

憂鬱症與心血管疾病

陳宏毅藥師

憂鬱症是一種心血管疾病的危險因子。本篇文章在探討憂鬱症與心血管疾病之間的關聯，憂鬱症對於冠心病病人的預後及發展，是否有足夠的證據證明憂鬱症是心血管疾病的危險因子，以及憂鬱症的治療對於冠心病的罹病率及死亡率能否降低。

一、流行病學上的證據

在過去幾個世紀以來，不論男性或女性，心血管疾病都是主要的死亡原因。社經環境似乎是疾病的進程及主要原因，而憂鬱症則是社經環境的一個有力的預測因子。根據流行病學的調查，患有憂鬱症的病人之後得到心血管疾病的相對危險性(Relative risk)為 1.5~2.0。憂鬱症顯然是冠心病的一個危險因子。另外，憂鬱症也可以用來預測冠心病的預後，患有憂鬱症的冠心病病人，心血管疾病的死亡率之相對危險性為 1.5~2.5。在 Barefoot et al 的研究中，追蹤 19.4 年，結果顯示患有中度至重度憂鬱症的冠心病患者，因心臟病而死亡(cardiac death)的危險性比控制組大 69%，所有死亡(all-cause death)的危險性比控制組大 78%。在一篇回顧性的文章也顯示住院的患者若罹患憂鬱症，死亡率及非致命性的心臟病發生率是控制組的 2 至 3 倍。(表一)

另外一個芬蘭探討精神心理壓力及高血壓之間的研究也指出，在四年後，高度絕望組有 37% 罹患高血壓，中度絕望組中有 23% 罹患高血壓，輕度絕望組則有 17% 罹患高血壓。「絕望」定義為無用感，對未來及自己的目標持悲觀看法。【本研究以芬蘭 616 位中年無高血壓的健康男性作為研究之對象。】

另一個研究者 Everson 之研究則是針對負向情緒（例如絕望、憂鬱及生氣）對心臟病、高血壓及中風的影響。研究指出，高度憤怒情緒及以攻擊行為來發洩情緒二種因子，會增加高血壓及腦溢血的發生率，其間的關聯性可能與荷爾蒙或神經傳導物質相關，例如 Serotonin 及 Cortisol。

心血管疾病也會造成憂鬱症。16% 的心肌梗塞的患者，七天後會發生重度憂鬱症。心肌梗塞的患者若合併有憂鬱症，則 6 個月後的死亡率是無憂鬱症心肌梗塞患者的 3.5 倍。這些研究證明憂鬱症與心血管疾病之間的關聯性。

二、病理機轉的解釋

如何解釋疾病的病理機轉呢？原因可能是錯綜複雜且交互影響(圖一)。主要分為行為危險因子及生理危險因子，兩者又會互相影響。

在行為危險因子方面，主要有抽煙、喝酒及服藥順從性等；在生理因子方面則有血小板活性、HPA Axis Dysregulation、ANS Dysregulation、發炎反應及其他疾病(例如糖尿病、肥胖、高血壓)等。這些危險因子則以 Serotonin 的角色最受矚目。

中樞神經系統的傳導介質 Serotonin 可能扮演重要的角色。研究顯示，在貓的腦脊髓液之 Serotonin 增加三倍，心室纖維顫動的閾值顯著增加，心臟的症狀也顯著降低，Serotonin 的神經元似乎具有調節心臟症狀的功能。使用 SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) 治療恐慌症的患者，心律不整及心臟方面疾病的發生有減少的趨勢。血小板活性也是重要的一個因子，增加血小板的活性會增加憂鬱症的病情，Serotonin 可能扮演一個重要因素，SSRIs 也可以減少血小板的活性，降低心血管疾病的危險性。

三、藥物治療的選擇

精神疾病的藥物治療對於心肌梗塞的發生率及死亡率有顯著的下降，不穩定心絞痛的存活率有顯著改善。有多種藥物可以治療憂鬱症，但在選擇上必須注意藥物使用上的安全性。

抗憂鬱藥包括 SSRI 類、三環抗憂鬱藥、Serotonin 及 Noradrenaline 回收抑制劑。這些藥物通常在治療六星期後可以緩解 60~70% 的憂鬱症狀。在選擇上，三環抗憂鬱藥較易造成心臟節律障礙、姿態性低血壓及使得心臟衰竭惡化。一個研究顯示，使用三環抗憂鬱藥的患者，幾乎一半的病人因為副作用而停藥。

