, στην πλειονότητά τους, από τον μυελό, κυκλοφορούν στην περιφέρεια και αποτελούν ένα μηχανισμό επιδιόρθωσης του ενδοθηλίου. Έχει φανεί ότι οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν τόσο την «στρατολόγηση» των αρχέγονων κυττάρων από το μυελό, όσο και τη διαφοροποίηση και λειτουργικότητα τους [19]. Έχει ιδιαίτερη σημασία λοιπόν η διατήρηση της ισορροπίας ανάμεσα στην έκθεση σε παράγοντες κινδύνου και στην ικανότητα επιδιόρθωσης του ενδοθηλίου [20], κι αυτό έχει αναδειχθεί μέσα από αρκετές μελέτες, οι οποίες μάλιστα αναγνωρίζουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών νοσημάτων [21].

2.1.4. Εξέλιξη της αθηρωμάτωσης

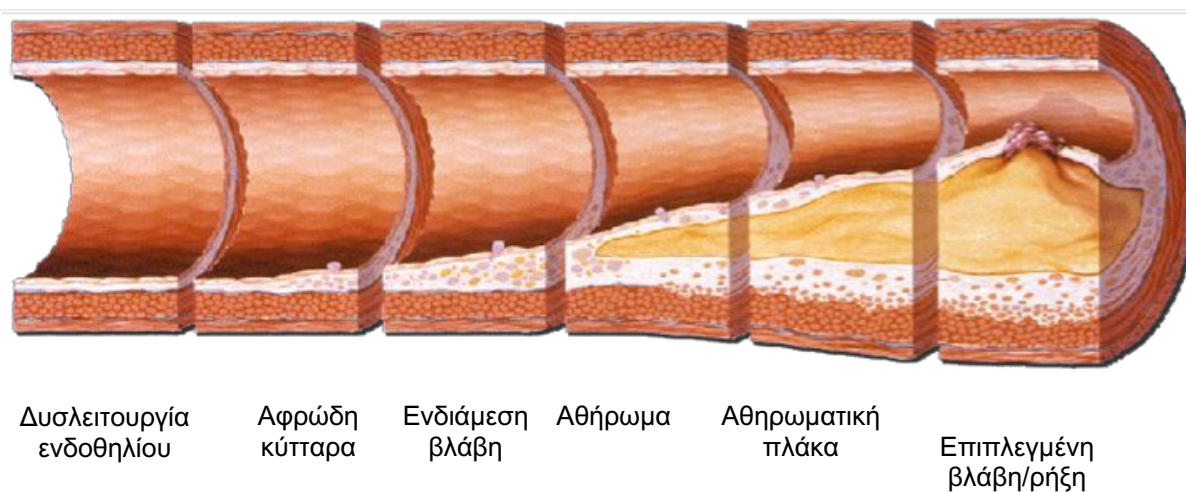
Η αθηρωμάτωση ορίζεται ως το σύνολο των μεταβολών του ενδοθηλίου των αρτηριών, που περιλαμβάνει την τοπική συγκέντρωση λιπιδίων, αιμοποιητικών κυττάρων φλεγμονής, στοιχείων του συνδετικού ιστού, προϊόντων του ινώδους ιστού και ασβεστίου, με αποτέλεσμα την πάχυνση του ενδοθηλίου και το σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας [22].

Όταν υπάρχει βλάβη ή δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) εισέρχονται και εναποτίθενται στο τοίχωμα της αρτηρίας, όπου και

οξειδώνονται από τα κύτταρα του τοιχώματος του αγγείου. Η συσσώρευση οξειδωμένης LDL διεγείρει τα υποκείμενα ενδοθηλιακά κύτταρα προς παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως μόρια πρόσφυσης και αυξητικούς παράγοντες που προκαλούν την ενεργοποίηση και τη χημειοταξία των μονοκυττάρων στη περιοχή της βλάβης. Τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα προσκολλώνται στο ενδοθήλιο και ακολούθως εισέρχονται στην υπενδοθηλιακή περιοχή όπου μετατρέπονται σε μακροφάγα [23]. Τα μακροφάγα προσλαμβάνουν τα μόρια της οξειδωμένης LDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, τα οποία μετά τον κορεσμό τους με λιποειδή, οδηγούνται στο θάνατο. Όμως, τόσο πριν όσο και μετά το θάνατό τους απελευθερώνουν διάφορες ουσίες και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες επιδεινώνουν περισσότερο την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και συγχρόνως ενεργοποιούν την είσοδο νέων μονοκυττάρων στη περιοχή της βλάβης αλλά και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος και την παραγωγή εξωκυττάρου συνδετικού ιστού [24]. Όλες αυτές οι διεργασίες οδηγούν στη δημιουργία και τη σταδιακή αύξηση της αθηρωματικής πλάκας.

Έτσι στα πρώιμα στάδια η αθηροσκλήρωση εμφανίζεται με τη μορφή λιποειδών γραμμώσεων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Με την εξέλιξη όμως των διεργασιών της φλεγμονής και της συσσώρευσης των μακροφάγων, σχηματίζεται η αθηρωματική βλάβη ή πλάκα και τελικά η επιπλεγμένη βλάβη / ρήξη (Εικόνα 1). Οι αθηρωματικές πλάκες είναι είτε πλούσιες σε λιπίδια (ευάλωτη αθηρωματική πλάκα), είτε πλούσιες σε ασβέστιο και ινώδη ιστό (σταθερή αθηρωματική πλάκα). Οι πλάκες που είναι περισσότερο επιρρεπείς για ρήξη είναι συνήθως μικρού μεγέθους και μαλακές σε σύσταση [25].

Εικόνα 1. Εξέλιξη της αθηρωμάτωσης



2.1.5. Αρτηριακή σκληρία

Η αρτηριακή σκληρία είναι αποτέλεσμα της γήρανσης του αρτηριακού δένδρου και όντως η παρουσία της σε μεγάλες κυρίως αρτηρίες, όπως το αορτικό τόξο, συσχετίζεται με την ύπαρξη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και την πιθανότητα εμφάνισης συστολικής αρτηριακής υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας [26]. Η αρτηριακή σκληρία σχετίζεται με δομικές και λειτουργικές μεταβολές του αρτηριακού δένδρου, το οποίο αποτελείται από αγγεία ελαστικού τύπου (π.χ. αορτή) και μυϊκού τύπου. Η ελαστικότητα και η αντοχή του τοιχώματος των μεγάλων αγγείων είναι το αποτέλεσμα της υψηλής αναλογίας ελαστίνης σε σχέση με το κολλαγόνο. Οποιαδήποτε διαταραχή της ισορροπίας αυτής, είτε ως φυσιολογικό επακόλουθο της γήρανσης, είτε ως παθολογικό επακόλουθο πρώιμων βλαβών, οδηγεί σε υπερπαραγωγή ασθενέστερου κολλαγόνου και μειωμένες ποσότητες κανονικής ελαστίνης, τα οποία μαζί συμβάλλουν

στην εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας [27]. Η αυτορρύθμιση μεταξύ κολλαγόνου και ελαστίνης γίνεται από καταβολικές μεταλλοπρωτεάσες (MMPs) και όταν το τοίχωμα του αγγείου εκτίθεται σε οξειδωτικό stress, τα φλεγμονώδη κύτταρα που ενεργοποιούνται και συσσωρεύονται, παράγουν ποικιλία μεταλλοπρωτεασών (MMP-1, -7, -8, -13) και ελασάση [28]. Σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής σκληρίας διαδραματίζουν επίσης οι ορμόνες του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης [29], τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end-products, AGEs) που συναντάμε στο σακχαρώδη διαβήτη και στο οξειδωτικό stress [30], καθώς και η φλεγμονή, όπως αυτή εκφράζεται με τις αυξημένες τιμές C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) [31].

2.1.6. Τεχνικές εκτίμησης

Τα πρώτα στάδια στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης δε σχετίζονται με κάποιο κλινικό σύνδρομο, και η όλη διεργασία διαδράμει ασυμπτωματικά. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται πρώιμος δείκτης καρδιαγγειακής νόσου. Είναι επομένως σημαντικό να ανιχνεύεται και να εκτιμάται, έτσι ώστε να προληφθεί ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα [32]. Για την εκτίμηση της υποκλινικής αθηρωμάτωσης έχουν αναπτυχθεί αρκετές μη επεμβατικές τεχνικές.

- ι. Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (Intima Media Thickness, IMT) των καρωτίδων αρτηριών*

Πρόκειται για ένα δομικό δείκτη υποκλινικής αθηρωμάτωσης [33]. Οι μετρήσεις λαμβάνονται με μη επεμβατική μέθοδο με τη χρήση B-mode υπερηχογραφίας. Το IMT μετράται ως η μέγιστη απόσταση από το εγγύς όριο του έσω χιτώνα έως και το άπω όριο του μέσου χιτώνα και συνήθως λαμβάνονται πολλαπλές υπερηχογραφικές μετρήσεις σε κοινή καρωτίδα, βολβό και έσω καρωτίδα [34]. Ως αθηρωματική πλάκα ορίζεται κάθε μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) μεγαλύτερη από 1.5mm ή όταν παρατηρείται αύξηση του έσω-μέσου χιτώνα μεγαλύτερη από >50% σε σχέση με το παρακείμενο πάχος του IMT [35]. Η αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα συσχετίζεται ισχυρά με καρδιαγγειακά συμβάματα και αποτελεί ένα πρώιμο δείκτη καρδιαγγειακής νόσου [36,37]. Και η εξέλιξη του IMT είναι δυνατόν να μετριάσει ή να αντιστραφεί με παρέμβαση στους παράγοντες κινδύνου που προκαλούν την αύξησή του, με άμεσο αντίκτυπο στη μείωση του κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα [38,39]. Επομένως όταν ένα φάρμακο φαίνεται να επιδρά θετικά στο IMT, η απόσταση από την υπόθεση ότι το φάρμακο επιβραδύνει την αθηρωμάτωση, και κατ' επέκταση και την καρδιαγγειακή νόσο, δεν είναι μεγάλη.

ii. Εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με τον υπολογισμό της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (Flow Mediated Dilatation, FMD)

Με τη μέθοδο αυτή εκτιμάται μη επεμβατικά με B-mode υπερηχογραφία η ενδοθηλιακή λειτουργία των αρτηριών αγωγών. Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στην έκλυση οξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της βραχιονίου αρτηρίας μετά από αύξηση της διατμητικής τάσης [40]. Η αυξημένη παραγωγή NO οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, η οποία μπορεί να ποσοτικοποιηθεί υπερηχογραφικά ως δείκτης ενδοθηλιακής λειτουργίας. Κατά την εξέταση γίνεται υπερηχογραφική απεικόνιση της

βραχιονίου αρτηρίας ύστερα από ισχαιμική περίδεση και άρση αυτής, προκειμένου να επιτευχθεί η αύξηση της διαμητρικής τάσης. Η FMD υπολογίζεται ως η μέγιστη επί τοις εκατό μεταβολή της διαμέτρου μετά την έκλυση αντιδραστικής υπεραιμίας [41]. Είναι μια μέτρηση με καλή επαναληψιμότητα και μικρή σταθερά μεταβλητότητας. Σύμφωνα με σειρά μελετών, η μέτρηση της FMD αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας [42,43].

iii. Μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV)

Η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (PWV: pulse wave velocity) σχετίζεται άμεσα με την αρτηριακή σκληρία του δικτύου, και είναι τόσο μεγαλύτερη όσο πιο σκληρές είναι οι αρτηρίες που διασχίζει [10]. Μια απλή, μη επεμβατική και βασικά αξιόπιστη μέθοδος της αρτηριακής σκληρίας (arterial stiffness) είναι η μέτρηση του καρωτιδο–μηριαίου PWV (Pulse Wave Velocity Femoral) με ειδική συσκευή δύο αισθητήρων που λαμβάνουν καταγραφές σφυγμικών κυμάτων. Η τιμή του PWV υπολογίζεται ως το κλάσμα της απόστασης που έχει διανυθεί (απόσταση μεταξύ των δύο καταγραφικών σημείων μετρημένη από το χειριστή) προς τον απαιτούμενο χρόνο. Όσο υψηλότερη είναι η αρτηριακή σκληρία τόσο αυξάνεται η ταχύτητα που ταξιδεύει το προωστικό και τα ανακλώμενα κύματα [44,45]. Η αρτηριακή σκληρία, όπως αυτή προσδιορίζεται από την καρωτιδο-μηριαίο PWV έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία για καρδιαγγειακή νοσηρότητα, θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα και για εγκεφαλικά επεισόδια, ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου.

iv. *Κύματα κεντρικών πιέσεων και δείκτης επαύξησης της αρτηριακής πίεσεως (AI: Augmentation Index)*

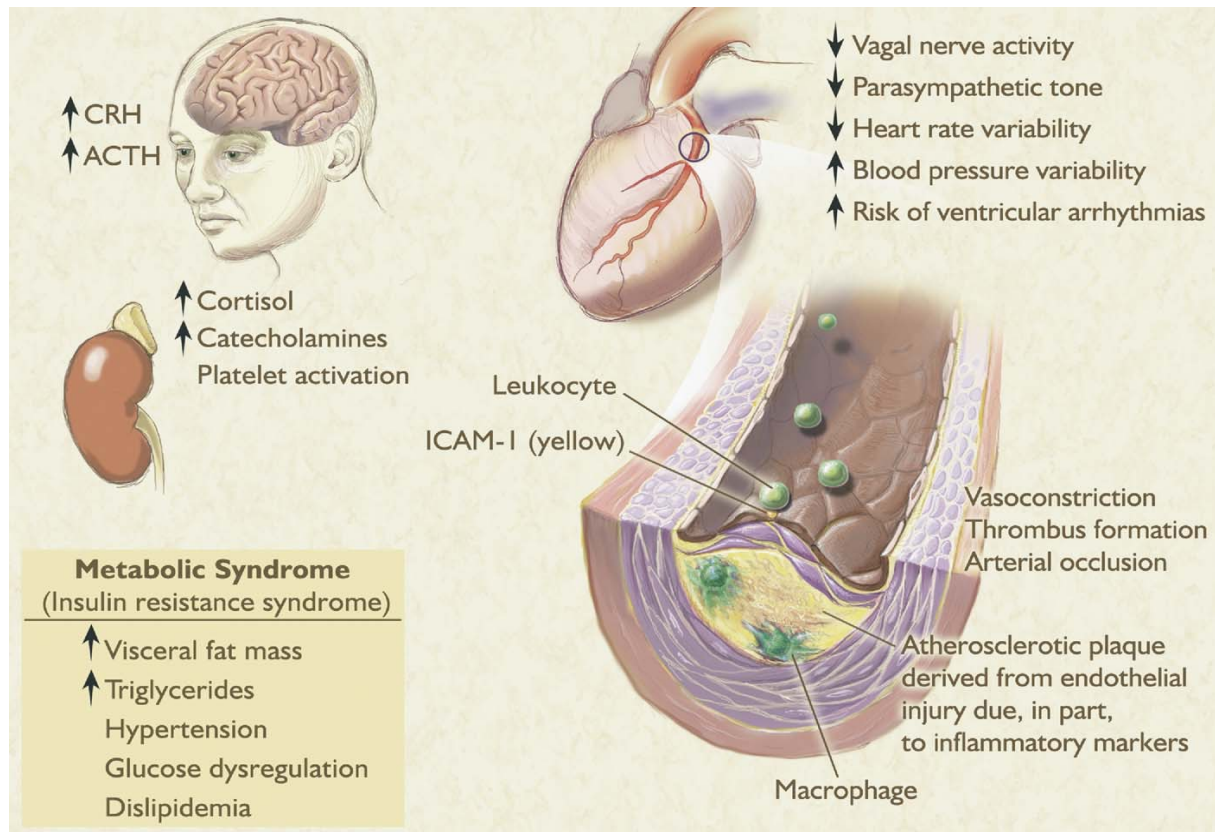
Τα κύματα των κεντρικών πιέσεων λαμβάνονται από περιφερικές αρτηριακές πιέσεις με τη χρήση μεταφερόμενων λειτουργιών και βαθμονόμησης (SphygmoCor System). Γίνεται με ανάλυση του κύματος πίεσεως με τη μέθοδο της τονομετρίας στην κερκιδική αρτηρία. Αρχικά προσδιορίζεται η κυματομορφή πίεσης-ροής στην κερκιδική αρτηρία κι έπειτα, με τη βοήθεια μιας μαθηματικής συνάρτησης μεταφοράς, λαμβάνεται η αντίστοιχη κυματομορφή στην αορτή [46]. Από τα βαθμονομημένα αορτικά κύματα πίεσης υπολογίζονται οι παρακάτω παράμετροι: οι κεντρικές πιέσεις, συστολική και διαστολική (aortic SBP & DBP), και ο δείκτης επαύξησης (AI). Ο δείκτης επαύξησης αποτυπώνει την ώθηση στην αορτική συστολική πίεση που προκαλείται από το γυρισμό των ανακλώμενων κυμάτων από περιφερικά σημεία και αποτελεί έναν επιπλέον δείκτη αρτηριακής σκληρίας [47].

v. *Σφυροβραχιόνιος δείκτης αρτηριακής πίεσης (Ankle – Brachial Index, ABI)*

Απλή και αναίμακτη μέθοδος, με την οποία μπορούμε να εκτιμήσουμε την βατότητα των αρτηριών των κάτω άκρων. Με τη βοήθεια ενός φορητού Doppler προσδιορίζεται η αρτηριακή πίεση των κάτω άκρων και της βραχιονίου αρτηρίας. Ο ABI ορίζεται ως ο λόγος της αρτηριακής πίεσης των κάτω άκρων προς αυτή της βραχιονίου αρτηρίας [48]. Φυσιολογικές τιμές του ABI θεωρούνται $>0,9$ και $<1,3$. Χαμηλός λόγος υποδεικνύει περιφερική αγγειοπάθεια, ενώ αύξηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη παρατηρείται σε αρτηριακή σκληρία.

2.2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο [49]. Όλο και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν πως η κατάθλιψη μπορεί να συσχετίζεται με υψηλότερη επίπτωση καλά τεκμηριωμένων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως υπέρταση [50], ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, διαταραχές στην ανοσολογική απόκριση, νευροενδοκρινικές αλλαγές, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [51] και αυξημένη αρτηριακή σκληρία [52]. Έχουν προταθεί αρκετοί μοριακοί και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν την κατάθλιψη με την καρδιαγγειακή νόσο, όπως φαίνονται και στην Εικόνα 2 και έπειτα αναλύονται στις επιμέρους παραγράφους, αλλά και συμπεριφορικοί μηχανισμοί που συναντώνται συχνά στην κατάθλιψη και μπορεί να αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.



Εικόνα 2. Neuroendocrine pathways by which major depressive disorder may cause or worsen coronary heart disease. [...] CRH = cortico-tropin-releasing hormone; ACTH= adrenocorticotrophic hormone; ICAM-1 = Intercellular adhesion molecule-1; CRP = C-Reactive Protein; IL-6 = Interleukin-6.

Αναδημοσίευση από *The American Journal of Medicine* (2006) 119, 567-573

2.2.1. Άξονας υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και αυτόνομο νευρικό σύστημα

Σε έναν ασθενή με κατάθλιψη, εξαιτίας του ψυχολογικού stress, ενεργοποιείται ο άξονας υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων αλλά και ο συμπαθητικός κλάδος του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ) είναι το σύστημα εκείνο που ελέγχει την απάντηση του οργανισμού στα

εσωτερικά και εξωτερικά στρεσογόνα ερεθίσματα. Συγκεκριμένα, μετά την επίδραση του ερεθίσματος παράγεται η εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH) στους μικροκυτταρικούς νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου. Η CRH εκκρίνεται από τις νευρικές απολήξεις των κυττάρων αυτών και μεταφέρεται στα κορτικοτρόφα κύτταρα, που βρίσκονται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, προκειμένου να διεγείρει την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH). Η ACTH μεταφέρεται μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας στο φλοιό των επινεφριδίων διεγείροντας την έκκριση γλυκοκορτικοειδών, όπως είναι η κορτιζόλη. Τα γλυκοκορτικοειδή κινητοποιούν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα με αποτέλεσμα να προάγεται η ενδοθηλιακή φλεγμονή και καταστάσεις υπερπηκτικότητας. Η περίσσεια κορτιζόλης έχει συσχετιστεί με αιμοδυναμικές (υπέρταση) και μεταβολικές αλλαγές (παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία), που αποτελούν κλασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [53].

Την ίδια στιγμή, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος επιφέρει αυξημένα επίπεδα καταχολαμινών, όπως η νοραδρεναλίνη, στην κυκλοφορία με ταυτόχρονη μείωση του παρασυμπαθητικού τόνου. Αυτή η ανισορροπία στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, ειδικά αν είναι παρατεταμένη όπως στους ψυχικά ασθενείς, έχει σημαντικές επιπτώσεις στην καρδιαγγειακή φυσιολογία [54]. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος στην κατάθλιψη, σε συνδυασμό με τη μείωση του παρασυμπαθητικού τόνου, οδηγεί σε αύξηση των κατεχολαμινών του πλάσματος, αγγειοσύσπαση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αυξημένο καρδιακό ρυθμό και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [55]. Η δράση των κατεχολαμινών στην καρδιά, τα αγγεία και τα αιμοπετάλια αλλάζει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και αυξάνει τη διατμητική τάση των αγγείων. Συγχρόνως, η μείωση στον παρασυμπαθητικό τόνου οδηγεί σε μείωση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (Heart Rate Variability,

HRV). Σε μία μεγάλη μελέτη κοορτής [56], φάνηκε ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερη HRV, σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό ελέγχου. Αυτή η μείωση του παρασυμπαθητικού τόνου μπορεί να προδιαθέτει σε κοιλιακές αρρυθμίες και ενδεχομένως να εξηγεί την αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο που πάσχουν και από κατάθλιψη.

2.2.2. Ανοσοποιητικό σύστημα – φλεγμονή

Η διαδικασία της φλεγμονής είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την αθηρωμάτωση και την αρτηριοσκλήρυνση. Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν σαφώς αναγνωριστεί σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, αλλά και σε ασθενείς με κατάθλιψη. Το χρόνιο ψυχολογικό stress στην κατάθλιψη, μπορεί να οδηγήσει σε μια κατάσταση χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής. Σε σειρά μελετών έχει περιγραφεί η επίδραση του stress στο ανοσοποιητικό σύστημα, τόσο στην εγγενή (μονοκύτταρα/μακροφάγα) όσο και στην επίκτητη (λεμφοκύτταρα) ανοσολογική απάντηση [57]. Το stress προκαλεί σημαντική αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) [58], καθώς και των πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP, ινωδογόνο). Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει ότι στην κατάθλιψη τα επίπεδα αυτών των παραγόντων, ιδίως της IL-6 και της CRP, είναι όντως αυξημένα [59]. Οι αυξημένες λόγω του stress κυτοκίνες και πρωτεΐνες οξείας φάσης, μαζί και με τις αυξημένες κατεχολαμίνες και γλυκοκορτικοειδή, μπορούν να οδηγήσουν σε βλάβη του ενδοθηλίου, έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1) και τελικά προσκόλληση μονοκυττάρων ή/και λεμφοκυττάρων στο τοίχωμα των αρτηριών, με

αποτέλεσμα τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας. Συγκεκριμένα για τη CRP, σχετικά με τα αυξημένα επίπεδα στην κατάθλιψη και τη συσχέτιση αυτών με καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, έχει φανεί ότι η κατάθλιψη και η CRP είναι δύο αλληλεπικαλυπτόμενοι προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση αυτών των ασθενών [60]. Εξάλλου υπάρχει και η θεωρία ότι η ίδια η κατάθλιψη αποτελεί νόσημα φλεγμονώδους αρχής. Είναι γνωστό ότι πολλά φλεγμονώδη νοσήματα, όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αλλά και νευροεκφυλιστικές-φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση και η νόσος Parkinson, μπορούν να πυροδοτήσουν την εμφάνιση κλινικής κατάθλιψης [61]. Φαίνεται δηλαδή ότι υψηλά επίπεδα φλεγμονής και κυτοκινών μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης κατάθλιψης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της θεωρίας αποτελεί το ότι, βάσει μιας συστηματικής ανασκόπησης που δημοσιεύθηκε το 2012, ένας στους τέσσερις ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη, ως θεραπεία για ηπατίτιδα C, εμφάνισε επακτή κατάθλιψη [62]. Φαίνεται λοιπόν ότι η κατάθλιψη και η φλεγμονή έχουν μια αμφίδρομη σχέση, όπως φαίνεται να έχουν άλλωστε και με την καρδιαγγειακή νόσο.

2.2.3. Νευροδιαβιβαστικά συστήματα

Έχει αναγνωριστεί ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με μια σύνθετη και αμφίδρομη αλληλεπίδραση μεταξύ νευρικού και ανοσοποιητικού συστήματος. Όπως το ανοσοποιητικό σύστημα ανταποκρίνεται στο stress με την αυξημένη παραγωγή κυτοκινών, επηρεάζει και τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ) και τη λειτουργικότητα νευροδιαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη [63]. Η σεροτονίνη, ή 5-υδροξυτρυπτοφάνη, είναι μία μονοαμίνη που στη συντριπτική πλειοψηφία της

παράγεται στα κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα και από εκεί περνάει στη συστηματική κυκλοφορία, όπου προσλαμβάνεται και αποθηκεύεται στα αιμοπετάλια. Τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν τη σεροτονίνη κατά την ενεργοποίησή τους, και αυτή με τη σειρά της προάγει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και την αγγειοσύσπαση και διευκολύνει την αιμόσταση. Η υπόλοιπη σεροτονίνη του οργανισμού συντίθεται σε νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπου δρα ως νευροδιαβιβαστής και ρυθμίζει τη διάθεση, την όρεξη, τη μνήμη και πολλά άλλα [64]. Υπό την επίδραση του stress, η ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ οδηγεί σε μειωμένη σεροτονινεργική δραστηριότητα κεντρικά και περιφερειακά, και γι' αυτό το λόγο έχει θεωρηθεί ότι η σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση είναι ένας πιθανός κοινός μηχανισμός καρδιαγγειακής νόσου και κατάθλιψης, μέσω της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων [65].

Ένας επιπλέον μηχανισμός που συνδέει την κατάθλιψη με τη διαδικασία της φλεγμονής και των νευροδιαβιβαστών είναι το μονοπάτι τρυπτοφάνης / κυνουρενίνης. Η τρυπτοφάνη είναι ένα αμινοξύ που αποτελεί πρόδρομη ένωση για τη σύνθεση της σεροτονίνης και έπειτα της μελατονίνης. Σε καταστάσεις φλεγμονής, μέσω των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1, IL-6, TNFα και της CRP, ενεργοποιείται ένα ενζυματικό βήμα που, αντί της σύνθεσης σεροτονίνης, «εκβιάζει» την παραγωγή κυνουρενίνης. Διάφορα μεταβολικά παράγωγα της κυνουρενίνης θεωρούνται νευροτοξικά, και αυτή η μείωση σεροτονίνης σε συνδυασμό με την αυξημένη κυνουρενίνη είναι κάτι που συναντάμε στη μείζονα κατάθλιψη [66].

2.2.4. Οξειδωτικό stress και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

Η συσχέτιση μεταξύ οξειδωτικού stress και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας έχει σαφώς περιγραφεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο [67]. Το οξειδωτικό stress ορίζεται ως η ανισοροπία ανάμεσα στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και στην αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού, που μπορεί να οδηγήσει σε ιστική βλάβη. Σε συνδυασμό με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, φαίνεται να αποτελούν έναν από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς καρδιαγγειακού κινδύνου στην κατάθλιψη [68]. Συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη έχουν μειωμένα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου (NO) στο πλάσμα, μειωμένα επίπεδα του μεταβολίτη του NO, καθώς και της συνθάσης NO των αιμοπεταλίων [69]. Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO στο αγγείο αποτελεί το βασικότερο ίσως αίτιο ενδοθηλιακής λειτουργίας, αφού οδηγεί σε απώλεια των προστατευτικών ιδιοτήτων του ενδοθηλίου και συνεπώς σε μια κατάσταση που προάγει την αθηρωμάτωση. Έχει άλλωστε βρεθεί ότι σε νέους υγιείς ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη, χωρίς κλασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, η εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή (Flow Mediated Dilatation, FMD) είναι επηρεασμένη, εύρημα ενδεικτικό ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [70]. Συγχρόνως η μειωμένη παραγωγή NO στα αιμοπετάλια σχετίζεται με αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και κίνδυνο θρομβώσεων. Επιπλέον οι ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη μπορεί να εμφανίζουν παραλλαγές σε διάφορες παραμέτρους των αιμοπεταλίων που οδηγούν σε αυξημένη ενεργοποίησή τους, όπως το up-regulation των υποδοχέων σεροτονίνης 5-HT₂ στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων [71]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο ρόλος της σεροτονίνης όταν απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια είναι να ευνοεί τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και την αγγειοσύσπαση. Και έχει φανεί από διάφορες μελέτες ότι στην κατάθλιψη υπάρχει αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [72, 73]. Αυτή η γνώση έχει σημασία και

εφαρμογή στη θεραπευτική χρήση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και θα συζητηθεί περαιτέρω σε επόμενη ενότητα.

2.2.5. Διαταραχή μεταβολισμού

Η κατάθλιψη έχει σαφώς συσχετιστεί με μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, είχε υπάρξει μάλιστα και πρόταση να ταξινομηθεί ως «μεταβολικό σύνδρομο τύπου II» [74]. Είναι γνωστό ότι η υπεργλυκαιμία, η διαταραχή μεταβολισμού των λιπιδίων, η αντίσταση στην ινσουλίνη, είναι διαταραχές που πυροδοτούν τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης [75]. Η κατάθλιψη συνδέεται με τις διαταραχές στο μεταβολισμό μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα λεπτίνης είναι αυξημένα σε γυναίκες με καταθλιπτική διάθεση και διαταραχές ύπνου και φυσιολογικό σωματικό βάρος [76], ενώ έχει παρατηρηθεί δυσλειτουργία στη δράση της γκρελίνης στο νευρικό σύστημα σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη [77]. Και οι δύο αυτές ορμόνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση παχυσαρκίας, ένα κλασικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Επίσης, έχει φανεί ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει άμεση συσχέτιση με τη δραστηριότητα των υποδοχέων σεροτονίνης 5- HT, όπως αυτή μελετήθηκε σε υγιείς ενήλικες, μια συσχέτιση ανεξάρτητη από το σωματικό βάρος [78]. Η χρόνια υπερκορτιζολαιμία και η παρατεταμένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην κατάθλιψη, καθώς και η αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων, είναι μηχανισμοί που προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, και συγχρόνως τη σπλαχνική παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο, αυξάνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [79].

2.2.6. Συμπεριφορικοί μηχανισμοί

Πέρα από τα μοριακά και παθοφυσιολογικά μονοπάτια, υπάρχουν και ορισμένες συμπεριφορές που εμφανίζουν σε μεγάλο ποσοστό οι καταθλιπτικοί ασθενείς και συμβάλλουν στην ανάπτυξη ή και την κακή πρόγνωση καρδιαγγειακής νόσου. Πρωτίστως θα αναφερθούμε στο κάπνισμα, έναν κλασσικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μελέτη των Glassman και συνεργατών αναδείχθηκε για πρώτη φορά η συσχέτιση κατάθλιψης και καπνίσματος με δεδομένα από την κοινότητα (και όχι μόνο από ασθενείς που απευθύνονται σε ψυχιατρικές κλινικές), καθώς και η συσχέτιση με μεγαλύτερα ποσοστά αποτυχίας στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος [80]. Μία δεύτερη χαρακτηριστική συμπεριφορά στην κατάθλιψη είναι η μείωση της φυσικής δραστηριότητας. Όπως φάνηκε και σε μία από τις μελέτες της “Heart and Soul Study”, οι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που εμφάνιζαν καταθλιπτικά συμπτώματα είχαν μειωμένη ικανότητα άσκησης σε κυλιόμενο τάπητα σε σύγκριση με τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς [81], και αυτή η μειωμένη ικανότητα για φυσική δραστηριότητα έχει συσχετιστεί με δυσμενέστερη έκβαση καρδιακών συμβαμάτων και αυξημένη θνητότητα. Επίσης οι ασθενείς με κατάθλιψη εμφανίζουν συχνά πτωχή συμμόρφωση με τη φαρμακευτική τους αγωγή, σε σημαντικό ποσοστό σε σύγκριση με τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς [82], γεγονός που μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην πρόγνωση των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο. Επιπρόσθετα οι ασθενείς με κατάθλιψη συχνά ακολουθούν μια πιο «ανθυγιεινή» διατροφική συμπεριφορά, έχουν χαμηλά επίπεδα Ω-3 λιπαρών και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος. Όλοι αυτοί οι συμπεριφορικοί παράγοντες έχει φανεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς με κατάθλιψη και στεφανιαία νόσο, και ενδεχομένως αυτή η συσχέτιση να μπορεί να τροποποιηθεί με συμπεριφορική θεραπεία - παρέμβαση [83].

2.3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Με όλους αυτούς, και ενδεχομένως και με ακόμα περισσότερους μηχανισμούς, η κατάθλιψη αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο. Έχει ενδιαφέρον να αναφερθούμε όμως και στις κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται ως επακόλουθα αυτής της συσχέτισης.

2.3.1. Αρτηριακή υπέρταση

Περισσότερο νοείται ως παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, παρά ως νόσος αυτή καθ'αυτή, ωστόσο η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα κλινικό εύρημα που αφορά δισεκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, 1.13 δισεκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο εμφανίζουν αρτηριακή υπέρταση. Την περίοδο 2015-2016 η επίπτωση της υπέρτασης στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ανερχόταν στο 29% [84]. Ως αρτηριακή υπέρταση ορίζεται η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πάνω από καθορισμένα φυσιολογικά όρια, που θεωρούνται απαραίτητα για την επαρκή αιμάτωση των περιφερικών ιστών. Με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η υπέρταση ορίζεται ως τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης ιατρείου ≥ 140 mmHg και/ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 90 mmHg, ενώ τα όρια πάνω από τα οποία απαιτείται θεραπεία εξαρτώνται από την ηλικία και το επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου του ασθενούς [85].

Έχουν γίνει αρκετές μελέτες για τη συσχέτιση κατάθλιψης και αρτηριακής υπέρτασης. Το 2000 οι Jonas *et al.* έδειξαν ότι η καταθλιπτική διάθεση σχετιζόταν με αυξημένη επίπτωση υπέρτασης, και έθεσαν τα αρνητικά συναισθήματα ως προγνωστικό

παράγοντα ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης [86]. Η μετα-ανάλυση των Meng *et al* το 2012 [50], που ανέλυσε τελικά 9 προοπτικές μελέτες με μέση διάρκεια παρακολούθησης 9,6 έτη και ένα σύνολο 22637 συμμετεχόντων, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κατάθλιψη πιθανώς αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης. Σημαντική όμως είναι και η επίπτωση της κατάθλιψης στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Σε μελέτη που έγινε σε 411 υπερτασικούς ασθενείς, φάνηκε ότι η επίπτωση της κατάθλιψης σε αυτό τον πληθυσμό ήταν 40.1% [87], ενώ στη μελέτη των Bensenor *et al.*, η επίπτωση της κατάθλιψης άγγιζε το 63.4% στις υπερτασικές γυναίκες και το 36.6% στους υπερτασικούς άνδρες [88], αναδεικνύοντας την πιθανά αμφίδρομη σχέση ανάμεσα στις δύο κλινικές οντότητες.

2.3.2. Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος, γνωστή και ως ισχαιμική καρδιοπάθεια, χαρακτηρίζεται από τη στένωση ή και απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών συνεπεία της αθηρωμάτωσης, με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της ροής του αίματος στην καρδιά και την ανεπαρκή παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στο μυοκάρδιο. Συχνά όταν αναφερόμαστε στη στεφανιαία νόσο εννοούμε τη σταθερή μορφή της νόσου που κλινικά χαρακτηρίζεται από επεισόδια “σταθερής” στηθάγχης ή/και δύσπνοιας, που συνήθως επάγονται από την άσκηση, συγκίνηση ή άλλη μορφή stress [89]. Όταν μια προϋπάρχουσα στένωση αποτελεί υπόβαθρο για πλήρη, ή σχεδόν πλήρη, αιφνίδια απόφραξη του αγγείου με δημιουργία θρόμβου, τότε μιλάμε για οξεία στεφανιαία σύνδρομο, τα οποία χαρακτηρίζονται από αιφνίδιας έναρξης ισχαιμία του μυοκαρδίου με ή χωρίς τελική νέκρωσή του, και περιλαμβάνουν το έμφραγμα του μυοκαρδίου (με

ή χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος) και την ασταθή στηθάγχη. Η πρώιμη επαναγγείωση και επαναιμάτωση του μυοκαρδίου, έχει βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ωστόσο δεν λείπουν τόσο οι άμεσες όσο και οι απώτερες επιπλοκές όπως αρρυθμίες, αιφνίδιος θάνατος, καρδιακή ανεπάρκεια [90]. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι μόνο το 2016, 17.9 εκατομμύρια άνθρωποι έχασαν τη ζωή τους από καρδιαγγειακή νόσο, αριθμός που αναπαριστά το 31% των θανάτων σε όλο τον κόσμο. Το 85% αυτών των θανάτων οφειλόταν σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (WHO, 2017). Σύμφωνα με την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία 15.5 εκατομμύρια άνθρωποι στις Ηνωμένες Πολιτείες πάσχουν από στεφανιαία νόσο, ενώ υπολογίζεται κάθε 42 δευτερόλεπτα ένας Αμερικανός θα υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Έχει αποδειχθεί ότι το stress αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Στη μεγάλη μελέτη INTERHEART με 11.119 ασθενείς μετά από το πρώτο έμφραγμα μυοκαρδίου και ακόμα μεγαλύτερο πληθυσμό ελέγχου από 52 χώρες, φάνηκε ότι το ψυχοκοινωνικό stress σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου [91]. Η ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του Rugulies το 2002, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κατάθλιψη προδιαθέτει σε εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε αρχικά υγιή άτομα. Μάλιστα η ισχυρότερη επίδραση της κατάθλιψης συγκριτικά με την καταθλιπτική διάθεση ενδεχομένως να αναδεικνύει μια δοσο-εξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στην κατάθλιψη και τη στεφανιαία νόσο [92]. Από την άλλη μεριά, η επίπτωση της κατάθλιψης σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο εκτιμάται συνολικά στο 15-20% [93], ενδεχομένως όμως να είναι και μεγαλύτερη. Σε μεγάλη ανασκόπηση των επιδημιολογικών δεδομένων από το 1980 έως το 2004, φάνηκε ότι το 19.8% των ασθενών που επέζησαν μετά από οξύ έμφραγμα του

μυοκαρδίου εμφάνιζε μείζονα κατάθλιψη, διάγνωση που προέκυπτε από δομημένη ψυχιατρική συνέντευξη, ενώ καταθλιπτικά συμπτώματα, με βάση διάφορα άλλα ερωτηματολόγια, είχε κατά μέσο όρο το 31.1% των περιστατικών [94]. Συνεκτιμώντας αυτά τα επιδημιολογικά δεδομένα, αντιλαμβανόμαστε το μέγεθος της συννοσηρότητας και της αμφίδρομης σχέσης μεταξύ κατάθλιψης και καρδιαγγειακής νόσου.

2.3.3. Καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μία χρόνια πάθηση που αφορά σε δυσλειτουργία των κοιλιών της καρδιάς (αριστερή, δεξιά ή και αμφικοιλιακή καρδιακή ανεπάρκεια) και τυπικά χαρακτηρίζεται από δύσπνοια, οιδήματα ή/ και εύκολη κόπωση. Η συχνότερη αιτία είναι η στεφανιαία νόσος, ή χρόνια ισχαιμική καρδιοπάθεια. Σύμφωνα με την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία 5.7 εκατομμύρια Αμερικανοί πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια. Η κατάθλιψη έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη αλλά και την πρόοδο της καρδιακής ανεπάρκειας σε αρκετές μελέτες. Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2016 και αφορούσε σε σχεδόν 2 εκατομμύρια ασθενείς, φάνηκε ότι η κατάθλιψη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας κατά 18% σε βάθος επταετίας, ακόμα και παρά τον έλεγχο για άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [95]. Επίσης η κατάθλιψη αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς έχει φανεί ότι αυξάνει τη συχνότητα νοσηλειών, τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνητότητα [96]. Μάλιστα σε μετα-ανάλυση 8 σχετικών μελετών, βρέθηκε ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα ή καταθλιπτική διαταραχή αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου ή καρδιακών συμβαμάτων στο διπλάσιο [97]. Σχετικά με την επίπτωση της κατάθλιψης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σε μετα-ανάλυση συνολικά 36 μελετών φάνηκε ότι καταθλιπτικά συμπτώματα

επηρεάζουν το 21.5% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, με το 1/3 των ασθενών να αναφέρουν καταθλιπτικά συμπτώματα σε ερωτηματολόγια, και το 19% να πληροί τα κριτήρια διάγνωσης καταθλιπτικής διαταραχής [88].

2.3.4. Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί σημαντική αιτία θανάτου αλλά και αναπηρίας. Εμφανίζεται συνήθως με τη μορφή οξείας εγκατάστασης εστιακού νευρολογικού ελλείμματος, αντίστοιχα με το προσβεβλημένο αγγείο. Οι δύο κύριες αιτίες είναι τα καρδιοεμβολικά επεισόδια (συνηθέστερα λόγω κολπικής μαρμαρυγής) και τα θρομβωτικά σε έδαφος αθηροσκλήρωσης, ενώ σε ένα ποσοστό που αγγίζει το 30% των επεισοδίων, η αιτία παραμένει αδιευκρίνιστη. Η αθηροσκλήρωση των καρωτίδων ευθύνεται κατά προσέγγιση για το 10% των ισχαιμικών εγκεφαλικών [98]. Κάθε χρόνο στην Αμερική συμβαίνουν 700.000 εγκεφαλικά επεισόδια και 163.000 θάνατοι που σχετίζονται με εγκεφαλικό (American Heart Association, 2016). Η αιτιολογική συσχέτιση της κατάθλιψης με τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Ενώ υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν την κατάθλιψη ως παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο [99,100] , στη μεγάλη προοπτική μελέτη κοορτής Whitehall II με follow-up για 24 έτη, φάνηκε ότι μάλλον πρόκειται για μια αντίστροφη συσχέτιση (reverse causation): η κατάθλιψη μπορεί να είναι πρόδρομο σύμπτωμα εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά πιθανώς στα πλαίσια αγγειακής αιτιολογίας [101]. Σε ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σχετικά με την συχνότητα εμφάνισης κατάθλιψης μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, βρέθηκε ότι 31% των ασθενών ανέπτυξαν κατάθλιψη μέσα στα επόμενα 5 έτη μετά το εγκεφαλικό [102],

υποστηρίζοντας για ακόμη μία φορά την ύπαρξη μιας αμφίδρομης σχέσης ανάμεσα στην κατάθλιψη και τις εκδηλώσεις καρδιαγγειακής νόσου.

3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι κατηγορίες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων έχουν ήδη αναφερθεί στην πρώτη ενότητα. Στην παρούσα ενότητα θα αναλύσουμε την επίδραση που έχουν στο καρδιαγγειακό σύστημα οι συνήθεις αντικαταθλιπτικές θεραπείες, επικεντρώνοντας σε αυτές που εξετάζουμε στην παρούσα διατριβή.

3.1. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ (SSRIs)

Οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής στην κατάθλιψη, και ιδιαίτερα στους ασθενείς που ήδη πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο, καθώς θεωρούνται λιγότερα καρδιοτοξικά και ασφαλέστερα φάρμακα, σε σύγκριση με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Έχει καλώς τεκμηριωθεί ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να έχουν δυσμενή επίδραση έως και τοξικότητα στο καρδιαγγειακό σύστημα ατόμων με κατάθλιψη, ακόμα και χωρίς ιστορικό προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου [103]. Η πιο συχνή εκδήλωση καρδιοτοξικότητας των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών είναι οι διαταραχές ενδοκοιλιακής αγωγής, που προκαλούνται από την επίδραση του φαρμάκου στους διαύλους (ή κανάλια) ιόντων στην επιφάνεια της μεμβράνης και μπορεί να εμφανίζονται ως παράταση του PR, QRS ή QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και να οδηγήσουν σε αρρυθμίες, επικίνδυνες για τη ζωή [104]. Βέβαια υπάρχουν και μελέτες που δείχνουν ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά δεν

αυξάνουν σημαντικά τη θνητότητα ή τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο και ότι ο κίνδυνος για το γενικό πληθυσμό είναι αντίστοιχος με αυτόν των SSRIs [105], ωστόσο τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φαίνεται να έχουν χάσει έδαφος σε σχέση με τα νεότερα φάρμακα. Έτσι οι SSRIs αποτελούν πλέον τα συχνότερα συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας φαρμάκων είναι η εσιταλοπράμη, η παροξετίνη, η σιταλοπράμη, η σερταλίνη, η φλουβοξαμίνη και η φλουοξετίνη.

3.1.1. Μηχανισμός δράσης

Οι SSRIs δρουν μπλοκάροντας το μεταφορέα της σεροτονίνης στον εγκέφαλο αλλά και την περιφέρεια. Στον εγκέφαλο η σεροτονίνη, ή 5-υδροξυτρυπταμίνη (5HT), δρα ως νευροδιαβιβαστής και ανακυκλώνεται πίσω στο νευρώνα που την απελευθερώνει μέσω μιας πρωτεΐνης μεταφορέα που προάγει την επαναπρόσληψη της από τη συναπτική σχισμή. Ο μεταφορέας της σεροτονίνης είναι μια πρωτεΐνη με δώδεκα διαμεμβρανικές περιοχές που εντοπίζεται στον προσυναπτικό νευρώνα. Επί πρόσδεσης μορίου σεροτονίνης στο μεταφορέα προκαλείται δομική τροποποίηση του με αποτέλεσμα την είσοδο της σεροτονίνης εντός του νευρώνα, μαζί με ιόντα νατρίου και χλωρίου. Η πρόσδεση καλίου από την εσωτερική πλευρά του κυττάρου στο μεταφορέα οδηγεί στο μετασχηματισμό της πρωτεΐνης στην αρχική της δομή με παράλληλη απελευθέρωση της σεροτονίνης στο εσωτερικό του νευρώνα. Οι SSRIs αναστέλλουν τη δράση του μεταφορέα αλλοστερικά, αναστέλλοντας έτσι την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης από τον μεταφορέα της. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης στην συναπτική σχισμή και την διαφοροποίηση της νευροχημικής σηματοδότησης [106]. Ωστόσο, το μεγαλύτερο

ποσοστό της σεροτονίνης δεν συντίθεται στους νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά στα κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα και από εκεί περνάει στη συστηματική κυκλοφορία και προσλαμβάνεται από τα αιμοπετάλια [107].