SSRI 是較好的選擇，它不單可以抗憂鬱也可以抗焦慮，老年人的耐受性及安全性較佳，在心臟方面的毒性及抗乙醯膽鹼的副作用也較少。在一個雙盲、隨機的研究，paroxetine 可以緩解缺血性心臟病病人的憂鬱及焦慮的症狀，患者也較無心血管副作用。SSRI 的耐受性雖然較佳，但須注意藥物交互作用，尤其是併用心血管的藥物。例如，Paroxetine 及 Fluoxetine 是 CYP2D6 抑制劑，可能會造成 Propranolol、Metoprolol、Flecainide 及 Encainide 等藥物的血中濃度偏高。Fluoxetine 及 Nefazodone 則是 CYP3A4 抑制劑，會使得 Simvastatin、Amlodipine、Nifedipine、Diltiazem 及 Amiodarone 等藥物的血中濃度偏高。Sertraline 及 Citalopram 較無酵素的抑制作用。Venlafaxine 屬於 Serotonin 及 Noradrenaline 的回收抑制劑，也可以使用在冠心病的患者，但在大劑量時(大於 300 mg/day)應注意血壓的升高，尤其是舒張壓。

四、SSRI 在心血管疾病患者的效果

直到近幾年才有大型的臨床研究證實抗憂鬱藥在心血管疾病患者併發精神疾病的療效。SSRI 對於心肌梗塞、缺血性心臟病或高血壓的重度憂鬱症狀具有治療的效果(表二)。**SADHART(Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial)**是一個隨機、雙盲、具有控制組的大型臨床實驗。從七個國家，40 個醫學中心的心臟科門診，評估 11546 個病人，篩選出 369 個具有重度憂鬱症，及 30 天內曾經發生心肌梗塞或不穩定心絞痛的的患者，隨機分配成兩組，一組以 Setraline (50-200 mg) 治療，一組投以安慰劑。24 週後，評估兩組的血壓、心跳、心律、ECG 的變化及左心室射出分率(LEVF)並無差異；但在嚴重心血管疾病的危險性(死亡、再住院率、心臟衰竭、中風、心絞痛)，Setraline 組顯然較低(表三)，顯示 Setraline 在心臟方面的安全性。在憂鬱症方面的治療效果，治療組則明顯優於安慰劑組。在 **ENRICH trial(The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients)** 也顯示抗憂鬱藥可以改善心肌梗塞患者的預後，在死亡率及再梗塞的發生率上和未服藥組比較也較低。SSRI 除了具有抗憂鬱的性質外，也有抗凝血的活性，這也說明憂鬱症與冠心病之間的關聯。二個大型的臨床試驗說明了抗憂鬱藥的臨床療效，但這兩個實驗的藥物是以 Setraline 為主，其他的 SSRI 或者其他類型抗憂鬱藥的療效則須大型的臨床研究進一步證實其有效性。

五、SSRI 在臨床上的比較

臨床上，SSRI 共有五種分別為 Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline, Fluvoxamine, 及 Citalopram。五種藥物的結構式不同，但作用機轉則相同，都是抑制突觸前神經細胞 serotonin 的再吸收，但不會抑制突觸前神經細胞 noradrenaline 的再吸收。

SSRI 的耐受性極佳，它沒有三環抗憂鬱藥所引起的抗膽鹼、抗組織胺、抗腎上腺素或抗多巴胺的作用。SSRI 不會引起心臟傳導障礙，就算是大劑量服用也不會導致死亡。主要的副作用有噁心、胃部不適、腹瀉、睡眠障礙、性功能障礙及體重增加，患者如果由小劑量開始，再慢慢增加劑量，就可以大大降低副作用的發生。停藥時也要慢慢地降低藥量，大約兩星期後才能完全停藥，否則容易造成戒斷現象。

空腹服用 SSRI 比較會造成消化系統的副作用，通常在服用一個星期後會消失，但有些病人服用 SSRI(尤其是 Sertraline)所引起的腹瀉，除非停藥否則不會消失。服用 SSRI 最常被抱怨的副作用是性功能障礙，包括性高潮能力障礙及性慾喪失，這類副作用的解決之道就是換藥，例如改用 Bupropion 或 Mirtazapine。