3.1.2. SSRIs και αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια έχουν σημαντικές αποθήκες σεροτονίνης, αλλά τους λείπουν τα ένζυμα που χρειάζονται για να τη συνθέσουν, γι' αυτό την προσλαμβάνουν από το πλάσμα μέσω της πρωτεΐνης μεταφορέα, και έπειτα μπορούν να την εκκρίνουν κατά την ενεργοποίησή τους. Σημαντικό ρόλο στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων φαίνεται να κατέχουν οι υποδοχείς σεροτονίνης 5-HT₂. Και όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα 2.2.3, οι ασθενείς με κατάθλιψη μπορεί να εμφανίζουν παραλλαγές σε διάφορες παραμέτρους των αιμοπεταλίων που οδηγούν σε αυξημένη ενεργοποίησή τους, όπως up-regulation των υποδοχέων σεροτονίνης 5-HT₂ στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων [67]. Οι SSRIs δρουν πρωτίστως αναστέλλοντας εκλεκτικά και με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο τη δράση της πρωτεΐνης μεταφορέα, και με αυτό τον τρόπο προκαλούν down regulation των 5-HT₂ υποδοχέων [108]. Έχει επίσηςδειχθεί ότι η χορήγηση SSRI, συγκεκριμένα της σερτραλίνης, προκαλεί αναστολή πρόσληψης της σεροτονίνης μέσα στα αιμοπετάλια, ενώ ενδιαφέρον είναι το ότι η επαγόμενη από το κολλαγόνο ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, μια καίρια διαδικασία του καταρράκτη της πήξης, βρέθηκε σημαντικά μειωμένη μετά τη θεραπεία με σερτραλίνη [109]. Στη μελέτη SADHART (Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial) που σχεδιάστηκε για να μελετήσει την ασφάλεια της σερτραλίνης σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι πρόκειται για μία ασφαλή θεραπεία, και μάλιστα παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης της θνησιμότητας στην ομάδα

ασθενών που έλαβε αγωγή με σερτραλίνη [110]. Και καθώς η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων θεωρείται πιθανός μηχανισμός συσχέτισης κατάθλιψης και καρδιαγγειακής νόσου, το 2003 δημοσιεύθηκε και η υπο-μελέτη της SADHART που αφορούσε στα αιμοπετάλια [111]. Τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι η θεραπεία με σερτραλίνη σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σχετίστηκε με μείωση στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, αλλά και του ενδοθηλίου, παρά τη συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Και οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες των SSRIs μπορεί να προσθέτουν ένα «ελκυστικό» πλεονέκτημα για τους ασθενείς με κατάθλιψη και συμπαρομαρτούντα καρδιαγγειακά νοσήματα.

3.1.3. SSRIs και νορεπινεφρίνη

Πέρα από την άμεση δράση τους στα μονοπάτια της σεροτονίνης, έχει φανεί ότι η χρήση των SSRIs μειώνει τα επίπεδα νορεπινεφρίνης στο πλάσμα. Στην κατάθλιψη η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος επιφέρει αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών, όπως η νορεπινεφρίνη, στην κυκλοφορία. Οι Shores et al, βρήκαν σημαντική μείωση της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα υγιών εθελοντών μετά από βραχεία χορήγηση σερτραλίνης για δύο ημέρες σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο [112]. Οι Barton και συνεργάτες μελέτησαν καταθλιπτικούς ασθενείς και αντίστοιχο πληθυσμό ελέγχου, προκειμένου να εξετάσουν τη σημασία της ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος ως παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη. Οι ασθενείς της μελέτης έλαβαν αγωγή με τον κατάλληλο κατά περίπτωση SSRI (σιταλοπράμη, σερταλίνη, φλουβοξαμίνη, φλουοξετίνη) για 12 εβδομάδες και από τα συμπεράσματα φάνηκε ότι μια ομάδα καταθλιπτικών ασθενών

είχε ιδιαίτερα υψηλή ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, ιδίως στην καρδιά, και ότι η αγωγή με SSRIs μπορεί να μειώσει τη συμπαθητική δραστηριότητα με έναν τρόπο που πιθανά μειώνει και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [113]. Επιπροσθέτως, με τη μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας ενδεχομένως μειώνεται και η συστολική αρτηριακή πίεση, ένας κλασικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

3.1.4. SSRIs και φλεγμονή

Σε μελέτες *in vitro* (ή *ex vivo*) οι SSRIs δείχνουν σημαντική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και τη φλεγμονή: Έχει φανεί ότι μειώνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως TNF-α και IL-1, και T- κυτοκινών όπως η Ιντερφερόνη-γ, ενώ αυξάνουν την παραγωγή αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-10 [114]. Έχει επίσης βρεθεί ότι προκαλούν μειωμένη έκφραση μορίων προσκόλλησης VCAM-1 και ICAM-1 και μειωμένη προσκόλληση μονοκυττάρων σε ενδοθηλιακά κύτταρα ανθρώπινης αορτής *in vitro* [115], ενώ και στο *in vivo* σκέλος της συγκεκριμένης μελέτης φάνηκε ότι τα μόρια προσκόλλησης VCAM-1 και ICAM-1 μειώθηκαν και στον ορό ασθενών μετά από αντικαταθλιπτική θεραπεία με σερτραλίνη. Επιπλέον, έχει εξετασθεί η έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών στο πλάσμα ασθενών πριν και μετά από αντικαταθλιπτική θεραπεία, και απο τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 22 σχετικών μελετών, φάνηκε ότι τα επίπεδα IL-1β μειώθηκαν μετά τη θεραπεία με SSRIs, μια πιθανή μείωση παρατηρήθηκε και στα επίπεδα IL-6, όχι όμως και στα επίπεδα TNF-α, που παρέμεναν υψηλά, ανεξάρτητα από την ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική αγωγή [116]. Σε τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε ασθενείς με κατάθλιψη και στεφανιαία νόσο που έλαβαν σερτραλίνη ή εικονικό φάρμακο για 20 εβδομάδες, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της IL-6

καθώς και των δεικτών φλεγμονής CRP και ινωδογόνο [117]. Ωστόσο, η κλινική κατάθλιψη συχνά φαίνεται να χαρακτηρίζεται από μία «αντίσταση» στην ευνοϊκή επίδραση των SSRIs στη διαδικασία της φλεγμονής, όπως αυτή έχει αποδειχθεί *in vitro*. Φαίνεται μάλιστα ότι η ύφεση της κλινικής κατάθλιψης είναι αυτή που σχετίζεται με ομαλοποίηση των δεικτών φλεγμονής, ενώ η μη ανταπόκριση στη θεραπεία σχετίζεται με παραμονή υψηλών δεικτών φλεγμονής [118]. Αυτή η «αντίσταση» πιθανώς να εξηγείται από τη διαδικασία χρόνιας φλεγμονής, την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού, το οξειδωτικό stress και όλων αυτών των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που έχουν περιγραφεί στην κατάθλιψη και ενέχονται στη σχέση της με την καρδιαγγειακή νόσο.

3.1.5. Επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία

Η ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί με τον υπολογισμό της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (Flow Mediated Dilatation, FMD). Σε αρκετές μελέτες έχει αναδειχθεί ότι η κατάθλιψη συνδέεται με επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, τόσο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο [119], όσο και σε υγιείς ή σε ασθενείς με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [120]. Επιπλέον η κατάθλιψη έχει συσχετιστεί και με αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (Intima Media Thickness, IMT) των καρωτίδων αρτηριών, ενός δομικού δείκτη υποκλινικής αθηρωμάτωσης [121], και έχει φανεί ότι η θεραπεία με SSRIs σχετίζεται με βελτίωση αυτής της παραμέτρου [122]. Αντίστοιχες μελέτες αφορούν στην επίδραση των SSRIs στην ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως αυτή υπολογίζεται με τη μέτρηση του FMD, με διαφορεόμενα ωστόσο αποτελέσματα. Στη μελέτη των Pizzi και συνεργατών φάνηκε ότι σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συμπτώματα κατάθλιψης, η λήψη σερτραλίνης για 20 εβδομάδες

μείωσε σημαντικά το FMD, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο [123]. Ομοίως και στη μελέτη των Sherwood *et al*, η λήψη αντικαταθλιπτικής αγωγής σχετίστηκε με χαμηλότερες τιμές FMD [119], και πρέπει να σημειωθεί ότι και εδώ, ο υπό μελέτη πληθυσμός ήταν ασθενείς με τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, υπάρχουν και δημοσιεύσεις [124, 125] στις οποίες φάνηκε ότι η θεραπεία με SSRIs δεν είχε σημαντική επίδραση στο FMD, γεγονός που υποδεικνύει την ανάγκη για περισσότερες μελέτες.

3.1.6. Επίδραση στην αρτηριακή σκληρία

Η αρτηριακή γήρανση χαρακτηρίζεται από προοδευτική σκλήρυνση, πάχυνση και διάταση των μεγάλων αρτηριών. Η μέτρηση του καρωτιδο-μηριαίου PWV είναι μια μη επεμβατική και βασικά αξιόπιστη μέθοδος της αρτηριακής σκληρίας, που αποτελεί το «gold standard» στην κλινική πράξη. Επιπλέον δείκτη αρτηριακής σκληρίας αποτελεί και ο δείκτης επαύξεσης (AI). Μελέτες έχουν αναδείξει τη συσχέτιση κατάθλιψης με την αρτηριακή σκληρία: οι Seldenrijk και συνεργάτες έδειξαν τη συσχέτιση κατάθλιψης με υψηλότερο AI [126], ενώ οι Dietz *et al* σε μελέτη που έγινε σε εφήβους, έδειξαν ότι η σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σχετιζόταν με μεγαλύτερη επίδραση στο PWV [127]. Σχετικά με την επίδραση των SSRIs στην αρτηριακή σκληρία, το 2010 δημοσιεύθηκε η μελέτη του κ. Ουλή (1956-2014) σε μια συνεργασία της Ψυχιατρικής Κλινικής του Αιγινήτειου και του Αγγειολογικού Εργαστηρίου της Θεραπευτικής Κλινικής. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 20 γυναίκες που περνούσαν κλινικά σοβαρό επεισόδιο μείζονος κατάθλιψης, πρόσφατης έναρξης, και τέθηκαν σε βραχεία αγωγή με αντικαταθλιπτική θεραπεία για 6 εβδομάδες. Οι μετρήσεις του PWV έγιναν πριν την έναρξη και μετά την ολοκλήρωση της αντικαταθλιπτικής αγωγής, ενώ υπήρχε και

αντίστοιχος πληθυσμός ελέγχου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο είχαν αυξημένη αρτηριακή σκληρία σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου, και αυτό αντιστρεφόταν με την αντικαταθλιπτική αγωγή, ιδιαίτερα αν υπήρχε πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία [128]. Σε σχετική συμφωνία, η μελέτη των Yanartas και συνεργατών έδειξε ότι ασθενείς με κατάθλιψη είχαν σημαντικά αυξημένα PWV και AI σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου, ωστόσο επρόκειτο για πληθυσμό που ήδη λάμβανε αντικαταθλιπτική αγωγή, δεν υπήρχαν μετρήσεις πριν την έναρξη της αγωγής, και αυτό που φάνηκε ήταν ότι η αγωγή μάλλον δεν απέτρεψε την επιδείνωση των παραμέτρων αρτηριακής σκληρίας [129]. Στη μελέτη των Scuteri και συνεργατών σε ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν αντικαταθλιπτική αγωγή για ένα έτος, φάνηκε ότι η θεραπεία με ντουλοξετίνη (SNRI) σχετίστηκε με αύξηση του PWV, ενώ η επίδραση που είχε η θεραπεία με εσιταλοπράμη στο PWV στην πορεία του χρόνου, ήταν παρόμοια με αυτή των μη καταθλιπτικών συμμετεχόντων [130]. Έτσι η επίδραση των SSRIs στην αρτηριακή σκληρία παραμένει αμφιλεγόμενη, και υπάρχει πεδίο για περισσότερη έρευνα.

3.1.7. Επίδραση σε κλινικά συμβάματα

Πέρα από την επίδραση σε μοριακό επίπεδο και στους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης, οι SSRIs έχουν μελετηθεί και ως προς την επίδραση στην κλινική έκβαση ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο. Έγινε και νωρίτερα αναφορά στη μελέτη SADHART [110], στην οποία ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τέθηκαν σε αγωγή με σερτραλίνη για 2 εβδομάδες προκειμένου να μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Με βάση τα αποτελέσματα, παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης της θνησιμότητας στην ομάδα

ασθενών που έλαβε αγωγή με σερτραλίνη. Σε δευτερογενή ανάλυση της μελέτης ENRICH (The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Randomized Trial) φάνηκε ότι η χρήση SSRIs σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μείωσε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου από έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και το θάνατο από κάθε αιτία αλλά και την επίπτωση νέου εμφράγματος [131]. Ωστόσο και εδώ υπάρχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, κυρίως στις μελέτες στο γενικό πληθυσμό. Στη μετα-ανάλυση των Maslej και συνεργατών [105] φάνηκε ότι η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στο γενικό πληθυσμό αυξάνει τη θνητότητα και την επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Μάλιστα, σε σχέση με την κατηγορία αντικαταθλιπτικού φαρμάκου, οι SSRIs δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Υπέρ αυτών των ευρημάτων συνηγορεί και η ανασκόπηση των Pacher & Kecsckemeti, οι οποίοι υπέδειξαν μια σειρά από αρνητικές καρδιαγγειακές επιδράσεις των SSRIs (όπως βραδυκαρδία, παράταση QT διαστήματος) και την ανάγκη για μεγαλύτερη προσοχή στη χρήση τους [132]. Όσον αφορά στη χρήση των SSRIs σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, από τα αποτελέσματα της μελέτης SADHART-CHF φάνηκε ότι η σερτραλίνη ήταν μεν ασφαλής για αυτή την ομάδα ασθενών, αλλά δεν έδωσε σημαντικά οφέλη ούτε στη μείωση της κατάθλιψης, ούτε στα καρδιαγγειακά συμβάματα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [133]. Ακολούθησε και η μελέτη MOOD-HF, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αγωγή με εσιταλοπράμη σε ασθενείς με κατάθλιψη και καρδιακή ανεπάρκεια δεν μείωσε τη θνητότητα ή τις νοσηλείες, ούτε βελτίωσε σημαντικά την κατάθλιψη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο [134]. Φαίνεται λοιπόν ότι η ευνοϊκή επίδραση που έχουν οι SSRIs σε επίπεδο εργαστηρίου, όπως η μείωση της φλεγμονής, δε μεταφράζεται πάντα και σε όφελος στην κλινική έκβαση. Η ομάδα

ασθενών που φαίνεται να έχει περισσότερο όφελος από τη χρήση των SSRIs είναι οι ασθενείς με τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο, ενώ για το γενικό πληθυσμό χρειάζονται ακόμα περισσότερες μελέτες.

3.2. ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ

Η ρισπεριδόνη ανήκει στην κατηγορία των άτυπων αντιψυχωσικών (ή δεύτερης γενιάς). Είναι ένα παράγωγο της βενζισοξαζόλης το οποίο αναστέλλει σε σημαντικό βαθμό τους υποδοχείς 5-HT₂ της σεροτονίνης και ασθενέστερα τους υποδοχείς D₂ της ντοπαμίνης. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας αποκλείουν, σε άλλοτε άλλο βαθμό, χολινεργικούς, αδρενεργικούς, ισταμινεργικούς και άλλους σεροτονινεργικούς υποδοχείς, που συνδέονται με τις αντίστοιχες ανεπιθύμητες ενέργειες [135]. Η κυριότερη ένδειξη χορήγησης ρισπεριδόνης είναι η σχιζοφρενική ψύχωση. Άλλες ενδείξεις είναι η μανία, το οξύ ψυχωσικό επεισόδιο, οι οργανικές ψυχώσεις. Επίσης ενδείκνυται να χορηγείται σε σοβαρές μορφές κατάθλιψης με ψυχωσικά (παραληρητικά) στοιχεία, σε ταυτόχρονη χορήγηση με αντικαταθλιπτικό. Στους ασθενείς που συμμετείχαν στο ερευνητικό μέρος της παρούσας διατριβής, χορηγήθηκε συνδυασμός SSRI και ρισπεριδόνης, κατά την κρίση του θεράποντος ψυχιάτρου.

3.2.1. Επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα

Λόγω της δράσης της σε διάφορους αδρενεργικούς και σεροτονινεργικούς υποδοχείς, η ρισπεριδόνη μπορεί μεταξύ άλλων να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση αλλά και παράταση του QT διαστήματος και να οδηγήσει σε θανατηφόρες αρρυθμίες [136]. Κι ενώ υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η χρήση αντιψυχωσικών σχετίζεται με αυξημένη ολική και καρδιακή θνητότητα [137], υπάρχουν και δεδομένα ότι τα δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά, όπως η ρισπεριδόνη, δε σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο [138] και μάλιστα μειώνουν τη συνολική θνητότητα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Με έναν περισσότερο έμμεσο τρόπο, η καρδιαγγειακή επίδραση της ρισπεριδόνης μπορεί να οφείλεται στις μεταβολικές επιπτώσεις που έχει η χρήση της. Καταρχάς τα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν συσχετιστεί με αύξηση του σωματικού βάρους, με τη ρισπεριδόνη να έχει ένα μεσαίο ρίσκο αύξησης βάρους [139] συγκριτικά με τα υπόλοιπα αντιψυχωσικά. Αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, σχετίζονται δηλαδή με κεντρική παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, υπερϊνσουλιναιμία ή διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, μια κλινική οντότητα που αυξάνει στο σημαντικό τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [140]. Επιπλέον, σε μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη στη Δανία, φάνηκε ότι η χρήση ρισπεριδόνης (όπως και άλλων αντιψυχωσικών) αυξάνει στατιστικά σημαντικά την επίπτωση σακχαρώδους διαβήτη [141]. Είναι σαφές λοιπόν ότι οι ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με ρισπεριδόνη ή άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα χρειάζονται αρχική εκτίμηση και εν συνεχεία παρακολούθηση για τον έλεγχο παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

3.2.2. Επίδραση στους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης

Παρόλο που η ρισπεριδόνη, όπως και τα υπόλοιπα νεότερα αντιψυχωσικά, έχουν συσχετιστεί με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν υπάρχει αρκετή βιβλιογραφία σχετικά με την επίδρασή τους στο αγγείο. Η μοναδική ουσιαστικά κλινική μελέτη αναφορικά με την επίδραση της ρισπεριδόνης στην αρτηριακή σκληρία, όπως αυτή εκτιμάται με τη μέτρηση του PWV, έδειξε ότι η αγωγή με ρισπεριδόνη σχετίζεται με αύξηση του PWV σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και διπολική διαταραχή [142]. Η επίδραση της ρισπεριδόνης στο ενδοθήλιο έχει μελετηθεί σε πειραματικά μοντέλα, όπου φάνηκε να επιδεινώνει την ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή σε επίμυες με διαβήτη, μέσω up regulation των μορίων προσκόλλησης VCAM-1, ICAM-1 και E-σελεκτίνη [143]. Φαίνεται λοιπόν ότι η επίδραση της ρισπεριδόνης στους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης είναι μάλλον μη ευνοϊκή, ωστόσο αυτή είναι μια υπόθεση που δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.

V. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΠΟΘΕΣΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ

Σύμφωνα με την υπάρχουσα γνώση, η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η αρτηριακή σκληρία, όπως αυτές εκτιμώνται με τις τεχνικές που περιγράφηκαν στο γενικό μέρος, αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για καρδιαγγειακή νόσο. Και ενώ η αντικαταθλιπτική θεραπεία με SSRIs έχει δείξει καρδιαγγειακό όφελος σε ασθενείς με τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο, η επίδραση της αντικαταθλιπτικής αγωγής στο καρδιαγγειακό σύστημα, ειδικά σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Όπως αναφέρεται στο γενικό μέρος, οι ασθενείς με κατάθλιψη έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και συχνά διακόπτουν την χρόνια αγωγή τους. Συνεπώς, η μελέτη της επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής στην αγγειακή τους λειτουργία θα ήταν κλινικά χρήσιμη προκειμένου να κατευθύνει τις στρατηγικές πρωτογενούς πρόληψης για καρδιαγγειακά συμβάματα και της επίβλεψης της συμμόρφωσης αυτών των ασθενών στη θεραπεία τους.

Στην παρούσα διατριβή η αρχική υπόθεση έγκειται στο ότι ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζουν πρώιμη ανάπτυξη αθηρωμάτωσης και αρτηριακής σκλήρυνσης, οι οποίες πιθανά επηρεάζονται από την αντικαταθλιπτική αγωγή. Σκοπός της διατριβής είναι να μελετήσει την επίδραση της αντικαταθλιπτικής αγωγής στην αγγειακή λειτουργία ασθενών με μείζονα κατάθλιψη, χωρίς ιστορικό προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και να εκτιμήσει εάν η θεραπεία της κατάθλιψης μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της αρτηριακής σκληρίας των ασθενών αυτών.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη αναγνωρίστηκαν από πληθυσμό νέων ασθενών που επισκέφθηκε το εξωτερικό ψυχιατρικό ιατρείο του Αιγινήτειου Νοσοκομείου, καθώς και από μονάδες πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς, 18 ετών και άνω, με πρόσφατη διάγνωση μείζονος κατάθλιψης με ψυχωσικά συμπτώματα, οι οποίοι κρίθηκαν κατάλληλοι για έναρξη αντικαταθλιπτικής αγωγής με SSRIs σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις αντιψυχωσικών, κατά την κρίση του θεράποντος ψυχιάτρου. Για τη διάγνωση της μείζονος κατάθλιψης χρησιμοποιήθηκε η ελληνική έκδοση της δομημένης ψυχιατρικής συνέντευξης M.I.N.I. (The Mini-International Neuropsychiatric Interview) [6], και η διάγνωση της μείζονος κατάθλιψης τέθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-IV-TR. Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς είχαν τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας κατάθλιψη, με score >19 στο Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) 17 σημείων [7]. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν τα εξής: ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή άλλης κλινικά έκδηλης καρδιαγγειακής νόσου (εξαιρουμένης της αρτηριακής υπέρτασης), χρόνια φλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα ή νεοπλασμάτα, παθολογική απεικόνιση του εγκεφάλου ή εργαστηριακός έλεγχος. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτή συναίνεση μετά από ενημέρωση, το ερευνητικό πρωτόκολλο έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα, και όλες οι διαδικασίες που περιλάμβαναν ανθρώπους ασθενείς ήταν σε συνάρτηση με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι [144].