除了 Fluvoxamine 外，其他的 SSRIs 每天一次，於早上服用，若於晚上服用易造成失眠，但有少部分的患者易造成嗜睡，可改於睡前服用。Fluvoxamine 因有鎮靜的作用，可於睡前服用或是一天二次服用。

六、結論

憂鬱症與心血管疾病間的關係是顯而易見的。臨床上，醫師必須仔細觀察心血管疾病患者的精神行為變異，一旦發現患者罹患憂鬱症，應該儘速以藥物治療，未加處理的結果可能會惡化心血管疾病。憂鬱症、恐慌症以及廣泛性焦慮症以抗憂鬱藥治療是有效的。藥物的選擇除了考量藥物的效用外，也必須注意藥物的安全性。在心血管疾病的患者，SSRIs 是較安全的選擇，臨場上也證實 SSRIs 可以改善心肌梗塞患者的存活率，而三環抗憂鬱藥則應避免使用，因其可能使心血管疾病的症狀惡化。

認知行為治療是憂鬱症患者藥物治療上的另一個選擇，對於心血管疾病患者的精神症狀的改善也有其療效，但在 ENRICH trial 中卻顯示，在降低心肌梗塞後的死亡率沒有幫助，這與抗憂鬱藥的結果是不同的。

運動則是另一個被期待的治療方式，研究證實運動可以有效降低憂鬱的症狀。冠心病患者若合併出現憂鬱症，運動除了有效解除憂鬱症外對於死亡率也有降低的趨勢。

七、參考文獻

1. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA 2002;288:701-9.
2. Writing committee for the ENRICH investigators. Effects of treating depression and low social support on clinical events after myocardial infarction: The enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICH) randomized trial. JAMA 2003;289:3106-16.
3. Simon JC, Peter RJ, John P, David JN. Treatment of anxiety and depressive disorders in patients with cardiovascular disease. BMJ 2004;328:939-43.
4. Heather SL, James AB, Michael AB, Andrew S, Timothy S, Clive R, Mark FN. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. Psychosomatic Medicine 2004;66:305-15.

from Psychosomatic Medicine 2004;66:305-15.

【表一】憂鬱症與心血管疾病的流行病學研究

Author	N/# Events	Patients	Follow-up Time	Endpoint(s)	Adjusted Relative Risk
Carney et al (9)	52/22 cardiac	CAD	12 months	Cardiac event	RR = 2.2
Barefoot et al (32)	1250/N/A	CAD	0-19.4 yr	Cardiac and all-cause mortality	Cardiac mortality RR = 1.7; all-cause mortality RR = 1.8
Jiang et al (17)	374/61 deaths	CHF	12 months	All-cause mortality	OR = 2.23
Murberg et al (58)	119/22 cardiac deaths	CHF	2 yr	Cardiac mortality	HR = 1.9
Frasure-Smith et al (11)	222/12 deaths	MI	6 months	Cardiac mortality	DIS:HR = 4.29
Frasure-Smith et al (33)	222/21 deaths	MI	18 months	Cardiac mortality	DIS NS; BDI OR = 6.64
Frasure-Smith et al (34)	896/39 deaths	MI	1 yr	Cardiac mortality	Men OR = 3.05; Women OR = 3.29
Frasure-Smith et al (35)	896/155 deaths	MI	5 yr	Cardiac mortality	HR = 3.13-3.17
Lane et al (42)	288/25 deaths	MI	4 months	Cardiac or all-cause mortality	NS
Lane et al (43)	288/82 deaths	MI	1 yr	Cardiac or all-cause mortality	NS
Lane et al (44)	288/31 deaths	MI	1 yr	CHD events	NS
Ahern et al (36)	265/N/A	MI	Varying	Mortality; Cardiac arrest	RR = 1.38
Jenkinson et al (40)	1376/247 deaths	MI	3 yr	All-cause mortality	NS
Ladwig et al (41)	560/12 deaths; 17 arrhythmic	MI	6 months	Cardiac death; Arrhythmic event	NS
Welin et al (37)	275/167 deaths	MI	10 yr	Coronary mortality	RR = 3.16
Bush et al (38)	144/17 deaths	MI	4 months	Mortality	RR = 3.5
Horsten et al (39)	292/81 deaths	Acute CHD event (MI or Angina)	5 yr	Death or cardiac event	RR = 1.9
Lesperance et al (14)	430/16 deaths; 28	Unstable angina	1 yr	Cardiac death or MI	OR = 6.73
Connerney et al (15)	309/8 deaths; 42	CABG	1 yr	Cardiac event; mortality	Cardiac events, RR = 2.3; mortality NS; BDI NS
Baker et al (20)	158/6 deaths	CABG	Median = 24 months	Mortality	OR = 6.24
Saur et al (47)	416/N/A	CABG	1 yr	Mortality	NS
Blumenthal et al (50)	817/122 deaths	CABG	Mean = 5.2 yr	Mortality	Moderate-severe depression HR = 2.84; persistent depression HR = 2.33
Burg et al (49)	89/7 deaths	CABG	2 yr	Cardiovascular mortality	OR = 23.16