2.2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

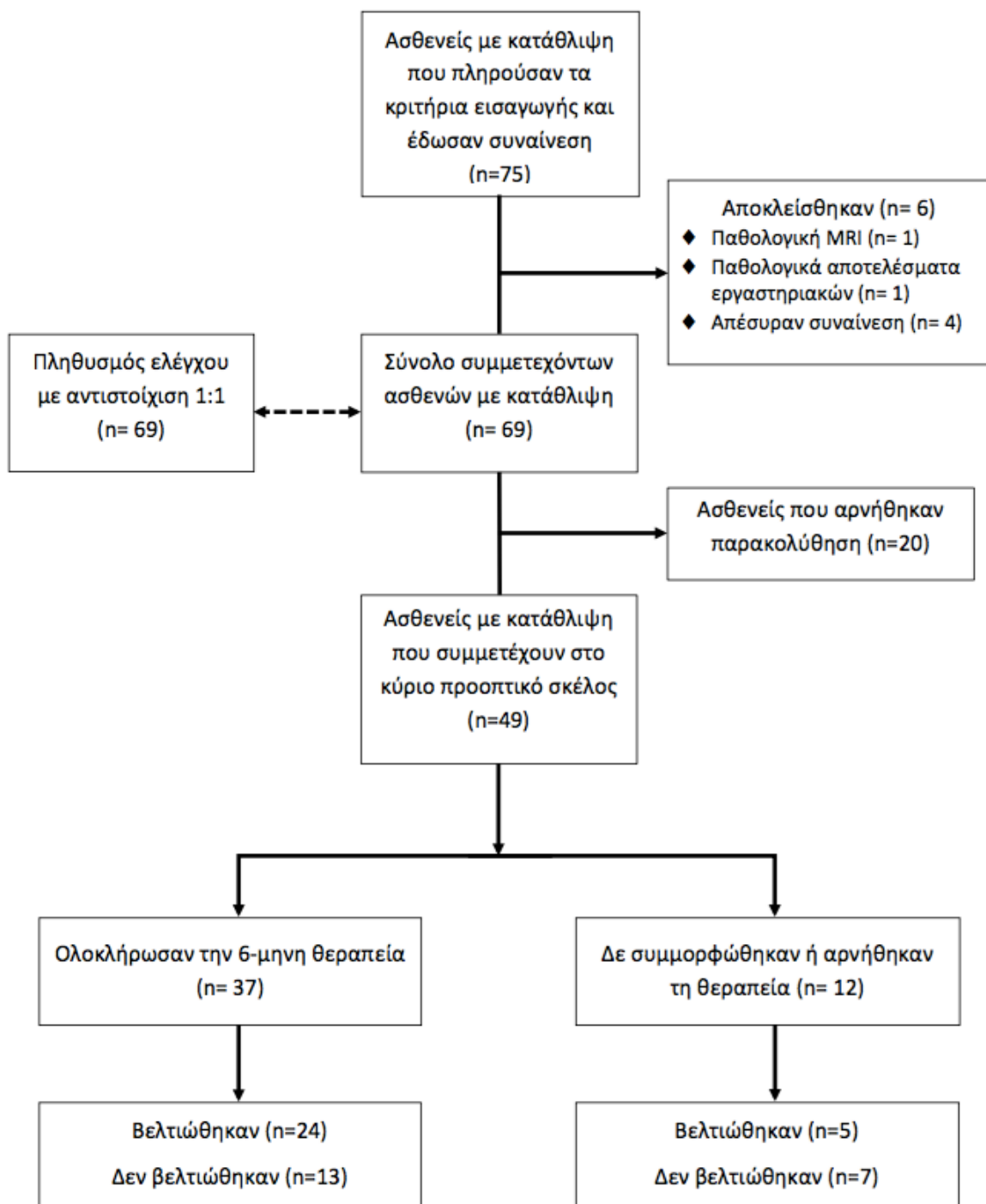
Πρόκειται για μία ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη παρατήρησης, με ενσωμάτωση πληθυσμού ελέγχου, που πραγματοποιείται σε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση οι ασθενείς, μετά τη διάγνωση της μείζονος κατάθλιψης και πριν την έναρξη της αντικαταθλιπτικής θεραπείας, εξετάζονται στο Αγγειολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα (με μεθόδους που θα αναλυθούν στη συνέχεια), και στη δεύτερη φάση επανεξετάζονται αμέσως μετά το πέρας διαστήματος 6 μηνών συνεχούς θεραπείας.

Κατά την έναρξη της μελέτης 75 καταθλιπτικοί ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής είχαν αναγνωριστεί και δώσει τη συγκατάθεση τους, αποκλείσθηκαν όμως 6 από αυτούς: 1 λόγω παθολογικής μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου, 1 λόγω παθολογικών εργαστηριακών ευρημάτων, ενώ 4 υποψήφιοι απέσυραν τη συναίνεση. Έτσι, το σύνολο των συμμετεχόντων στην αρχική φάση της μελέτης ήταν 69 ασθενείς με κατάθλιψη, και στη φάση αυτή ενσωματώθηκε και ο αντίστοιχος πληθυσμός ελέγχου. Οι 69 συμμετέχοντες του πληθυσμού ελέγχου επιλέχθηκαν με βάση τα ίδια κριτήρια αποκλεισμού (αποκλείονταν άτομα με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή άλλης κλινικά έκδηλης καρδιαγγειακής νόσου εξαιρουμένης της αρτηριακής υπέρτασης, χρόνια φλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα ή νεοπλασматы) από μια δεξαμενή 1473 ατόμων που είχαν εξετασθεί στο Αγγειολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα για ερευνητικούς σκοπούς. Επιπλέον κριτήριο αποκλεισμού για τον πληθυσμό ελέγχου ήταν να μην έχουν ιστορικό κατάθλιψης ή χρήσης ψυχοτρόπων φαρμάκων, αλλά ούτε και ενδείξεις τρέχουσας καταθλιπτικής συνδρομής, κάτι που ελέγχθηκε με τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων υγείας ασθενούς PHQ-9 [9]. Η αντιστοίχιση με τον εξεταζόμενο

πληθυσμό των καταθλιπτικών ασθενών έγινε 1:1 προς όλους τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου: φύλο, ηλικία, κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, δείκτης μάζας σώματος.

Από τους 69 ασθενείς με κατάθλιψη που εξετάσθηκαν αρχικά, 20 δεν επιθυμούσαν να συνεχίσουν με την αγωγή και την παρακολούθηση που τους συστήθηκε. Έτσι 49 ασθενείς ξεκίνησαν αγωγή με σιταλοπράμη και ρισπεριδόνη σε προσαρμοσμένες δόσεις (20-60mg σιταλοπράμης και 0,5-1mg ρισπεριδόνης, κατά την κρίση του θεράποντος ψυχιάτρου) για μια περίοδο 6 μηνών και συμμετείχαν στο κύριο, προοπτικό σκέλος της μελέτης. Από αυτούς, 37 ολοκλήρωσαν την 6-μηνη φαρμακευτική αγωγή και επανήλθαν για την προγραμματισμένη επανεκτίμηση σύμφωνα με το πρωτόκολλο, ενώ οι υπόλοιποι 12 αρνήθηκαν ή δε συμμορφώθηκαν με την αγωγή, δέχτηκαν ωστόσο να συμμετέχουν στην τελική επίσκεψη στους 6 μήνες. Στην επανεκτίμηση στους 6 μήνες, πέρα από την επανεκτίμηση στο Αγγειολογικό Εργαστήριο, εκτιμήθηκε και κατά πόσο οι ασθενείς εξακολουθούσαν να έχουν συμπτώματα κατάθλιψης ή όχι, σύμφωνα με την κλίμακα HDRS 17 σημείων για τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο θεραπείας, ή με το αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο CES-D [8] για εκείνους που απλά δέχτηκαν να συμμετέχουν στην τελική επίσκεψη. Αν στους 6 μήνες οι ασθενείς εμφάνιζαν 50% μείωση στην καταθλιπτική συμπτωματολογία με βάση το HDRS score, αυτό θεωρούνταν ως ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ για εκείνους που δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία, σκορ >15 στο CES-D θεωρούνταν ενδεικτικό ότι εξακολουθούν να είναι καταθλιπτικοί.

Το διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων αποδίδεται σχηματικά στην Εικόνα 3.



Εικόνα 3. Διάγραμμα ροής συμμετεχόντων στη μελέτη. MRI: μαγνητική τομογραφία

2.3. ΜΕΘΟΔΟΣ

2.3.1. Ιστορικό και κλινική εξέταση

Αρχικά για όλους τους συμμετέχοντες, έγινε λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού (οικογενειακό ιστορικό, ατομικό αναμνηστικό, συνυπάρχουσες παθήσεις, τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή, αλλεργίες, κάπνισμα) από τους ιατρούς του Αγγειολογικού Εργαστηρίου. Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία, όπως το βάρος και το ύψος μετρήθηκαν με καλιμπραρισμένη ζυγαριά και αναστημόμετρο τοίχου, αντίστοιχα. Ο δείκτης μάζας σώματος (Body mass index - BMI) υπολογίστηκε ως το βάρος σώματος δια το τετράγωνο του ύψους. Ελήφθησαν επίσης αιματολογικές εξετάσεις νηστείας, που περιλάμβαναν μεταξύ άλλων έλεγχο γλυκόζης, λιπιδίων, κρεατινίνης και CRP, και τα αντίστοιχα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν από τους ιατρούς του τμήματος.

Από το ιστορικό των συμμετεχόντων, ως χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων ορίστηκε η λήψη αντιϋπερτασικών ή/και η θεραπεία με στατίνη. Ως υπερλιπιδαιμία ορίστηκε η τιμή ολικής χοληστερόλης >200 mg/dl, όπως αυτή προέκυπτε από τον εργαστηριακό έλεγχο, ή η αναφορά ιστορικού υπερλιπιδαιμίας με λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής. Ως διαβητικοί καταχωρήθηκαν οι συμμετέχοντες με γλυκόζη νηστείας >126 mg/dl, ή τυχαίο δείγμα >200 mg/dl, ή αν αναφερόταν ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη υπό θεραπεία με αντιδιαβητικά φάρμακα. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες με τη χρήση ενός πιστοποιημένου αυτόματου σφυγμομανομέτρου βραχίονα, με δύο επαναλαμβανόμενες μετρήσεις από τον ίδιο ιατρό. Οι μετρήσεις είχαν μεσοδιάστημα 1 λεπτού, και η μέση τιμή καταγραφόταν ως συστολική (systolic blood pressure - SBP) και διαστολική αρτηριακή πίεση (diastolic blood pressure - DBP) του ασθενούς. Ως υπέρταση ορίστηκε η μέση συστολική πίεση, $SBP > 140$ mmHg και/

ή μέση διαστολική, DBP > 90 mmHg, ή το ιστορικό υπέρτασης με λήψη αντιϋπερτασικών φαρμάκων.

2.3.2. Αιμοδυναμικές και αγγειολογικές μετρήσεις

Όλες οι αιμοδυναμικές και αγγειολογικές μετρήσεις έγιναν σε ήσυχο δωμάτιο με ελεγχόμενη θερμοκρασία, και λήφθηκαν με το συμμετέχοντα σε ύπτια θέση. Η επίσκεψη στο Αγγειολογικό Εργαστήριο πραγματοποιούνταν τις πρωινές ώρες, και είχε ζητηθεί από όλους τους συμμετέχοντες να είναι νηστικοί (μετά από ολονύχτια νηστεία) να απέχουν από κάπνισμα, αλκοόλ ή καφεΐνη την ημέρα της εξέτασης και να μη λάβουν αγγειοδραστικά φάρμακα (αντιϋπερτασικά ή στατίνη) για διάστημα 12 ωρών πριν από την εξέταση. Παρακάτω περιγράφονται οι αγγειολογικές μετρήσεις που έγιναν βάσει του πρωτοκόλλου της μελέτης, καθώς και η διαδικασία που ακολουθήθηκε.

i. Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse-wave velocity – PWV):

Η μέτρηση της ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος, PWV, θεωρείται ως το “gold standard” για τη μη επεμβατική εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος υπολογίζεται ως το κλάσμα της απόστασης που έχει διανυθεί (απόσταση μεταξύ των δύο καταγραφικών σημείων μετρημένη από τον χειριστή) προς το χρόνο που απαιτείται για να διανύσει το σφυγμικό κύμα την εν λόγω απόσταση. Η τιμή του PWV στην παρούσα μελέτη υπολογίστηκε από τις μετρήσεις ανάμεσα στη δεξιά κοινή καρωτίδα και στη δεξιά κοινή μηριαία αρτηρία, με την τοποθέτηση δύο διαδερμικών αισθητήρων από πιεζοηλεκτρικό υλικό στα

σημεία καταγραφής. Όλες οι μετρήσεις έγιναν με τη χρήση πιστοποιημένης, μη επεμβατικής συσκευής (Complior, Artech Medical, Εικόνα 4) που επιτρέπει τη συνεχή καταγραφή του κύματος σφυγμού και τον αυτόματο υπολογισμό της τιμής του PWV.



Εικόνα 4. Η συσκευή της Complior για τη μέτρηση του PWV

ii. Κύματα κεντρικών πιέσεων και δείκτης επαύξησης (augmentation index - AI):

Μη επεμβατική εκτίμηση των κυμάτων πίεσης στην αορτή και των ανακλώμενων κυμάτων έγινε με τη χρήση τονομετρίας στην κερκιδική αρτηρία (Sphygmocor System-Atcor Medical, Sydney, Australia). Με τη μέθοδο αυτή τα κύματα των κεντρικών πιέσεων λήφθηκαν με τη χρήση μεταφερόμενων λειτουργιών και βαθμονόμησης από περιφερικές αρτηριακές πιέσεις [145]. Τα βαθμονομημένα αορτικά κύματα πίεσης αναλύθηκαν περαιτέρω και υπολογίστηκαν οι παρακάτω παράμετροι: Η κεντρική- αορτική συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση (Aortic

SBP και Aortic DBP αντίστοιχα) και ο δείκτης επαύξησης (Augmentation Index - AI). Ο δείκτης επαύξησης, που εκφράζεται ως το ποσοστό της ενίσχυσης της αορτικής πίεσης παλμού από την επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων, υπολογίστηκε και εν συνεχεία κανονικοποιήθηκε για καρδιακή συχνότητα 75 σφίξεων / λεπτό.

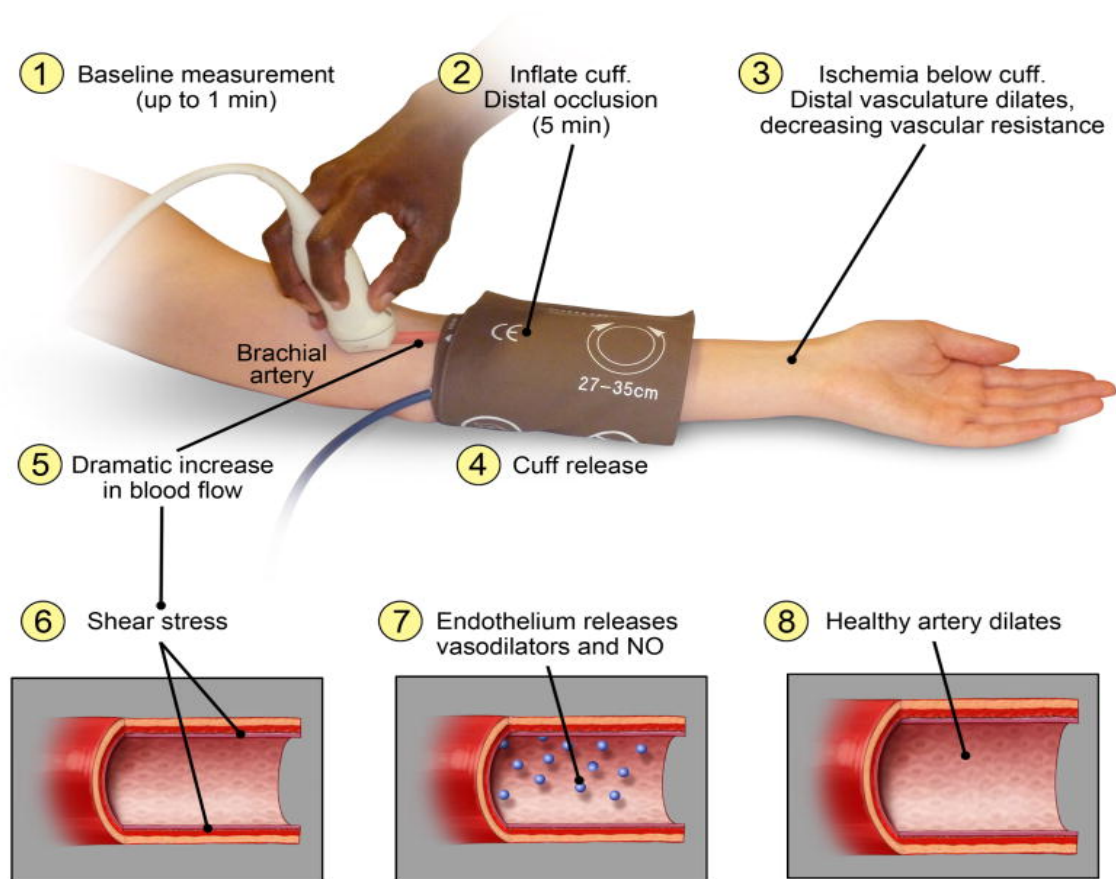
iii. Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (Intima-media thickness - IMT):

Αποτελεί καλώς τεκμηριωμένο δομικό δείκτη υποκλινικής αθηρωμάτωσης. Οι μετρήσεις λήφθηκαν με μη επεμβατική μέθοδο με τη χρήση B-mode υπερηχογραφίας. Το IMT μετράται ως η μέγιστη απόσταση από το εγγύς όριο του έσω χιτώνα έως και το άπω όριο του μέσου χιτώνα, στο άπω τοίχωμα του υπό εξέταση αρτηριακού τμήματος. Το IMT μετρήθηκε σε τρία διαφορετικά σημεία των καρωτίδων αρτηριών (σε κοινή καρωτίδα, βολβό και έσω καρωτίδα) με τη χρήση υπερηχογράφου υψηλής ανάλυσης (14.0-MHz multifrequency linear array probe, Vivid 7 Pro, General Electric, USA) [146]. Ως όριο για αυξημένο IMT θεωρήθηκε κάθε τιμή >0.9 mm για το μέσο IMT. Ως καρωτιδική πλάκα ορίστηκε η τοπική προβολή του αρτηριακού τοιχώματος στον αγγειακό αυλό για τουλάχιστον 0.5 mm, ή η αύξηση του πάχους κατά 50% σε σχέση με το γειτνιάζον IMT, ή η παρουσία πάχυνσης >1.5 mm.

iv. Εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή (Flow-mediated dilation - FMD):

Ο υπολογισμός της FMD έγινε με τη χρήση υπερηχογραφίας υψηλής ανάλυσης (14.0-MHz multi frequency linear array probe, Vivid 7 Pro, General Electric, USA). Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, μετά την ορθή τοποθέτηση του μετατροπέα και του

υπερήχου, απεικονίζεται συνεχώς η βραχιόνιος αρτηρία κατά τον επιμήκη άξονά της με B-mode υπερηχογραφία ώστε να είναι δυνατός ο προσδιορισμός της εσωτερικής διαμέτρου της στη φάση της τελοδιαστολής και επιπλέον με τη χρήση παλμικού Doppler προσδιορίζεται η ταχύτητα ροής. Αρχικά λαμβάνονται μετρήσεις διαμέτρου και ροής σε ηρεμία. Ακολουθεί ισχαιμική περίδεση με περιχειρίδα που φουσκώνεται σε πίεση μεγαλύτερη της συστολικής κατά τουλάχιστον 50 mmHg. Η περίδεση διαρκεί τουλάχιστον 5 λεπτά. Η λύση της προκαλεί παροδική αύξηση της ροής (αντιδραστική υπεραιμία) στη βραχιόνιο αρτηρία με αποτέλεσμα αύξηση της ροής και της διατμητικής τάσης και τελικά αγγειοδιαστολή, για έως και 2 λεπτά μετά τη λύση της περιδέσεως. Κατά τη διάρκεια αυτών των δύο λεπτών λαμβάνονται συνεχείς υπερηχογραφικές μετρήσεις. Η FMD υπολογίζεται ως η μέγιστη επί τοις εκατό μεταβολή της διαμέτρου μετά την έκλυση αντιδραστικής υπεραιμίας [147]. Στην Εικόνα 5, αποδίδεται σχηματικά η διαδικασία μέτρησης της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας.



Εικόνα 5. Διαδικασία μέτρησης εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (FMD) της βραχιονίου αρτηρίας. NO: Nitric Oxide
 Αναδημοσίευση από *UWA Research Impact. A Tailored Prescription in Exercise*

2.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση για τις μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή, ή ως διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές ή ως ποσοστό (%). Η κανονικότητα των κατανομών για όλες τις συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκε με το παραμετρικό τεστ Shapiro-Wilk και επιβεβαιώθηκε γραφικά με ιστογράμματα κατανομής και διαγράμματα Q-Q plots. Οι παράμετροι που απέκλιναν από την υπόθεση της κανονικότητας μετατρέπονταν λογαριθμικά σε μοντέλα παλινδρόμησης για να μειωθεί η ασυμμετρία. Οι διαφορές ανάμεσα στους καταθλιπτικούς ασθενείς και στον αντιστοιχισμένο πληθυσμό ελέγχου (ζευγαρωτές παρατηρήσεις) υπολογίστηκαν με paired t-test ή Wilcoxon test για τις συνεχείς μεταβλητές και McNemar's χ^2 -test για τις κατηγορικές μεταβλητές. Η μη-ζευγαρωτές παρατηρήσεις ανάμεσα στις δύο ομάδες συγκρίθηκαν με t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή Kruskal Wallis test.

Σχετικά τεστ χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για να εκτιμήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις τιμές της αρχικής επίσκεψης και της επανεκτίμησης (follow-up) σχετικά με δημογραφικές, βιοχημικές και αγγειολογικές παραμέτρους των ασθενών με κατάθλιψη που συμμετείχαν στο προοπτικό σκέλος της μελέτης. Εν συνεχεία, έγινε χρήση γραμμικών μεικτών μοντέλων με σταθερούς και τυχαίους όρους (λ.χ., random intercept) για να εκτιμηθούν οι διαφορές σε αιμοδυναμικούς και αγγειολογικούς δείκτες μεταξύ της αρχικής επίσκεψης και του follow-up, μετά από διόρθωση για προκαθορισμένους παράγοντες που περιλάμβαναν ηλικία, φύλο, αλλαγές στη συστολική αρτηριακή πίεση (SBP) και στο δείκτη μάζας σώματος (BMI), κάπνισμα και

αγγειοδραστικά φάρμακα. Για να εκτιμήσουμε τη διαφορική επίδραση της θεραπείας ή/και της βελτίωσης της κατάθλιψης στις διαμήκεις αλλαγές της αρτηριακής πίεσης και των αγγειολογικών δεικτών κατά την περίοδο του follow-up, δημιουργήσαμε μια σύνθετη μεταβλητή με 4 επίπεδα (χωρίς θεραπεία/χωρίς βελτίωση, χωρίς θεραπεία/βελτίωση, θεραπεία/χωρίς βελτίωση, θεραπεία/βελτίωση) και έγινε εφαρμογή σχετικών γραμμικών μεικτών μοντέλων.

Προκειμένου να επιβεβαιωθεί δευτερογενώς η στατιστική ισχύς των μεικτών μοντέλων που εφαρμόστηκαν στην προοπτική μας ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν προσομοιώσεις δεδομένων και ο αριθμός των προσομοιώσεων ορίστηκε στις 1000 επαναλήψεις. Το μέγεθος του δείγματος που συμμετείχε τελικά στην προοπτική ανάλυση ($n=37$) εξασφάλισε 80% ισχύ για την ανίχνευση σχετικής αλλαγής κατά 8mmHg στη συστολική αρτηριακή πίεση κατά την περίοδο του follow-up. Σε δευτερογενή ανάλυση της ισχύος, η ομάδα των ασθενών που χωρίς θεραπεία ($n=12$) απέδωσε 85% ισχύ να εντοπίσει διαφορά κατά 9mmHg στη συστολική αρτηριακή πίεση ανάμεσα την αρχική επίσκεψη και την επανεκτίμηση, μέσω paired t-test. Αντίστοιχα, η ίδια υπο-ομάδα απέδωσε 80% ισχύ να εντοπίσει μείωση (παρόμοια με την ομάδα με θεραπεία) κατά τουλάχιστον 0.8 m/s στο PWV στην περίοδο του follow-up, με τη χρήση μη παραμετρικού Wilcoxon signed-rank test. Το σφάλμα τύπου I είχε προκαθοριστεί στο 0.05. Η στατιστική σημαντικότητα (p-value) ορίστηκε σε τιμή $\alpha = 0.05$. Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε το πακέτο STATA, έκδοση 11.1 (StataCorp, College Station, Texas USA).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. Σύγκριση με πληθυσμό ελέγχου

Κατά την αρχική φάση της μελέτης, έγινε 1 προς 1 αντιστοίχιση των 69 καταθλιπτικών ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής με αντίστοιχο πληθυσμό ελέγχου χωρίς κατάθλιψη. Οι συμμετέχοντες που αποτέλεσαν τον πληθυσμό ελέγχου επιλέχθηκαν από μια δεξαμενή 1473 ατόμων, και η αντιστοίχιση έγινε για τους εξής παράγοντες: φύλο, ηλικία, δείκτης μάζας σώματος, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, καθώς και για κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Ο καθένας από αυτούς τους παράγοντες αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, και άρα συγχυτικό παράγοντα ως προς το σκοπό της μελέτης. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1, οι δύο πληθυσμοί έχουν αντιστοιχηθεί πλήρως για όλους αυτούς τους παράγοντες, και συγχρόνως είχαν παρόμοιες τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης.

Στο δεύτερο μισό του Πίνακα 1, αναγράφονται τα αποτελέσματα των αγγειολογικών μετρήσεων και των δύο πληθυσμών, καθώς και η στατιστική σημαντικότητα της μεταξύ τους διαφοράς. Στατιστικά σημαντική διαφορά, με $p < 0.001$, φαίνεται να έχει η ενδοθήλιο-εξαρτώμενη διαστολή της βραχιονίου αρτηρίας, όπως αυτή υπολογίζεται με το FMD, με την ομάδα των καταθλιπτικών ασθενών να έχει σαφώς επηρεασμένες μετρήσεις (στον πίνακα δίδεται η διάμεση τιμή). Ομοίως και για IMT, το πάχος του έσω μέσου χιτώνα τόσο το συνδυασμένο, όσο και των επιμέρους σημείων όπου μετρήθηκε (κοινή κρωτίδα, κρωτιδικός βολβός, έσω κρωτίδα, μηριαία αρτηρία), βρέθηκε σημαντικά αυξημένο, με $p < 0.005$ για όλα, στους καταθλιπτικούς ασθενείς.

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και αγγειολογικές μετρήσεις καταθλιπτικών ασθενών και σύγκριση με αντιστοιχισμένο πληθυσμό ελέγχου (n=69)

Χαρακτηριστικά (n=69)	Καταθλιπτικοί ασθενείς	Πληθυσμός ελέγχου	*P-value
Ηλικία, mean (SD)	49.7 (13.4)	49.3 (12.9)	0.126
Φύλο, θήλυ (%)	22 (31.9)	22 (31.9)	0.999
BMI (kg/m²), mean (SD)	27 (4.30)	26.2 (4.06)	0.130
Κάπνισμα, n (%)	24(34.8)	24(34.8)	0.999
Σακχαρώδης Διαβήτης, n (%)	3 (4.3)	3 (4.3)	0.999
Υπερλιπιδαιμία, n (%)	13 (18.8)	13 (18.8)	0.999
Υπέρταση, n (%)	17 (24.6)	17 (24.6)	0.999
SBP (mmHg), mean (SD)	122 (18.0)	122 (18.7)	0.999
DBP (mmHg), mean (SD)	73.8 (9.8)	74.1 (12)	0.877
Αορτική SBP (mmHg), mean (SD)	112 (18.1)	114 (18.1)	0.616
Αορτική DBP (mmHg), mean (SD)	74.7 (10.1)	76.3 (12.6)	0.457
LDL (mg/dl), mean (SD)	111 (40.7)	120 (31.9)	0.151
HDL (mg/dl), mean (SD)	51.6 (12.1)	55.5 (15.2)	0.106
Κρεατινίνη (mg/dl), median (IQR)	0.74 (0.68-0.8)	0.71 (0.66-0.81)	0.455
CRP (mg/dl), median (IQR)	0.11 (0.07-0.32)	0.11 (0.07-0.24)	0.611
Φαρμακευτική αγωγή			
Αντιϋπερτασικά, n (%)	13 (18.8)	13 (18.8)	0.999
Στατίνες, n (%)	8 (11.6)	5 (7.2)	0.453
Αγγειοδραστικά φάρμακα, n (%)	15 (21.7)	15 (21.7)	0.999

Αγγειολογικές μετρήσεις			
PWV (m/s), median (IQR)	8.74 (7.29-9.9)	8.29 (7.2-9.6)	0.089
FMD (%), median (IQR)	2.27(0-3.64)	5.55 (3.4-7.14)	<0.001
AI (%), Median (IQR)	23 (14.8-31)	26.5 (15.5-33)	0.893
Συνδυασμένο IMT (mm), median (IQR)	0.73 (0.64-0.88)	0.68(0.56-0.75)	0.003
ccIMT (mm), median (IQR)	0.7 (0.6-0.8)	0.64 (0.55-0.74)	0.002
cbIMT (mm), median (IQR)	0.84(0.67-1.06)	0.7 (0.053-0.084)	0.004
icIMT (mm), median (IQR)	0.7 (0.59-0.85)	0.6 (0.49-0.7)	0.001
femIMT (mm), median (IQR)	0.8 (0.70-0.99)	0.7 (0.55-0.886)	0.001
Πλάκες καρωτίδας (ναι), (%)	19 (27.5)	14 (20.3)	0.302
Πλάκες μηριαίας (ναι), (%)	12 (17.4)	13 (18.8)	0.999
Αρτηριακές πλάκες (ναι), (%)	23 (33.3)	22 (31.9)	0.999

*Τα P-values προκύπτουν από τις δοκιμασίες paired t-test / Wilcoxon signed rank test ή McNemar's χ^2 test, mean= μέση τιμή, median= διάμεσος, p-value= στατιστική σημαντικότητα

Συντομογραφίες: SD= τυπική απόκλιση, IQR= ενδοτεταρτημοριακό εύρος, BMI= δείκτης μάζας σώματος, SBP= συστολική αρτηριακή πίεση, DBP= διαστολική αρτηριακή πίεση, LDL= λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, HDL= λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, CRP= C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, PWV= ταχύτητα σφυγμικού κύματος, FMD= εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή, AI= δείκτης επαύξησης, IMT= πάχος μέσου χιτώνα, cc= κοινή καρωτίδα, cb= καρωτιδικός βολβός, ic=έσω καρωτίδα, fem= μηριαία αρτηρία

3.2. Προοπτικό σκέλος μελέτης

Από τους 69 καταθλιπτικούς ασθενείς που εξετάσθηκαν αρχικά στο Αγγειολογικό εργαστήριο, 20 δεν επιθυμούσαν να συνεχίσουν στο προοπτικό σκέλος της μελέτης και να επιστρέψουν για επανεξέταση στους 6 μήνες. Έτσι στο προοπτικό σκέλος συμμετέχουν 49 καταθλιπτικοί ασθενείς. Στην πορεία του follow-up οι συμμετέχοντες ασθενείς χωρίζονται σε δύο ομάδες: σε αυτούς που βάσει πρωτοκόλλου έλαβαν τη θεραπεία που τους χορηγήθηκε ($n=37$) και σε αυτούς που δε συμμορφώθηκαν ή αρνήθηκαν τη θεραπεία ($n=12$).

Στον Πίνακα 2 φαίνονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού του προοπτικού σκέλους της μελέτης, χωρισμένο στις δύο ομάδες ανάλογα με τη λήψη ή όχι της αντικαταθλιπτικής θεραπείας. Οι δύο ομάδες ασθενών δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά τους.

Πίνακας 2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που συμμετείχε στο προοπτικό σκέλος της μελέτης (n=49), ανάλογα με τη λήψη αντικαταθλιπτικής θεραπείας

Χαρακτηριστικά	Χωρίς θεραπεία (n=12)	Με θεραπεία (n=37)	*P-value
Ηλικία, mean (SD)	49.6 (11)	51 (13)	0.709
Φύλο, θήλυ (%)	6 (50)	11 (29.7)	0.2
BMI (kg/m ²), mean (SD)	27.7 (4.17)	27 (4.27)	0.66
Κάπνισμα, n (%)	3 (25)	15 (40.5)	0.332
Σακχαρώδης Διαβήτης, n (%)	1 (8.33)	0 (0)	0.076
Υπερλιπιδαιμία, n (%)	2 (16.7)	7 (18.9)	0.861
Υπέρταση, n (%)	5 (41.7)	9 (24.3)	0.248
LDL (mg/dl), mean (SD)	116 (30.7)	114 (44.2)	0.85
HDL (mg/dl), mean (SD)	50.1 (11.6)	52.5 (11)	0.555
Κρεατινίνη(mg/dl), median (IQR)	0.76 (0.2)	0.72 (0.12)	0.198
CRP (mg/dl), median (IQR)	0.16 (0.27)	0.11 (0.19)	0.564
Φαρμακευτική αγωγή			
Αντιυπερτασικά, n (%)	3 (25)	7 (18.9)	0.65
Στατίνες, n (%)	2 (16.7)	3 (8.11)	0.395
Αγγειοδραστικά φάρμακα, n (%)	3 (25)	8 (21.6)	0.807

*Τα P-values προκύπτουν από τις δοκιμασίες paired t-test / Wilcoxon signed rank test ή McNemar's χ^2 test, mean= μέση τιμή, median= διάμεσος, p-value= στατιστική σημαντικότητα

Συντομογραφίες: SD= τυπική απόκλιση, IQR= ενδοτεταρτημοριακό εύρος, BMI= δείκτης μάζας σώματος, SBP= συστολική αρτηριακή πίεση, DBP= διαστολική αρτηριακή πίεση, LDL= λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, HDL= λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, CRP= C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

3.3. Η επίδραση της θεραπείας

Για τους 37 ασθενείς που ολοκλήρωσαν την 6-μηνη θεραπεία όπως αυτή χορηγήθηκε από τον θεράποντα ψυχίατρο, η μέση δόση της σιταλοπράμης ήταν 40.3 mg και της ρισπεριδόνης 0.9 mg. Στον ίδιο πληθυσμό (n=37), η διάμεση τιμή του σκορ με βάση την κλίμακα HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) ήταν 28 (με ενδοτεταρτημοριακό εύρος 26–29) στην αρχική επίσκεψη, ενώ το διάμεσο σκορ στο follow-up ήταν 11 (με ενδοτεταρτημοριακό εύρος 10–15). Η διαφορά στο σκορ HDRS μεταξύ των δύο επισκέψεων ήταν στατιστικά σημαντική [median Δ HDRS 16 (13–19), $p < 0.001$]. Με τη χρήση μεικτών γραμμικών μοντέλων, η μείωση του σκορ κατά την περίοδο του follow-up, σχετίστηκε με αλλαγές στο δείκτη επάυξης AI ($p = 0.008$).

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται οι αιμοδυναμικές και αγγειολογικές μετρήσεις των καταθλιπτικών ασθενών, ανάλογα εάν έλαβαν θεραπεία ή όχι, κατά την αρχική επίσκεψη (baseline) και την επανεκτίμηση (follow-up). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά/βελτίωση σε όλες τις αιμοδυναμικές και αγγειολογικές παραμέτρους ($p < 0.05$ για όλα). Αντίθετα αυτοί που δεν έλαβαν θεραπεία δεν παρουσίασαν αντίστοιχη βελτίωση στις παραμέτρους ενδιαφέροντος, εμφάνισαν μάλιστα και αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση, περιφερικά και στην αορτή, κατά τη δεύτερη επίσκεψη. Ο δείκτης φλεγμονής CRP δεν παρουσίασε σημαντική αλλαγή σε καμία από τις δύο ομάδες.

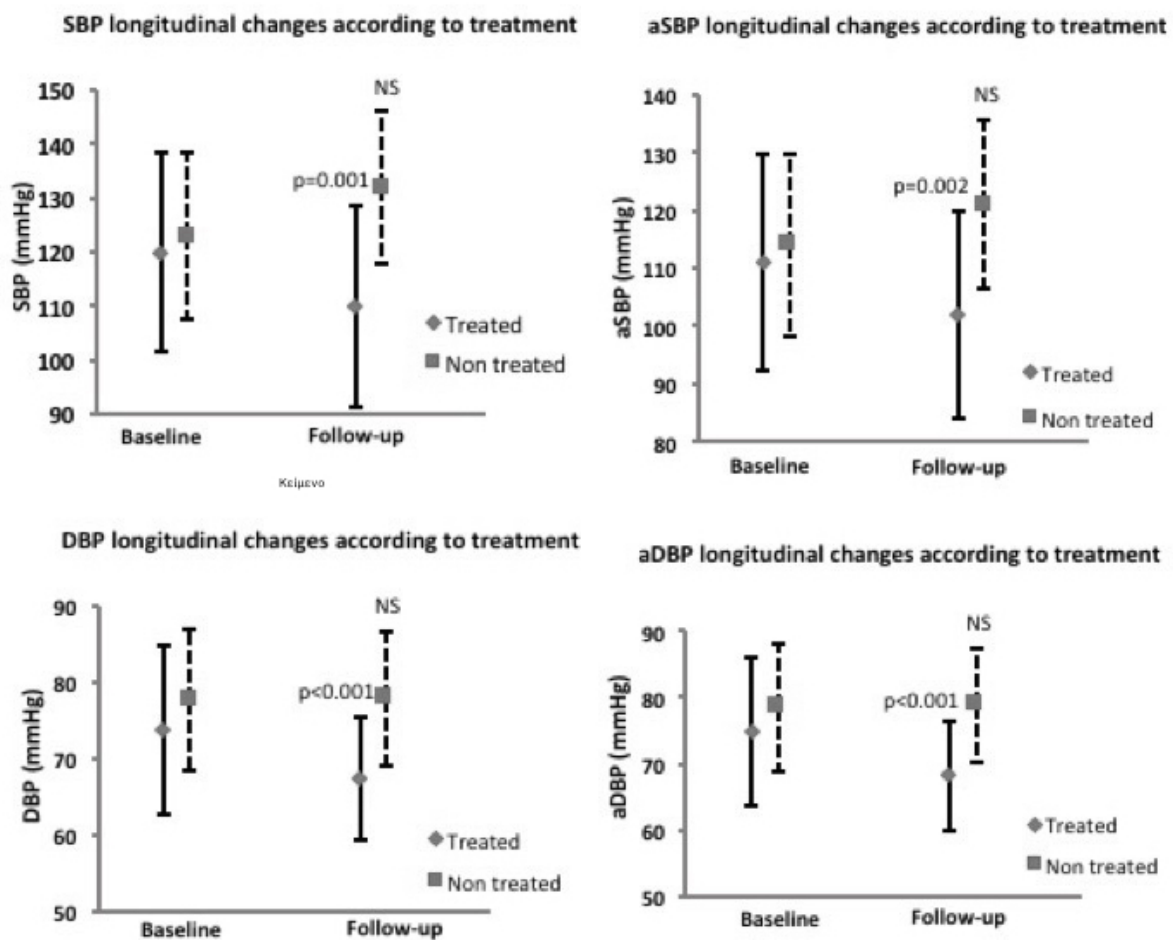
Πίνακας 3. Αιμοδυναμικές και αγγειολογικές μετρήσεις και δείκτες φλεγμονής των καταθλιπτικών ασθενών (n=49), κατά την αρχική επίσκεψη (Baseline) και την επανεκτίμηση (Follow-up), ανάλογα με τη λήψη θεραπείας (Χωρίς Θεραπεία/Όχι=12, Με Θεραπεία/Ναι=37)

Χαρακτηριστικά (n=49)	Θεραπεία	Baseline	Follow-up	*P-value
SBP (mmHg), mean (SD)	Όχι	123 (15.6)	132 (14.3)	0.027
	Ναι	120 (18.5)	110 (18.6)	0.001
DBP (mmHg), mean (SD)	Όχι	77.6 (9.3)	77.8 (8.7)	0.913
	Ναι	73.7 (10.9)	67.3 (8.0)	<0.001
Αορτική SBP (mmHg), mean (SD)	Όχι	114 (15.8)	121 (14.7)	0.038
	Ναι	111 (18.6)	102 (18)	0.002
Αορτική DBP (mmHg), mean (SD)	Όχι	78.5 (9.6)	78.8 (8.6)	0.887
	Ναι	74.8 (11.1)	68.2 (8.1)	<0.001
CRP (mg/dl), median(IQR)	Όχι	0.16 (0.09-0.36)	0.18 (0.1-0.38)	0.753
	Ναι	0.11 (0.08-0.3)	0.15 (0.09-0.3)	0.217
PWV (m/s), median (IQR)	Όχι	8.2 (7.65-8.6)	7.78 (7.5-10.2)	0.999
	Ναι	8.52 (7.39-10.6)	7.8 (6.8-9.4)	0.002
FMD (%), median (IQR)	Όχι	2.86 (1.39-4.32)	3.41 (2.11-5.6)	0.116
	Ναι	1.49 (0-3.08)	2.86 (1.69-5)	0.023
AI (%), median (IQR)	Όχι	20 (11.3-29.5)	24 (6.5-30.3)	0.884
	Ναι	27 (20.5-32)	25 (18-28)	0.020

*Τα P-values προκύπτουν από τις δοκιμασίες paired t-test / Wilcoxon signed rank test ή McNemar's χ^2 test, mean= μέση τιμή, median= διάμεσος, p-value= στατιστική σημαντικότητα

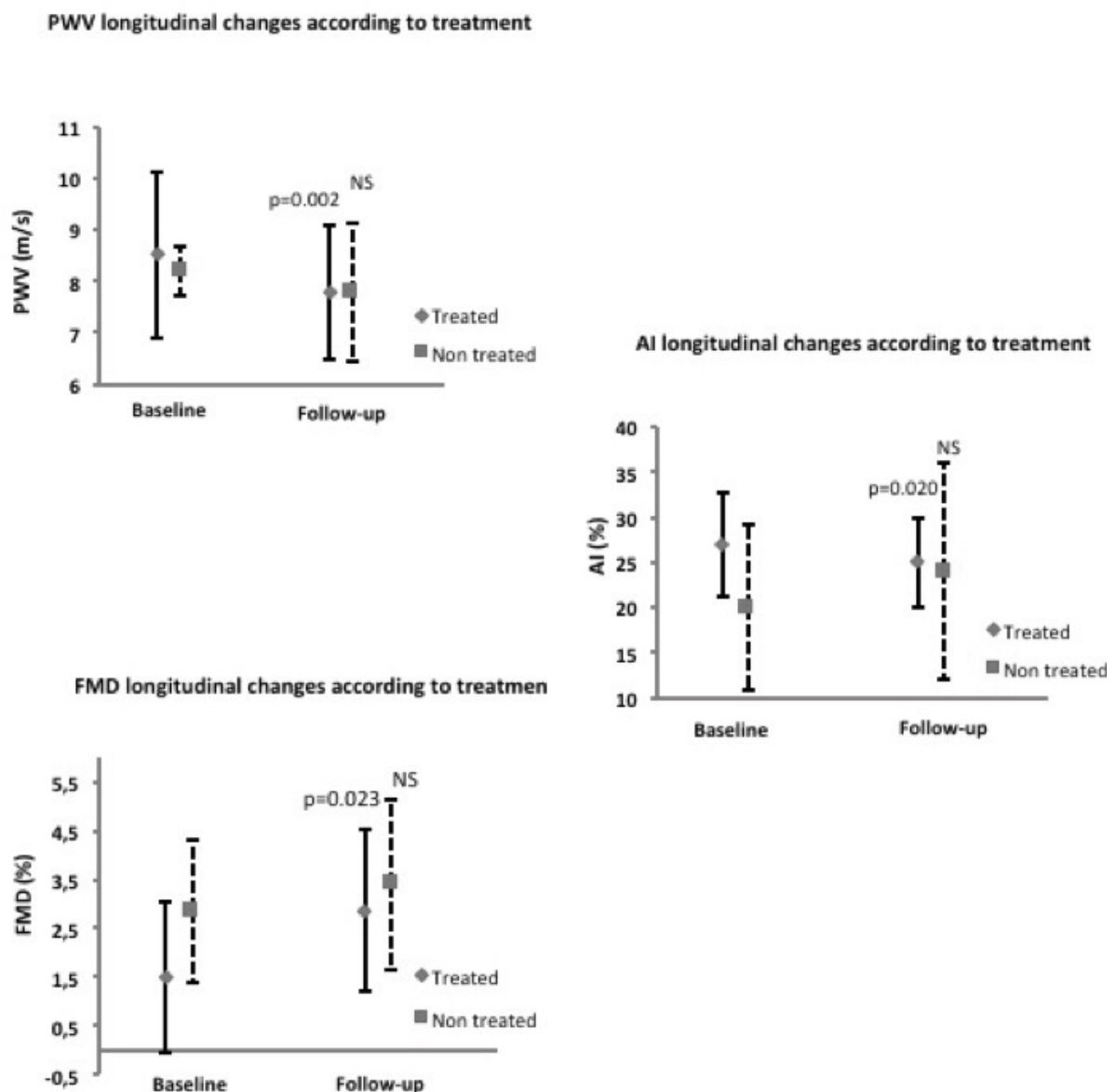
Συντομογραφίες: SD= τυπική απόκλιση, IQR= ενδοτεταρτημοριακό εύρος, SBP= συστολική αρτηριακή πίεση, DBP= διαστολική αρτηριακή πίεση, CRP= C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, PWV= ταχύτητα σφυγμικού κύματος, FMD= εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή, AI= δείκτης επαύξησης

Στις Εικόνες 6 και 7 φαίνονται και σχηματικά οι αλλαγές κατά την περίοδο του follow-up σε αιμοδυναμικές και αγγειολογικές παραμέτρους, ανάλογα με τη λήψη θεραπείας. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 6, η περιφερική συστολική (SBP) και διαστολική (DBP) αρτηριακή πίεση, όπως και η αορτική συστολική (aSBP) και η αορτική διαστολική (aDBP) αρτηριακή πίεση, όλα βελτιώθηκαν μετά τη θεραπεία.



Εικόνα 6. Αλλαγές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους κατά την περίοδο του follow-up ανάλογα με τη λήψη θεραπείας (Treated) ή όχι (Non treated).
SBP= συστολική αρτηριακή πίεση, DBP= διαστολική αρτηριακή πίεση, aSBP= αορτική συστολική αρτηριακή πίεση, aDBP= αορτική διαστολική αρτηριακή πίεση, NS=non-significant

Στην Εικόνα 7 αποδίδονται σχηματικά οι αλλαγές κατά την περίοδο του follow-up στις αγγειολογικές παραμέτρους ενδιαφέροντος, ανάλογα με τη θεραπεία. Όπως φαίνεται και στο σχήμα, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV), η ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (FMD) και ο δείκτης επαύξησης αρτηριακής πίεσης (AI), όλα βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά.



Εικόνα 7. Αλλαγές στις αγγειολογικές παραμέτρους κατά την περίοδο του follow-up ανάλογα με τη λήψη θεραπείας (Treated) ή όχι (Non treated). PWV= ταχύτητα σφυγμικού κύματος, FMD= εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή, AI= δείκτης επαύξησης, NS=non-significant

Η βελτίωση σε όλες τις αιμοδυναμικές και αγγειολογικές παραμέτρους παρέμεινε στατιστικά σημαντική και μετά από διόρθωση για ηλικία, φύλο, αγγειοδραστικά φάρμακα και αλλαγές στη συστολική αρτηριακή πίεση, κάπνισμα και δείκτη μάζας σώματος. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης γραμμικών μεικτών μοντέλων δίδονται στον Πίνακα 4, και η στατιστική σημαντικότητα (p-value) είναι <0.001 για τη συστολική αρτηριακή πίεση (SBP), τη διαστολική αρτηριακή πίεση (DBP) και την διαστολική πίεση στην αορτή (Aortic DBP) και <0.05 για όλες τις παραμέτρους ενδιαφέροντος.

Πίνακας 4. Μεικτά γραμμικά μοντέλα συσχέτισης της θεραπείας με μεταβολές σε αιμοδυναμικές και αγγειολογικές παραμέτρους ενδιαφέροντος (n=37 ασθενείς)

Παράμετροι	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	Αορτική SBP (mmHg)	Αορτική DBP (mmHg)	PWV (%)	FMD (%)	AI (%)
Μέση διαφορά	-10.2	-6.37	-9.16	-6.59	-3.35	16.7	-6.2
95%CIs	-15.7/-4.83	-9.47/-3.28	-14.7/-3.64	-9.75/-3.43	-5.57/-1.03	2.5/33	-10.3/-2
P-value	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.002	0.019	0.004

Όλες οι μεταβολές έχουν προσαρμοστεί ως προς ηλικία, φύλο, αγγειοδραστικά φάρμακα, αλλαγές στη συστολική αρτηριακή πίεση * ή κάπνισμα** και δείκτη μάζας σώματος

* για αγγειολογικές παραμέτρους ενδιαφέροντος (PWV, FMD και AI)

** για αιμοδυναμικές παραμέτρους

Οι διαφορές δίδονται ως απόλυτες τιμές (mmHg) για αιμοδυναμικές παραμέτρους και σαν ποσοστιαίες διαφορές (%) για αγγειολογικές παραμέτρους. P-value= στατιστική σημαντικότητα

Συντομογραφίες: CIs= διαστήματα εμπιστοσύνης, SBP= συστολική αρτηριακή πίεση, DBP= διαστολική αρτηριακή πίεση, PWV= ταχύτητα σφυγμικού κύματος, FMD= εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή, AI= δείκτης επαύξησης

3.4. Η επίδραση της ανταπόκρισης στη θεραπεία

Οι ασθενείς με κατάθλιψη που έλαβαν θεραπεία και συμπλήρωσαν το πρωτόκολλο της μελέτης (n=37) χωρίστηκαν στη συνέχεια σε αυτούς που ανταποκρίθηκαν-παρουσίασαν βελτίωση της κατάθλιψης, και σε αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν (χωρίς βελτίωση). Στο τέλος του follow-up, οι ασθενείς με βελτίωση (n=24) είχαν λάβει μέση δόση 40.9 mg σιταλοπράμης και 0.9 mg ρισπεριδόνης, και εκείνοι χωρίς βελτίωση (n=13) είχαν λάβει 39.2 mg σιταλοπράμης και 0.9 mg ρισπεριδόνης αντίστοιχα. Η δόση ($p = 0.635$ για τη σιταλοπράμη και $p = 0.474$ για τη ρισπεριδόνη) και η κατανομή των ασθενών στα διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα ($p = 0.566$ για τη σιταλοπράμη και $p = 0.467$ για τη ρισπεριδόνη) δε διέφεραν σημαντικά στις δύο υποομάδες ασθενών.

Επιπλέον, για τους ασθενείς που κατηγοριοποιήθηκαν ως έχοντες ανταπόκριση / βελτίωση (n=24) το διάμεσο σκορ στην κλίμακα Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) στην αρχική επίσκεψη ήταν 28 (26–29.5), και μειώθηκε στο 10 (9–11) στο τέλος του follow-up [ΔHDRS 18 (16–19), $p < 0.001$]. Η μείωση στο HDRS σκορ ήταν σαφώς σημαντικότερη στην υπο-ομάδα ασθενών που παρουσίασε βελτίωση σε σύγκριση με αυτούς χωρίς βελτίωση [διάμεση διαφορά HDRS 28 (27–29) έναντι 15 (15–17), $p < 0.001$].

Όπως παρουσιάζεται και στον Πίνακα 5, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία (Βελτίωση/Ναι =24), εμφανίζουν στατιστικά σημαντική βελτίωση σε όλες τις αιμοδυναμικές και αγγειολογικές παραμέτρους ($p < 0.05$ για όλα), σε αντίθεση με αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν. Η μεταβολή του δείκτη φλεγμονής CRP δεν ήταν στατιστικά σημαντική για καμία από τις δύο υπο-ομάδες.

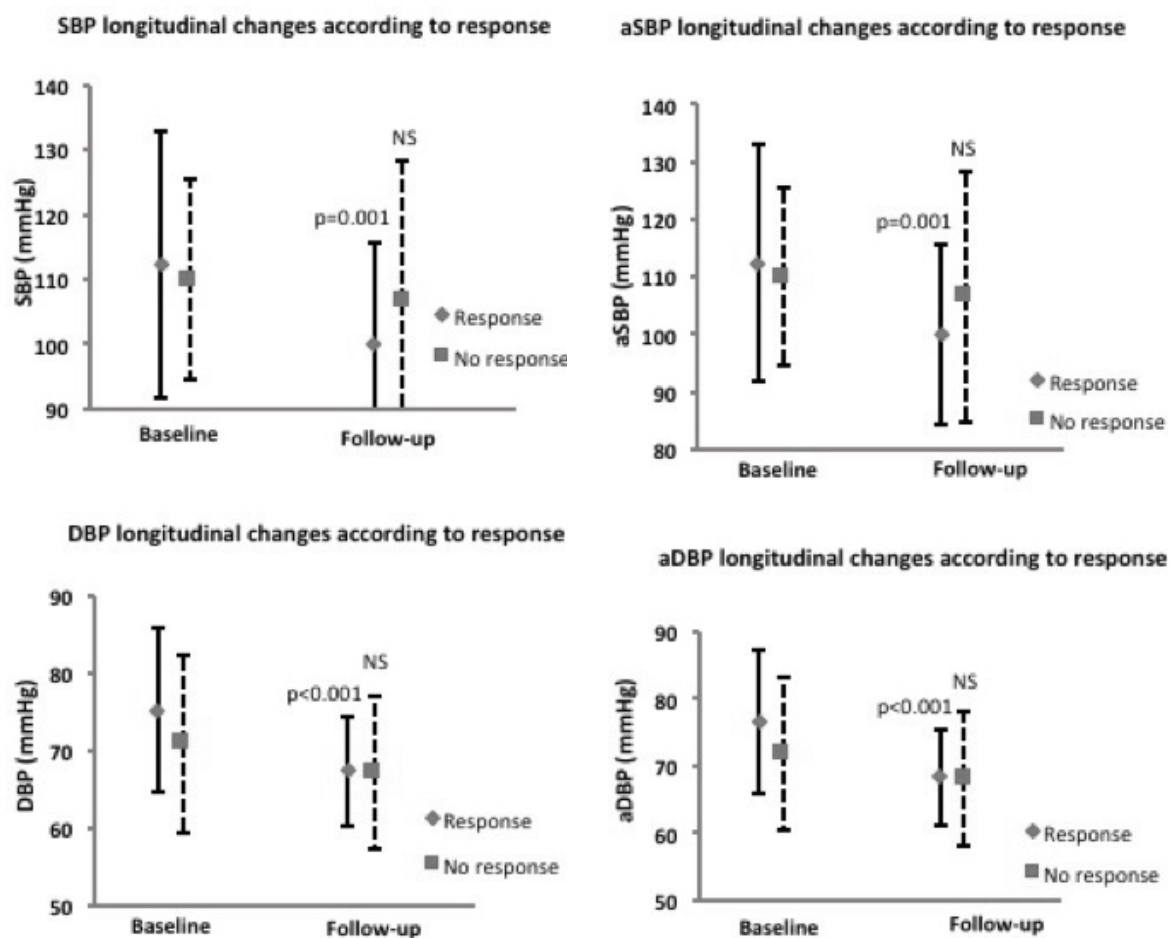
Πίνακας 5. Αιμοδυναμικές και αγγειολογικές μετρήσεις και δείκτες φλεγμονής των ασθενών που έλαβαν θεραπεία (n=37), κατά την αρχική επίσκεψη (Baseline) και την επανεκτίμηση (Follow-up), ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία (Βελτίωση/Ναι=24, Χωρίς Βελτίωση/Όχι=13)

Χαρακτηριστικά	Βελτίωση	Baseline	Follow-up	*P-value
SBP (mmHg), mean (SD)	Ναι	119.4(19.99)	106.8(16.19)	0.001
	Όχι	121.5(16.0)	115.6 (21.8)	0.282
DBP (mmHg), mean (SD)	Ναι	75.2(10.6)	67.4(7.06)	<0.001
	Όχι	70.9(11.5)	67.2(9.8)	0.306
Αορτική SBP (mmHg), mean (SD)	Ναι	112.3(20.6)	99.9(15.6)	0.001
	Όχι	109.9(15.5)	106.5(21.7)	0.539
Αορτική DBP (mmHg), mean (SD)	Ναι	76.5 (10.8)	68.3(7.2)	<0.001
	Όχι	71.8(11.4)	68.1(9.9)	0.317
CRP[mg/dl], median(IQR)	Ναι	0.1(0.07-0.27)	0.17(0.07-0.3)	0.169
	Όχι	0.14(0.08-0.42)	0.15(0.1-.25)	0.674
PWV(m/s), median (IQR)	Ναι	8.5(7.35-11.15)	7.35(6.6-8.85)	<0.001
	Όχι	8.55(7.35-9.95)	9.1(7.52-10.0)	0.433
FMD (%), median (IQR)	Ναι	1.59(0-4.11)	4.35(1.96-5.13)	0.013
	Όχι	1.31(0-2.40)	2.13(0.76-3.1)	0.999
AI (%), median(IQR)	Ναι	30.5(21-35)	25(19.3-29.8)	0.006
	Όχι	23(11-27.5)	24(10-27)	0.861

*Τα P-values προκύπτουν από τις δοκιμασίες paired t-test / Wilcoxon signed rank test ή McNemar's χ^2 test, mean= μέση τιμή, median= διάμεσος, p-value= στατιστική σημαντικότητα

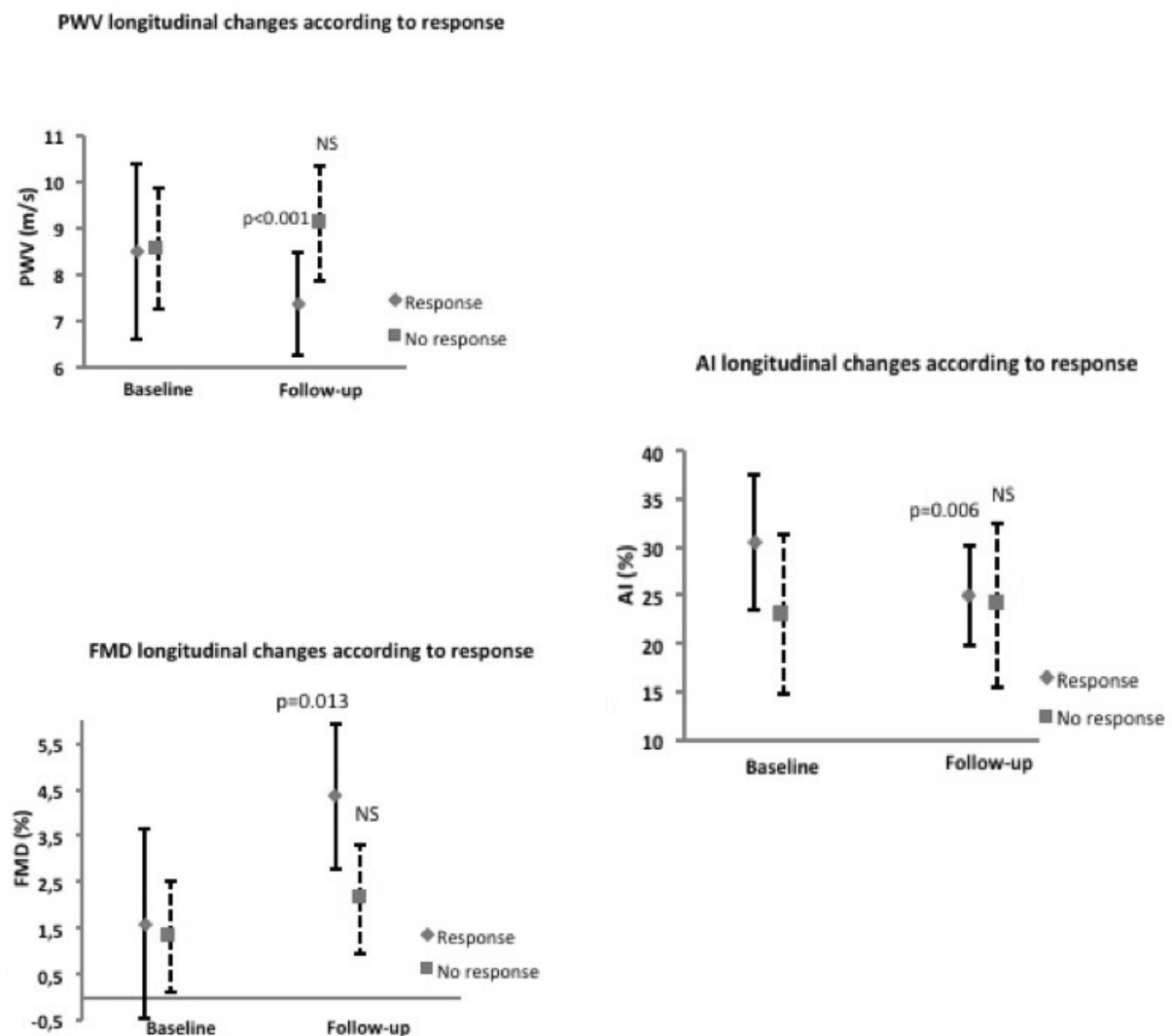
Συντομογραφίες: SD= τυπική απόκλιση, IQR= ενδοτεταρτημοριακό εύρος, SBP= συστολική αρτηριακή πίεση, DBP= διαστολική αρτηριακή πίεση, CRP= C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, PWV= ταχύτητα σφυγμικού κύματος, FMD= εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή, AI= δείκτης επαύξησης

Στις Εικόνες 8 και 9 δίδονται και σχηματικά οι αλλαγές κατά την περίοδο του follow-up σε αιμοδυναμικές και αγγειολογικές παραμέτρους, ανάλογα με την ανταπόκριση (response) στη θεραπεία. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 8, η περιφερική συστολική (SBP) και διαστολική (DBP) αρτηριακή πίεση, όπως και η αορτική συστολική (aSBP) και η αορτική διαστολική (aDBP) αρτηριακή πίεση, όλα βελτιώθηκαν στην υπο-ομάδα των ασθενών που παρουσίασαν βελτίωση / ανταπόκριση ($p \leq 0.001$).



Εικόνα 8. Αλλαγές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους κατά την περίοδο του follow-up ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία (Response) ή όχι (No response). SBP= συστολική αρτηριακή πίεση, DBP= διαστολική αρτηριακή πίεση, aSBP= αορτική συστολική αρτηριακή πίεση, aDBP= αορτική διαστολική αρτηριακή πίεση, NS=non-significant

Στην Εικόνα 9 αποδίδονται σχηματικά οι αλλαγές κατά την περίοδο του follow-up στις αγγειολογικές παραμέτρους ενδιαφέροντος, ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία (response). Όπως φαίνεται και στο σχήμα, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV), η ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (FMD) και ο δείκτης επαύξεσης αρτηριακής πίεσης (AI), όλα βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά στην υπο-ομάδα των ασθενών που παρουσίασαν βελτίωση / ανταπόκριση.



Εικόνα 9. Αλλαγές στις αγγειολογικές παραμέτρους κατά την περίοδο του follow-up ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία (Response) ή όχι (No response). PWV= ταχύτητα σφυγμικού κύματος, FMD= εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή, AI= δείκτης επαύξεσης, NS=non-significant

Στον Πίνακα 6 βλέπουμε τις αλλαγές σε αιμοδυναμικές και αγγειολογικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια του follow-up και για τις δύο υπο-ομάδες, μετά από διόρθωση για ηλικία, φύλο, αγγειοδραστικά φάρμακα, αλλαγές στη συστολική αρτηριακή πίεση, κάπνισμα και δείκτη μάζας σώματος. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα, όλες οι παράμετροι βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά ($p < 0.05$ για όλα) μόνο στην ομάδα ασθενών που παρουσίασε βελτίωση/ανταπόκριση στη θεραπεία ($n=24$) σε σύγκριση με αυτούς που δεν βελτιώθηκαν ($n=13$).

Πίνακας 6. Μεικτά γραμμικά μοντέλα συσχέτισης της ανταπόκρισης στη θεραπεία με μεταβολές σε αιμοδυναμικές και αγγειολογικές παραμέτρους ενδιαφέροντος ($n=37$ ασθενείς, Βελτίωση=24, Χωρίς Βελτίωση=13)

Παράμετροι	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	Αορτική SBP (mmHg)	Αορτική DBP (mmHg)	PWV (%)	FMD (%)	AI (%)
Βελτίωση							
Μέση διαφορά	-12.6	-7.79	-12.3	-8.16	-5.5	22.1	-8.2
95%CIs	-18.8/-6.4	-10.7/-4.85	-18.5/-6.1	-11.2/-5.1	-8.3/-2.8	6.4/42	-12.9/-3.2
P-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.002
Χωρίς Βελτίωση							
Μέση διαφορά	-5.4	-3.76	-3.307	-3.69	-0.04	6.03	-1.12
95%CIs	-16.2/4.38	-10.6/3.84	-13.5/6.47	-10.1/3.23	-3.7/2.88	-19.9/38.8	-9/7.2
P-value	0.260	0.285	0.527	0.296	0.801	0.703	0.780

Όλες οι μεταβολές έχουν προσαρμοστεί ως προς ηλικία, φύλο, αγγειοδραστικά φάρμακα, αλλαγές στη συστολική αρτηριακή πίεση * ή κάπνισμα** και δείκτη μάζας σώματος

* για αγγειολογικές παραμέτρους ενδιαφέροντος (PWV, FMD και AI)

** για αιμοδυναμικές παραμέτρους

Οι διαφορές δίδονται ως απόλυτες τιμές (mmHg) για αιμοδυναμικές παραμέτρους και σαν ποσοστιαίες διαφορές (%) για αγγειολογικές παραμέτρους. P-value= στατιστική σημαντικότητα

Συντομογραφίες: CIs= διαστήματα εμπιστοσύνης, SBP= συστολική αρτηριακή πίεση, DBP= διαστολική αρτηριακή πίεση, PWV= ταχύτητα σφυγμικού κύματος, FMD= εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή, AI= δείκτης επαύξησης

3.5. Συνδυαστική επίδραση θεραπείας και βελτίωσης της κατάθλιψης

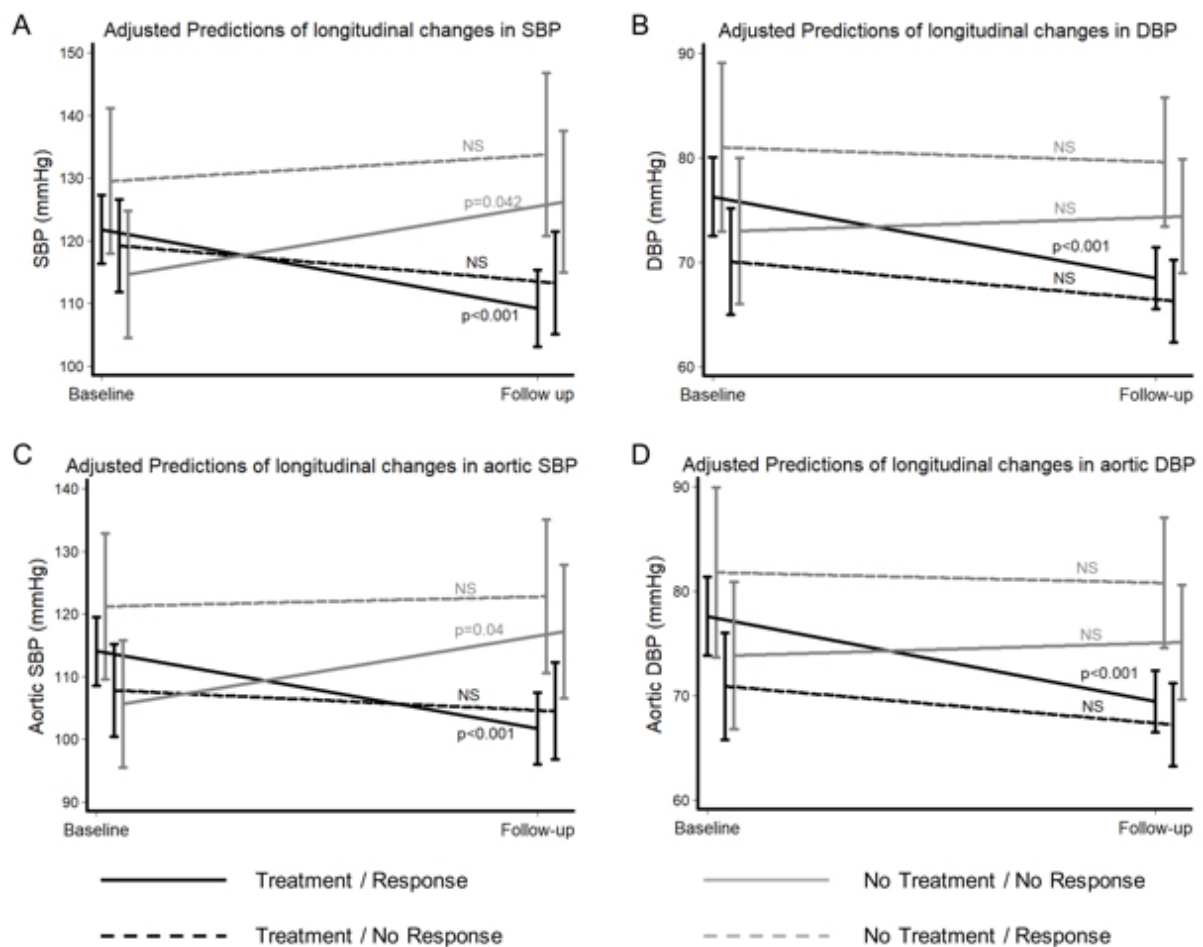
Προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση της θεραπείας ή/και της βελτίωσης της κατάθλιψης στις αλλαγές των αιμοδυναμικών και αγγειολογικών δεικτών κατά την περίοδο του follow-up, οι συμμετέχοντες υπο-κατηγοριοποιήθηκαν σε 4 ομάδες: σε αυτούς που έλαβαν θεραπεία και βελτιώθηκαν (Θεραπεία/Βελτίωση, n=24), σε αυτούς που έλαβαν θεραπεία και δεν ανταποκρίθηκαν (Θεραπεία/Χωρίς Βελτίωση, n=13), σε αυτούς που αρνήθηκαν ή δε συμμορφώθηκαν με τη θεραπεία και παρέμεναν καταθλιπτικοί (Χωρίς Θεραπεία/Χωρίς Βελτίωση, n=7) και σε εκείνους που στην επανεκτίμηση εμφάνιζαν βελτίωση της κατάθλιψης χωρίς να έχουν λάβει θεραπεία (Χωρίς Θεραπεία/ Βελτίωση, n=5).

Στον Πίνακα 7, δίδονται συγκεντρωτικά οι αλλαγές σε αιμοδυναμικές και αγγειολογικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια του follow-up και για τις 4 υπο-ομάδες, μετά από διόρθωση για ηλικία, φύλο, αγγειοδραστικά φάρμακα, αλλαγές στη συστολική αρτηριακή πίεση, κάπνισμα και δείκτη μάζας σώματος. Μόνο η υπο-ομάδα ασθενών που έλαβε θεραπεία και παρουσίασε βελτίωση, εμφάνισε ευνοϊκές αλλαγές σε όλες τις παραμέτρους ενδιαφέροντος. Μάλιστα οι ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία και παρέμεναν καταθλιπτικοί εμφάνισαν στατιστικά σημαντική αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, περιφερικά και στην αορτή.

Πίνακας 7. Μεικτά γραμμικά μοντέλα συσχέτισης των μεταβολών σε αιμοδυναμικές και αγγειολογικές παραμέτρους ενδιαφέροντος με την αντικαταθλιπτική θεραπεία και τη βελτίωση της κατάθλιψης, κατά την περίοδο του follow-up (n=49 ασθενείς)

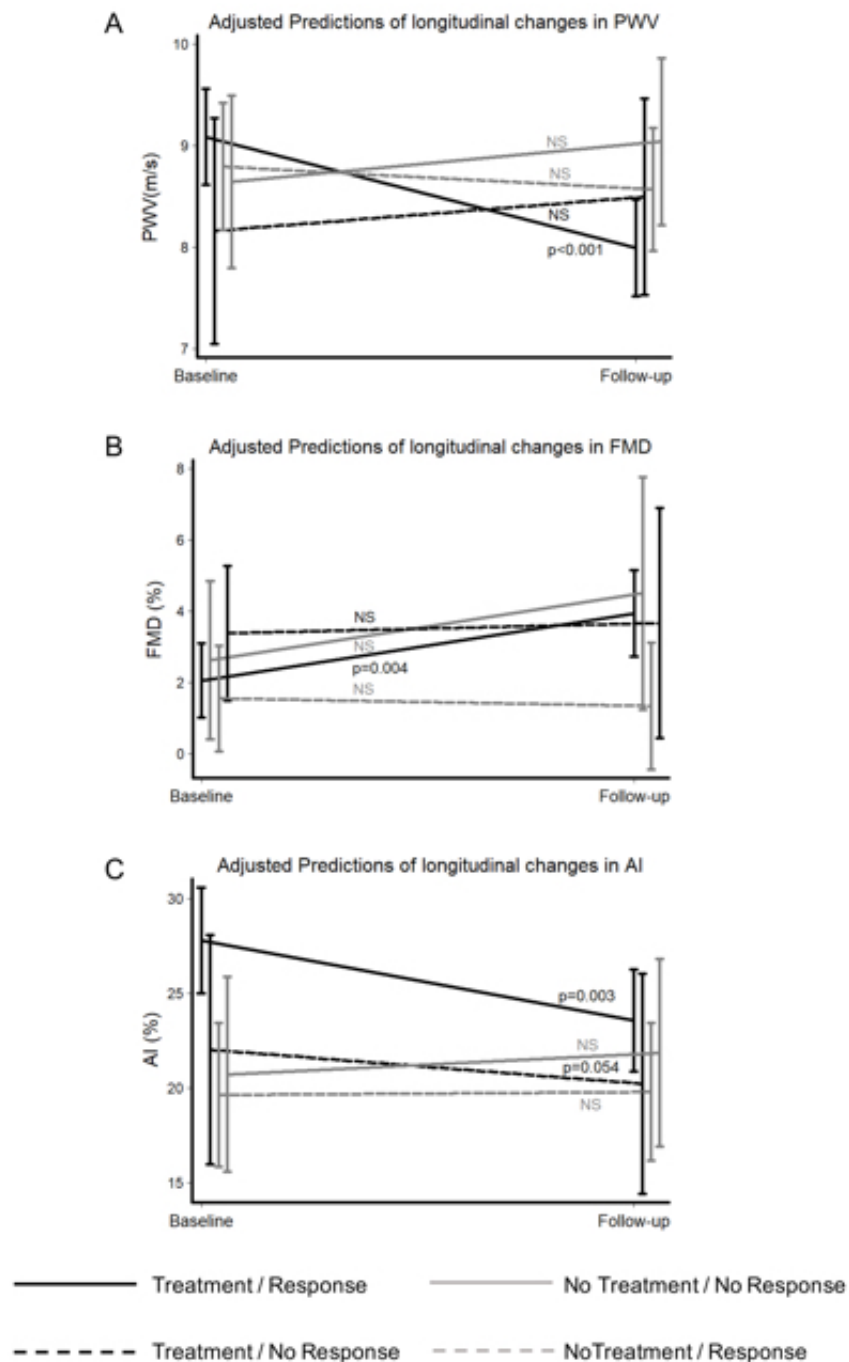
Παράμετροι	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	Αορτική SBP (mmHg)	Αορτική DBP (mmHg)	PWV (%)	FMD (%)	AI (%)
Θεραπεία/Βελτίωση (n=24)							
Μέση διαφορά	-12.6	-7.79	-12.3	-8.17	-5.4	23.8	-8.1
95%CIs	-18.6/-6.56	-11.3/-4.26	-18.3/-6.37	-11.8/-4.56	-7.7/-2.9	7/43.1	-13.1/-2.9
P-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	0.003
Θεραπεία/Χωρίς Βελτίωση (n=13)							
Μέση διαφορά	4.2	1.4	1.6	-1	1	10.5	-11.3
95%CIs	-8.99/17.4	-9.14/6.34	-11.5/14.7	-8.9/6.9	-4.5/6.8	-18.4/49.7	-21.4/0.2
P-value	0.533	0.723	0.810	0.804	0.729	0.519	0.054
Χωρίς Θεραπεία/Βελτίωση (n=5)							
Μέση διαφορά	-5.92	-3.77	-3.31	-3.69	-0.4	5	-2.8
95%CIs	-14.1/2.26	-8.57/1.03	-11.4/4.79	-8.59/1.2	-3.6/2.8	-14.8/29.3	-10.3/5.3
P-value	0.156	0.124	0.424	0.139	0.798	0.648	0.484
Χωρίς Θεραπεία/Χωρίς Βελτίωση (n=7)							
Μέση διαφορά	11.6	1.43	11.6	1.29	1.7	15.8	-0.8
95%CIs	0.421/22.7	-5.11/7.97	0.532/22.6	-5.39/7.96	-2.6/6.3	-12.2/52.7	-10.5/9.9
P-value	0.042	0.669	0.04	0.706	0.446	0.298	0.88
Όλες οι μεταβολές έχουν προσαρμοστεί ως προς ηλικία, φύλο, αγγειοδραστικά φάρμακα, αλλαγές στη συστολική αρτηριακή πίεση * ή κάπνισμα** και δείκτη μάζας σώματος * για αγγειολογικές παραμέτρους ενδιαφέροντος (PWV, FMD και AI) ** για αιμοδυναμικές παραμέτρους Οι διαφορές δίδονται ως απόλυτες τιμές (mmHg) για αιμοδυναμικές παραμέτρους και σαν ποσοστιαίες διαφορές (%) για αγγειολογικές παραμέτρους. P-value= στατιστική σημαντικότητα <u>Συντομογραφίες:</u> CIs= διαστήματα εμπιστοσύνης, SBP= συστολική αρτηριακή πίεση, DBP= διαστολική αρτηριακή πίεση, PWV= ταχύτητα σφυγμικού κύματος, FMD= εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή, AI= δείκτης επαύξησης							

Στις Εικόνες 10 και 11, δίδονται και σχηματικά τα παραπάνω αποτελέσματα. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 10, οι ασθενείς που έλαβαν αντικαταθλιπτική θεραπεία και βελτιώθηκαν (Treatment / Response) βελτίωσαν στατιστικά σημαντικά όλους τους δείκτες αρτηριακής πίεσης, περιφερικά και κεντρικά, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες ομάδες.



Εικόνα 10. Προσαρμοσμένες μεταβολές σε **A:** συστολική αρτηριακή πίεση (SBP), **B:** διαστολική αρτηριακή πίεση (DBP), **C:** αορτική συστολική αρτηριακή πίεση (aortic SBP), **D:** αορτική διαστολική πίεση (aortic DBP), ανάλογα με τη συνδυασμένη μεταβλητή σε 4 επίπεδα, όπως προέκυψε από το συνδυασμό Θεραπείας (Treatment) και Βελτίωσης/ανταπόκρισης (Response)

Αντίστοιχα στην Εικόνα 11, φαίνεται η επίδραση των συνδυασμών θεραπείας και βελτίωσης στις αγγειολογικές παραμέτρους ενδιαφέροντος. Και εδώ οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και βελτιώθηκαν (Treatment / Response) βελτίωσαν σημαντικά όλες τις παραμέτρους.



Εικόνα 11. Προσαρμοσμένες μεταβολές σε **A:** ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV), **B:** εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή (FMD), **C:** δείκτη επαύξησης (AI), ανάλογα με τη συνδυασμένη μεταβλητή σε 4 επίπεδα, όπως προέκυψε από το συνδυασμό Θεραπείας (Treatment) και Βελτίωσης/ανταπόκρισης (Response)

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το κύριο και συγχρόνως καινοτόμο εύρημα της παρούσας διατριβής είναι ότι η επιτυχής θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης με φαρμακευτική αγωγή πρώτης γραμμής, σχετίστηκε με βελτίωση στην ενδοθηλιακή λειτουργία, την αρτηριακή σκληρία, την αρτηριακή πίεση και τα κύματα κεντρικών πιέσεων. Μάλιστα, η επίδραση της αποτελεσματικής αντικαταθλιπτικής θεραπείας στις αγγειολογικές παραμέτρους ενδιαφέροντος παρέμενε σημαντική, ανεξάρτητα από τις αλλαγές στην αρτηριακή πίεση, γεγονός που υποδηλώνει μια άμεση επίδραση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας στο τοίχωμα του αγγείου. Επιπλέον, όταν οι αγγειολογικές μετρήσεις των καταθλιπτικών ασθενών προ θεραπείας συγκρίθηκαν με αυτές του πληθυσμού ελέγχου, φάνηκε ότι η αρτηριακή λειτουργία των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη ήταν επιβαρυνμένη σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου, με τον οποίο είχε γίνει 1:1 αντιστοίχιση για όλους τους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης και της αρτηριακής πίεσης.

Η παρούσα διατριβή υποστηρίζει την έννοια μίας άμεσης επίδρασης της κατάθλιψης στην αγγειακή λειτουργία. Έως τώρα αρκετές μελέτες έχουν καταλήξει σε μάλλον αντικρουόμενα συμπεράσματα σχετικά με το κατά πόσο η κατάθλιψη επηρεάζει τη λειτουργία του ενδοθηλίου [70, 148, 149, 150, 151]. Από την άλλη μεριά, σε δείγματα ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο, η συσχέτιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και βαρύτητας της κατάθλιψης έχει αναδειχθεί σαφώς, αλλά μόνο εφόσον στον υπό μελέτη πληθυσμό συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς με κλινικά σημαντική κατάθλιψη (λ.χ. καρδιοπαθείς που πληρούσαν τα κριτήρια μείζονος κατάθλιψης) [152]. Το εύρημα αυτό ενδεχομένως να εξηγεί τα αντιφατικά αποτελέσματα που έχουν προκύψει από

διάφορες μελέτες συσχέτισης ενδοθηλιακής λειτουργίας και κατάθλιψης. Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια και είχαν σαφή διάγνωση μείζονος κατάθλιψης, εξ ου και προέκυψαν σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους ενδιαφέροντος, όταν αυτοί συγκρίθηκαν με τον πληθυσμό ελέγχου κατά την αρχική επίσκεψη, αλλά και κατά την επανεκτίμηση, μετά τη βελτίωση της καταθλιπτικής τους συμπτωματολογίας. Επιπλέον, η μείζονα κατάθλιψη έχει σαφώς συσχετιστεί με την αρτηριακή υπέρταση και αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου που αυξάνει την επίπτωσή της [50], πιθανώς μέσω δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, με επικράτηση του συμπαθητικού [153]. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει τη σημασία της αντιστοίχισης των υπό μελέτη ασθενών με τον πληθυσμό ελέγχου ως προς τις τιμές αρτηριακής πίεσης, αλλά και το ενδιαφέρον που παρουσιάζει η ανεξάρτητη από τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης βελτίωση που παρατηρήθηκε μετά την επιτυχή θεραπεία.

Πράγματι, κατά την αρχική φάση της μελέτης, προκειμένου να ελεγχθεί η επίδραση της ίδιας της κατάθλιψης στο αγγείο, για κάθε έναν από τους 69 ασθενείς που κρίθηκαν κατάλληλοι να συμμετέχουν στη μελέτη, βρέθηκαν προς σύγκριση άτομα χωρίς ιστορικό ή συμπτώματα κατάθλιψης, με αντιστοίχιση 1:1 ως προς όλους τους συγχυτικούς παράγοντες για καρδιαγγειακή νόσο (ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος, κάπνισμα, σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου) και με παρόμοιες τιμές αρτηριακής πίεσης κατά τη μέτρηση στο εργαστήριο. Από τα συγκριτικά αποτελέσματα στις αγγειολογικές μετρήσεις, σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στην ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (FMD), με την ομάδα των καταθλιπτικών ασθενών να έχει σαφώς επηρεασμένες μετρήσεις. Η συσχέτιση του FMD με την καταθλιπτική συμπτωματολογία έχει μελετηθεί και στο παρελθόν: στη συστηματική ανασκόπηση και

μετα-ανάλυση των Cooper *et al* [120], παρόλο που δεν κατάφεραν όλες οι μελέτες, με διαφορετικές μεθοδολογίες ή καθεμιά, να αναδείξουν σημαντική συσχέτιση κατάθλιψης και FMD, στις περισσότερες από αυτές (8 από το σύνολο των 12 μελετών) φάνηκε ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με την κατάθλιψη. Παράλληλα και το IMT, το πάχος του έσω μέσου χιτώνα, βρέθηκε αυξημένο στους καταθλιπτικούς ασθενείς που ελέγχθηκαν στο εργαστήριο σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου. Η θετική συσχέτιση του IMT με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης έχει αναδειχθεί και σε μελέτη που δημοσιεύθηκε στο American Journal of Medicine το 2009 [154]. Επομένως, τα αποτελέσματα από την αρχική φάση της παρούσας διατριβής έρχονται να ενισχύσουν την υπόθεση ότι η καταθλιπτική συμπτωματολογία επιδρά άμεσα στο τοίχωμα του αγγείου. Η δε αντιστοίχιση που έγινε για όλους τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, προσδίδει πρόσθετη επιστημονική αξία, καθώς είναι ένα στοιχείο που λείπει από τις περισσότερες έως τώρα μελέτες, ενώ παράλληλα αυξάνει την ισχύ του δείγματος.

Συνεχίζοντας στο προοπτικό σκέλος, η φαρμακευτική αγωγή που έλαβαν οι υπό μελέτη ασθενείς αποτελούνταν από ένα συνδυασμό φαρμάκων που χορηγείται ευρέως για τη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης με ψυχωσικά στοιχεία, έτσι ώστε να μπορούμε να εξάγουμε συμπεράσματα χρήσιμα στην καθημερινή κλινική πρακτική. Τα ευρήματά μας παρέχουν νέα στοιχεία ότι μόνο οι ασθενείς που παρουσίασαν βελτίωση της κατάθλιψης λαμβάνοντας τη συγκεκριμένη αγωγή για 6 μήνες, είχαν και την αντίστοιχη βελτίωση στην αρτηριακή σκληρία, αλλά και στην ενδοθηλιακή λειτουργία, τα κύματα κεντρικών πιέσεων και την αρτηριακή πίεση. Αντίθετα, οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν και συνέχιζαν να εμφανίζουν καταθλιπτική συμπτωματολογία μετά την 6μηνη θεραπεία, όπως και οι ασθενείς που δε συμμορφώθηκαν ή αρνήθηκαν την αγωγή, δεν εμφάνισαν καμία ευνοϊκή επίδραση σε

αυτές τις παραμέτρους. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η ευνοϊκή επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα πηγάζει από τη συνύπαρξη κατάλληλης αντικαταθλιπτικής αγωγής και βελτίωσης των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Και αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς οι ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη συχνά θεωρούνται ως υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, λόγω του τρόπου ζωής τους που συνήθως συνδυάζει παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως κάπνισμα [155], παχυσαρκία, ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες [156]. Συγχρόνως, πολλοί ασθενείς με κατάθλιψη δε συμμορφώνονται με την αγωγή που τους χορηγείται από τους θεράποντες ψυχιάτρους και αυτό έχει φανεί σε σειρές μελετών όπου οι ασθενείς εμφανίζουν μεγάλα ποσοστά διακοπής της θεραπείας [157, 158, 159]. Αντίστοιχο φαινόμενο παρατηρήθηκε εξάλλου και στη δική μας μελέτη, όπου 12 από τους 49 ασθενείς αρνήθηκαν ή δε συμμορφώθηκαν με τη θεραπεία. Είχαμε δηλαδή ένα ποσοστό διακοπής (drop-out rate) της τάξης του 24%, που με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία θεωρείται μάλλον εντός των αναμενόμενων ορίων. Στη μεγάλη μετα-ανάλυση των Cipriani *et al* [151] που δημοσιεύθηκε στο Lancet το 2009, 23 από τις 37 μελέτες είχαν ποσοστό drop-out περισσότερο από 20%, με τα ποσοστά να κυμαίνονται από 2 έως και 56%. Επιπλέον, έχει φανεί ότι το ποσοστό διακοπής και μη συμμόρφωσης αυξάνεται, όσο μεγαλώνει η διάρκεια της μελέτης [152]. Έτσι τα αποτελέσματα αυτής της διατριβής έρχονται να τονίσουν τα καρδιαγγειακά οφέλη που μπορεί να έχει η επιτυχής αντικαταθλιπτική θεραπεία, ιδίως όταν συνυπάρχει προσεκτική παρακολούθηση της συμμόρφωσης των ασθενών αλλά και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Όσον αφορά στις φαρμακευτικές ουσίες συγκεκριμένα, η αγωγή που χορηγήθηκε στους καταθλιπτικούς ασθενείς περιλάμβανε σιταλοπράμη, έναν ευρύτατα συνταγογραφούμενο αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), σε

συνδυασμό με μικρή δόση ρισπεριδόνης. Οι SSRIs θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με κατάθλιψη και καρδιαγγειακή νόσο, καθώς έχει φανεί ότι η χρήση τους σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θανάτου από έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και το θάνατο από κάθε αιτία αλλά και την επίπτωση νέου εμφράγματος [131]. Επομένως ο πληθυσμός με στεφανιαία νόσο πιθανώς έχει και το μεγαλύτερο καρδιαγγειακό όφελος από τη χρήση SSRIs. Για το γενικό όμως πληθυσμό, τα μέχρι τώρα δεδομένα σχετικά με την επίδραση των SSRIs στο αγγείο, και συνολικά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, παραμένουν αμφιλεγόμενα, αφού υπάρχουν και μελέτες που υποστηρίζουν ότι η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στο γενικό πληθυσμό αυξάνει τη θνητότητα και την επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ότι πρέπει να χορηγούνται με προσοχή [105,132]. Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει ανάγκη για περισσότερες μελέτες σχετικά με την επίδραση των SSRIs στο καρδιαγγειακό σύστημα καταθλιπτικών ασθενών που δεν πάσχουν συγχρόνως και από καρδιαγγειακή νόσο. Και με βάση αυτή τη διαπίστωση, κριτήριο εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη μας ήταν να μην έχουν γνωστή, εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο.

Σχετικά με τα μέχρι τώρα δεδομένα για την επίδραση των SSRIs στην ενδοθηλιακή λειτουργία, σε πειραματικά μοντέλα (επίμυες) έχει φανεί ότι έχουν θετική επίδραση [160]. Ωστόσο από τις κλινικές μελέτες υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα: υπάρχουν μελέτες που συνδέουν την αντικαταθλιπτική αγωγή με SSRIs με ευνοϊκή επίδραση στο FMD [117,119], άλλες που δεν ανέδειξαν σημαντική επίδραση στο ενδοθήλιο [124,125], ενώ έχει γίνει σύνδεση και με επιδείνωση αγγειολογικών δεικτών [130]. Σε δύο σχετικά πρόσφατες μελέτες που εξέτασαν καταθλιπτικούς ασθενείς υπό θεραπεία, φάνηκε ότι η βελτίωση στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της κατάθλιψης σχετίζεται με αντίστοιχη βελτίωση στην ενδοθηλιακή λειτουργία [129,120]. Περιέργως,

έχει αναφερθεί και η αντίστροφη συσχέτιση ότι, παραδείγματος χάριν, μία επίμονη υποκείμενη αγγειακή δυσλειτουργία μπορεί να εμποδίσει την αντικαταθλιπτική αγωγή από το να παρέχει την ευνοϊκή της επίδραση στη βελτίωση της κατάθλιψης [161]. Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, οι ασθενείς που έλαβαν και ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία παρουσίασαν βελτίωση σε όλες τις αγγειολογικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους που ελέγχθηκαν: ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (FMD), ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV), δείκτης επαύξεσης (AI), κύματα κεντρικών πιέσεων. Οι SSRIs φαίνεται να έχουν ευνοϊκή επίδραση στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα και ενδεχομένως στη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης μειώνοντας τα επίπεδα νοερεπινεφρίνης στο πλάσμα [112,113]. Έχει ενδιαφέρον λοιπόν το γεγονός ότι οι βελτιώσεις στις αγγειολογικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους που παρατηρήθηκαν στη μελέτη μας, ήταν ανεξάρτητες από τη σχετιζόμενη με τη φαρμακευτική αγωγή μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης.

Από την άλλη μεριά, η ρισπεριδόνη, που ανήκει στην κατηγορία των άτυπων αντιψυχωσικών, έχει συσχετιστεί με αύξηση του PWV, και άρα επιδείνωση της αρτηριακής σκληρίας, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και διπολική διαταραχή [142]. Συγχρόνως η λήψη ρισπεριδόνης έχει συνδεθεί με αύξηση σωματικού βάρους και ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου, ενός συνδρόμου στο φάσμα του οποίου περιλαμβάνεται και η αρτηριακή υπέρταση [139, 162]. Φαίνεται λοιπόν, ότι ο συνδυασμός της σιταλοπράμης με τη ρισπεριδόνη που δόθηκε στην παρούσα μελέτη, μπορεί να επιφέρει κάποιες αντιτιθέμενες καρδιαγγειακές επιδράσεις, που θα μπορούσαν ενδεχομένως να καλύψουν την επίδραση συγκεκριμένης κλάσης φαρμάκων (όπως π.χ. την ευνοϊκή επίδραση των SSRIs). Επιπλέον στη μελέτη μας, πέρα από το συνδυασμό, οι ασθενείς λάμβαναν και προσαρμοσμένες δόσεις των δύο φαρμάκων, σύμφωνα με τις οδηγίες του θεράποντος ψυχιάτρου: από 20 έως και 60

mg σιταλοπράμης και από 0.5 έως 1 mg ρισπεριδόνης αντίστοιχα. Έτσι δε μπορούν να αποκλειστούν και συσχετίσεις των βελτιώσεων στις αγγειολογικές παραμέτρους ανάλογα με τη δόση που έλαβε ο κάθε ασθενής. Λαμβάνοντας υπόψιν αυτούς τους περιορισμούς, τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής περισσότερο δίνουν μια εικόνα για τη σπουδαιότητα της επιτυχούς αντικαταθλιπτικής θεραπείας στην κλινική πρακτική, παρά συγκεκριμένες πληροφορίες για το μηχανισμό με τον οποίο ένα αντικαταθλιπτικό φάρμακο επιδρά στο αγγείο και κατ' επέκταση στο καρδιαγγειακό σύστημα.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής παρέχουν στοιχεία ότι η επιτυχής αντικαταθλιπτική θεραπεία βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και την αρτηριακή σκληρία ασθενών με μείζονα κατάθλιψη με ψυχωσικά στοιχεία, ανεξάρτητα από τις μεταβολές στην αρτηριακή πίεση και το προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου. Η ευνοϊκή αυτή επίδραση δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, παρά τη λήψη θεραπείας, ή σε αυτούς που δεν έλαβαν αντικαταθλιπτική αγωγή. Λαμβάνοντας υπόψιν και το γεγονός ότι η ενδοθηλιακή λειτουργία βρέθηκε επιβαρυνμένη στους ασθενείς με κατάθλιψη σε σύγκριση με πληθυσμό ελέγχου, αντιστοιχισμένο για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και με παρόμοιες τιμές αρτηριακής πίεσης, αυτά τα ευρήματα συνολικά υποστηρίζουν ότι το στάτους της κατάθλιψης μπορεί να έχει άμεσες επιβλαβείς συνέπειες στην ενδοθηλιακή λειτουργία, οι οποίες μπορούν να αντιστραφούν μετά από σχετιζόμενη με τη θεραπεία βελτίωση της νόσου. Αυτό έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, καθώς οι ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη συχνά θεωρούνται ως ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, που μάλιστα σε σημαντικό ποσοστό, δε συμμορφώνονται με τη φαρμακευτική τους αγωγή. Και υπό αυτό το πρίσμα, χρειάζεται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να εκτιμηθούν τα μακροπρόθεσμα καρδιαγγειακά οφέλη του να διατηρείς τους ασθενείς χωρίς συμπτώματα, με στενή παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της αντικαταθλιπτικής θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Ιπποκράτους Αφορισμοί, Τμήμα Έκτο. Εκδόσεις Στιγμή 2004
- 2 Edwards M. Mad world: Robert Burton's The Anatomy of Melancholy. Brain. 2010; 133(11):3480-3482
- 3 Paykel E. Basic concepts of depression. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10(3): 279–289
- 4 Smith, K. Mental health: a world of depression. Nature 2014; 515(7526): 181
- 5 Παπαϊωάννου Α, Μπεργιαννάκη ΙΔ. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2016; 33(6):739-750
- 6 ICD-10 Έκδοση 2008
- 7 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM–5). American Psychiatric Association 2013
- 8 Papadimitriou G, Berati S, Matsoukas T, Soldatos C. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Greek version 5.0. 0 (DSM-IV). Athens, Greece: Department of Psychiatry, Eginition Hospital, University of Athens; 2008
- 9 Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23(1):56.
- 10 Radloff LS. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. Applied psychological measurement. 1977;1(3), 385-401
- 11 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. Gen Intern Med. 2001;16(9):606-13
- 12 Εθνικό Συνταγολόγιο 2007, Κεφάλαιο 4.4, Αντικαταθλιπτικά
- 13 World Health Organization. The top 10 causes of death.
- 14 Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, Chapter 241
- 15 Junqueira's Βασική Ιστολογία. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2003
- 16 Ντούπης Ι, Γλυκοφρύδη Σ, Ανδριανέσης Β. Αθηροσκλήρωση στο σακχαρώδη διαβήτη. Σακχαρώδης Διαβήτης Σύγχρονες Απόψεις, Καζάκος Κ. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2016
- 17 Esper R, Nordaby R, Vilariño J, *et al.* Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovasc Diabetol. 2006 Feb 23; 5:4
- 18 Goubareva I, Gkaliagkousi E, Shah A, *et al.* Age decreases nitric oxide synthesis and responsiveness in human platelets and increases formation of monocyte-platelet aggregates. Cardiovasc Res. 2007 Sep 1;75(4):793-802

-
- 19 Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005; 111(3):363-8
- 20 Hill J, Zalos G, Halcox J, *et al*. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003; 348: 593–600.
- 21 Giannotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz* 2007; 32(7):568-572.
- 22 Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadis C. Assessing inflammatory status in cardiovascular disease. *Heart*. 2007; 93(8): 1001–1007
- 23 Paoletti R, Gotto A, Hajjar D. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*. 2004; 109(23 Suppl 1): III20-6
- 24 Yu X, Fu Y, Zhang D, *et al*. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2013 Sep 23; 424:245-52
- 25 Kumar, Cotran, Robbins. Βασική παθολογική ανατομία. 7^η έκδοση – 2000. Εκδόσεις Παρισιάνου
- 26 Shirway N, Zou M. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin*. 2010 Oct; 31(10): 1267–1276
- 27 Ziemann S, Melenovsky V, Kass D. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:932-943
- 28 Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003; 92:827–39
- 29 Dzaou VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 1986;8:553–559
- 30 Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, *et al*. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 2000;275:39027- 39031
- 31 Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:1118-1122
- 32 Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, *et al*. Prevention conference V: beyond secondary prevention, identifying the high-risk patient for primary prevention, noninvasive tests of atherosclerotic burden, writing group III. *Circulation* 2000; 101: E16-22
- 33 Roman M, Naqvi T, Gardin J, *et al*. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:943-954
- 34 Mancini J, Dahlöf B, Díez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation* 2004;109(25 Suppl 1): IV22-30

-
- 35 Touboul P, Hennerici M, Meairs S, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). *Cerebrovascular Dis* 2007; 23:75–80
- 36 Hodis H, Mack W, LaBree L, *et al.* The role of carotid arterial intima-medial thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262-269
- 37 Simon A, Garipey J, Chironi G, *et al.* Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20(2):159-69
- 38 Bots M, Hofman A, Grobbee D. Increased common carotid intima-media thickness: adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam study. *Stroke* 1997; 28:2442-2447
- 39 Mookadam F, Tanasunont W, Jalal U, *et al.* Carotid intima-media thickness and cardiovascular risk. *Future Cardiol.* 2011 Mar;7(2):173-82. doi: 10.2217/fca.11.2
- 40 Celermajer D, Sorensen K, Gooch V, *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992 Nov 7;340(8828):1111-5
- 41 Cohn J, Quyyumi A, Hollenberg N, *et al.* Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation* 2004; 109(25 suppl 1): IV31–IV46
- 42 Sorensen K, Celermajer D, Spiegelhalter D, *et al.* Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J.* 1995 Sep;74(3):247-53
- 43 Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005; 91:553-558
- 44 Nichols WW, O'Rourke MF. Properties of the arterial wall. In: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. New York, NY: Oxford University Press; 2005: 80–82
- 45 Papaioannou T, Protogerou A, Stamatelopoulos K, *et al.* Non-invasive methods and techniques for central blood pressure estimation: procedures, validation, reproducibility and limitations. *Curr Pharm Des* 2009; 15:245e53
- 46 Georgiopoulos G, Stamatelopoulos K, Lambrinoudaki I, *et al.* Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2009; 54:98e105
- 47 Protogerou A, Papaioannou T, Blacher J, *et al.* Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens* 2007; 25:265e72
- 48 Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, *et al.* Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-909

-
- 49 Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, *et al.* Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62.
- 50 Meng L, Chen D, Yang Y, *et al.* Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens*. 2012;30(5):842-51.
- 51 Hare D, Toukhsati S, Johansson P, *et al.* Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1365-72
- 52 Tiemeier H, Breteler M, van Popele N, *et al.* Late-life depression is associated with arterial stiffness: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(8):1105-10
- 53 Whitworth J, Williamson P, Mangos G, *et al.* Cardiovascular Consequences of Cortisol Excess. *Vasc Health Risk Manag*. 2005; 1(4): 291–299
- 54 Halaris A. Inflammation, Heart Disease and Depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2013; 15(10):400
- 55 Thayer J, Lane R. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*. 2007; 74:224–42
- 56 Licht C, de Geus E, Zitman F, *et al.* Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands study of depression and anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatr*. 2008; 65:12:1358–67
- 57 Zorrilla E, Luborsky L, McKay J, *et al.* The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun*. 2001; 15(3):199-226
- 58 Brydon L, Walker C, Wawrzyniak A, *et al.* Synergistic effects of psychological and immune stressors on inflammatory cytokine and sickness responses in humans. *Brain Behav Immun* 2009; 23:217e24
- 59 Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, *et al.* A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67:446-457
- 60 Frasere-Smith N, Lespérance F, Irwin M, *et al.* Depression, C-reactive protein and two-year major adverse cardiac events in men after acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry*. 2007; 62(4):302-8
- 61 Berk M, Williams L, Jacka FN, *et al.* So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*. 2013; 11(1): 200
- 62 Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J, *et al.* Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012, 73:1128–1138
- 63 Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacol*. 2006; 31:2121–31

-
- 64 Berger M, Gray J, Roth B. The Expanded Biology of Serotonin. *Annu Rev Med.* 2009; 60(1): 355–366
- 65 Shimbo D, Child J, Davidson K, *et al.* Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2002; 89:331–3
- 66 Myint AM, Kim YK, Verkerk R, *et al.* Kynurenine pathway in Major Depression: Evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord.* 2007;89(1):143–51
- 67 Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, *et al.* Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104(22):2673-8
- 68 Siwek M, Sowa-Kućma M, Dudek D, *et al.* Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacol Rep.* 2013; 65(6):1558-71
- 69 Chrapko W, Jurasz P, Radomski M, *et al.* Decreased platelet nitric oxide synthase activity and plasma nitric oxide metabolites in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2004; 56(2):129-34
- 70 Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, *et al.* Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Am J Cardiol.* 2001;88 (2): 196–198
- 71 Hirdina PD, Bakish D, Ravindran A, *et al.* Platelet serotonergic indices in major depression: up-regulation of 5-HT_{2A} receptors unchanged by antidepressant treatment. *Psychiatr Res.* 1997; 66:73–85.
- 72 Reichborn-Kjennerud T, Lingjaerde O, Orelund L. Platelet monoamine oxidase activity in patients with winter seasonal affective disorder. *Psychiatr Res.* 1996; 63:273–280
- 73 Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, *et al.* Elevated platelet factor 4 and β -thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry.* 1997; 42:290 –295
- 74 McIntyre R, Soczynska J, Konarski J, *et al.* Should Depressive Syndromes Be Reclassified as "Metabolic Syndrome Type II"? *Ann Clin Psychiatry.* 2007; 19(4):257-64
- 75 Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002; 287(19):2570-81
- 76 Häfner S, Baumert J, Emeny R, *et al.* Sleep disturbances and depressed mood: a harmful combination associated with increased leptin levels in women with normal weight. *Biol Psychol.* 2012; 89(1):163-9
- 77 Kluge M, Schüssler P, Dresler M, *et al.* Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone in patients with major depression. *J Psychiatr Res.* 2011; 45(3):421-6

-
- 78 Horáček J, Kuzmiaková M, Höschl C, *et al.* The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology*. 1999; 24(8):785-97
- 79 Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord*. 2012; 142 Suppl: S8-21
- 80 Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, *et al.* Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990; 264 (12), 1546–1549
- 81 Ruo B, Rumsfeld JS, Pipkin S, Whooley MA. Relation between depressive symptoms and treadmill exercise capacity in the heart and soul study. *Am J Cardiol*. 2004; 94:96-99
- 82 Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(21):2508–2513
- 83 Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, *et al.* Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2008; 300:2379-2388
- 84 Cheryl F, Yechiam O, Craig H, *et al.* Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2015–2016. NCHS Data Brief No. 289, October 2017, CDC
- 85 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Williams B, Mancia G, Spiering W, *et al.* *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104
- 86 Jonas BS, Lando JF. Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom Med*. 2000;62(2):188–96
- 87 Mahmood S, Hassan SZ, Tabraze M, *et al.* Prevalence and predictors of depression amongst hypertensive individuals in Karachi, Pakistan. *Cureus* 2017;9(6): e1397
- 88 Bensenor IM, Pereira AC, Tannuri AC, *et al.* Systemic arterial hypertension and psychiatric morbidity in the outpatient care setting of a tertiary hospital. *Arq Neuro-psiquiatria* 1998;56(3A):406–11
- 89 Knuuti J, Wijns W, Saraste A, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019; ehz425
- 90 Timmis A. Acute coronary syndromes. *BMJ* 2015; 351:h5153
- 91 Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, *et al.* Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 2004; 364(9438), 953–962
- 92 Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. *Am J Prev Med* 2002; 23(1): 51–61

-
- 93 Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, *et al.* Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129:1350–69
- 94 Thombs BD, Bass EB, Ford DE, *et al.* Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Int Med* 2006;21(1):30–8
- 95 Daskalopoulou M, George J, Walters K, *et al.* Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Peripheral Arterial Diseases: Data Linkage Study of 1. 9 Million Women and Men. *PLoS One*. 2016;11:e0153838
- 96 Frasure-Smith N, Lesperance F, Habra M, *et al.* Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation*. 2009;120:134–40
- 97 Rutledge T, Reis VA, Linke SE, *et al.* Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1527–37
- 98 Harrison’s Principles of Internal Medicine 18th edition. Chapter 370, Cerebrovascular Disease
- 99 Hamano T, Li X, Lönn SL, *et al.* Depression, stroke and gender: evidence of a stronger association in men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(3):319-23
- 100 Gilsanz P, Kubzansky L, Tchetgen Tchetgen E, *et al.* Changes in Depressive Symptoms and Subsequent Risk of Stroke in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2017;48(1):43-48
- 101 Brunner E, Shipley M, Britton A, *et al.* Depressive disorder, coronary heart disease, and stroke: dose–response and reverse causation effects in the Whitehall II cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(3): 340–346
- 102 Hackett ML, Pickles K: Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke* 2014; 9:1017–1025
- 103 Glassman AH. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. *Annu Rev Med* 1984; 35:503–11
- 104 Pacher P, Kecsckemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Curr Pharm Des* 2004; 10(20):2463-75
- 105 Maslej M, Bolker BM, Russell M J, *et al.* The mortality and myocardial effects of antidepressants are moderated by preexisting cardiovascular disease: a meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2017;86(5), 268–282
- 106 Nutt D *et al.* Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999; 9 (suppl): 81–86

-
- 107 Best J, Nijhout HF, Reed M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theor Biol Med Model* 2010; 7:34
- 108 Doogan DP, Caillard V. Sertraline: a new antidepressant. *J Clin Psychiatry*. 1988; 49(suppl):46–51
- 109 Markovitz J, Shuster J, Chitwood W, *et al*. Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: An open-label study. *Am J Psychiatry*. 2000 Jun;157(6):1006-8
- 110 Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, *et al*. Sertraline treatment of major depression in patients with acute myocardial infarction or unstable angina. *JAMA*. 2002; 288:701–709
- 111 Serebruany V, Glassman A, Malinin A, *et al*. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: The Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*. 2003; 108(8):939-44
- 112 Shores M, Pascualy M, Lewis N, *et al*. Short-term sertraline treatment suppresses sympathetic nervous system activity in healthy human subjects. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26(4): 433–439
- 113 Barton D, Dawood T, Lambert E, *et al*. Sympathetic activity in major depressive disorder: identifying those at increased cardiac risk? *J Hypertens* 2007;25(10): 2117–2124
- 114 Maes M, Song C, Lin AH, *et al*. Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon-gamma and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20:370–379
- 115 Lekakis J, Ikonomidis I, Papoutsis Z *et al*. Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease the cytokine-induced endothelial adhesion molecule expression, the endothelial adhesiveness to monocytes and the circulating levels of vascular adhesion molecules. *Int J Cardiol*. 2010; 139 (2),150–158
- 116 Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36(12):2452-9
- 117 Pizzi C, Mancini S, Angeloni L, *et al*. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Therapy on Endothelial Function and Inflammatory Markers in Patients With Coronary Heart Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 86(5):527–532
- 118 Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:445–450
- 119 Sherwood A, Hinderliter AL, Watkins LL, *et al*. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(4):656–659

-
- 120 Cooper DC, Tomfohr LM, Milic MS, *et al.* Depressed mood and flow-mediated dilation: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* 2011; 73(5):360–369
- 121 Pizzi C, Costa GM, Santarella L, *et al.* Depression symptoms and the progression of carotid intima-media thickness: a 5-year follow-up study. *Atherosclerosis.* 2014;233(2):530-6
- 122 Sherwood A, Blumenthal JA, Smith PJ, *et al.* Effects of exercise and sertraline on measures of coronary heart disease risk in patients with major depression: results from the SMILE-II randomized clinical trial. *Psychosom Med.* 2016; 78(5):602-9
- 123 Pizzi C, Mancini S, Angeloni L, *et al.* Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(5):527–532
- 124 Dawood T, Barton DA, Lambert EA, *et al.* Examining endothelial function and platelet reactivity in patients with depression before and after SSRI therapy. *Front Psychiatry.* 2016; 7:18
- 125 Hantsoo L, Czarkowski KA, Child J, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and endothelial function in women. *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23(7):613–618
- 126 Seldenrijk A, van Hout HP, van Marwijk HW, *et al.* Depression, anxiety, and arterial stiffness. *Biol Psychiatry* 2011;69(8):795-803
- 127 Dietz LJ, Matthews KA. Depressive symptoms and subclinical markers of cardiovascular disease in adolescents. *J Adolesc Health* 2011;4 8(6):579-84.
- 128 Oulis P, Kouzoupis A, Kyrkou K, *et al.* Reversal of increased arterial stiffness in severely depressed women after 6-week antidepressant treatment. *J Affect Disord.* 2010; 122(1-2):164–166
- 129 Yanartas O, Sunbul M, Durmus E, *et al.* Severity of depression and anxiety symptoms is associated with increased arterial stiffness in depressive disorder patients undergoing psychiatric treatment. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2016; 26(3):287–293
- 130 Scuteri A, Modestino A, Fedullo F, *et al.* Depression treatment selectively modifies arterial stiffness in older participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68(6):719–725
- 131 Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, *et al.* Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62:792–98
- 132 Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns?. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(20):2463–2475
- 133 O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, *et al.*, SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56:692–699.

134 Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, *et al*, for the MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression. The MOOD-HF randomized clinical trial. JAMA. 2016; 315:2683–2693

135 Εθνικό Συνταγολόγιο 2007, Κεφάλαιο 4.2, Αντιψυχωσικά φάρμακα

136 Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. Ann Pharmacother. 1997; 31:867–70

137 Murray-Thomas T, Jones ME, Patel D, *et al*. Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research database. Cardiovasc Psychiatry Neurol. 2013; 2013:647476

138 Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H, *et al*. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. Schizophr. Res. 2013; 150 (1):274–280

139 De Hert M, Detraux J, van Winkel R, *et al*. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Nat Rev Endocrinol. 2011; 8(2):114–126

140 Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. J Am Coll Cardiol. 2006; 47:1093–1100

141 Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB & Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. Br J Psychiatry. 2010; 197:266–271

142 Findikli E, Gokce M, Nacitarhan V, *et al*. Arterial stiffness in patients taking second-generation antipsychotics. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2016; 14(4):365–370

143 Aboul-Fotouh S, Elgayar N. Atypical antipsychotics such as risperidone, but not paliperidone, worsen vascular endothelial function via upregulation of adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in diabetic rats. Can J Physiol Pharmacol. 2013; 91:1119–1126

144 World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research involving human subjects. JAMA. 2013; 310(20):2191–2194

145 Stamatelopoulos K, Athanasouli F, Pappa T, *et al*. Hemodynamic markers and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(8):2704–11

146 Stellos K, Gatsiou A, Stamatelopoulos K, *et al*. Adenosine-to-inosine RNA editing controls cathepsin S expression in atherosclerosis by enabling HuR-mediated post-transcriptional regulation. Nat Med. 2016; 22(10):1140–1150

-
- 147 Georgiopoulos G, Lambrinoudaki I, Athanasouli F, *et al.* Free androgen index as a predictor of blood pressure progression and accelerated vascular aging in menopause. *Atherosclerosis*. 2016; 247:177-83
- 148 Santos I, Goulart A, Brunoni A, *et al.* Anxiety and depressive symptoms are associated with higher carotid intima-media thickness. Cross-sectional analysis from ELSA-Brasil baseline data. *Atherosclerosis*. 2015; 240 (2):529–534
- 149 Ohira T, Diez Roux AV, Polak JF, *et al.* Associations of anger, anxiety, and depressive symptoms with carotid arterial wall thickness: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Psychosom Med*. 2012; 74 (5):517–525
- 150 Chirinos DA, Medina-Lezama J, Salinas-Najarro B, *et al.* Depressive symptoms and carotid intima-media thickness in South American Hispanics: results from the PREVENCIÓN study. *J Behav Med*. 2015; 38 (2):284–293
- 151 Broadley A, Korszun A, Jones C, Frenneaux M. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart*. 2002; 88 (5):521–523
- 152 Mercer DA, Lavoie K., Ditto B, *et al.* The interaction between anxiety and depressive symptoms on brachial artery re- activity in cardiac patients. *Biol Psychol*. 2014; 102:44–50
- 153 Koschke M, Boettger MK, Schulz S, *et al.* Autonomy of autonomic dysfunction in major depression. *Psychosom Med*. 2009; 71 (8):852–860
- 154 Kabir AA, Srinivasan SR, Sultana A, *et al.* Association between depression and intima-media thickness of carotid bulb in asymptomatic young adults. *Am J Med*. 2009; 122(12):1151
- 155 Glassman A, Helzer J, Covey L, *et al.* Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA*. 1990; 264(12): 1546–1549
- 156 Luppino F, de Wit L, Bouvy P, *et al.* Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(3): 220–229
- 157 Cipriani A, Furukawa T, Salanti G, *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373 (9665): 746–758
- 158 Kerber K, Wisniewski S, Luther J, *et al.* Effects of heart disease on depression treatment: results from the COMED study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012; 34(1): 24–34
- 159 Dannon P, Iancu I, Lowengrub K, *et al.* A naturalistic long-term comparison study of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30(6): 326–334
- 160 Matchkov V, Kravtsova V, Wiborg O, Aalkjaer, *et al.* Chronic selective serotonin reuptake inhibition modulates endothelial dysfunction and oxidative state in rat chronic mild stress model of depression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015; 309 (8): R814–R823

161 Paranthaman R, Greenstein A, Burns AS, *et al.* Relationship of endothelial function and atherosclerosis to treatment response in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27 (9): 967–973