N/A = not available.

from BMJ 2004;328:939-43.

【表二】SSRIs 與心血管疾病之研究

Trial	Psychiatric morbidity	Cardiovascular morbidity	Drugs	No of patients	Cardiovascular adverse effects	Cardiovascular benefit	Psychiatric outcome
Glassman et al (SADHART) 2002 ¹⁴	Major depression*	Myocardial infarction or angina	Sertraline v placebo	369	No significant difference	Non-significant trend, suggesting sertraline protective against subsequent events	Sertraline superior to placebo for most depression outcomes
McFarlane et al 2001 ¹⁵	Major and minor depression by standard questionnaire	Myocardial infarction	Sertraline v placebo	27	Decreased heart rate variability with placebo	Increased heart rate variability with sertraline	Sertraline superior to placebo on depression scores
Strik et al 2000 ¹⁶	Major depression†	Myocardial infarction	Fluoxetine v placebo	54	No significant difference	Non-significant trend, suggesting fluoxetine reduced readmission to hospital for cardiac events	Fluoxetine superior to placebo for most depression outcomes
Roose et al 1998 ¹²	Major depression†	Ischaemic heart disease	Paroxetine v nortriptyline	81	Increased heart rate and decreased heart rate variability with nortriptyline. Significant excess of withdrawals in nortriptyline group due to adverse cardiovascular events (17% v 0%)	—	Paroxetine slightly but not significantly superior to nortriptyline in treatment of depression
Strik et al 1998 ¹⁷	Major depression*	Nil (n=13), myocardial infarction (n=5), and hypertension (n=2)	Fluoxetine v fluvoxamine	20	No significant difference	Ejection fraction improved by both drugs in patients with cardiovascular disease	Both drugs effective in treating depression
Fruehwald et al 2003 ¹⁸	Moderate to severe depression by standard questionnaire	Stroke	Fluoxetine v placebo	50	No cardiovascular effects reported	—	Improvement in depression scores at four weeks in both groups. Fluoxetine superior in open label follow up
Wiert et al 2000 ¹⁹	Major depression*	Stroke causing hemiplegia	Fluoxetine v placebo	31	No significant cardiovascular effects reported	—	Fluoxetine significantly more effective than placebo for depression
Robinson et al 2000 ²⁰	Major or minor depression*	Stroke	Fluoxetine v nortriptyline v placebo	56	Increase in heart rate significantly greater in nortriptyline group than placebo group	—	Nortriptyline significantly more effective than fluoxetine and placebo for depression and anxiety symptoms
Dam et al 1996 ²¹	Depression by standard questionnaire (severity not stated)	Stroke causing hemiplegia	Fluoxetine v maprotiline v placebo	52	No cardiovascular effects reported; fluoxetine group superior to maprotiline and placebo groups in functional indices	—	Fluoxetine and maprotiline associated with significant improvement in depression
Andersen et al 1994 ²²	Moderate to severe depression by standard questionnaire	Stroke	Citalopram v placebo	66	No serious cardiovascular side effects reported	—	Better outcome in citalopram group

* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition.

† Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition, revised.

【表三】罹患憂鬱症的心血管疾病患者的治療效果

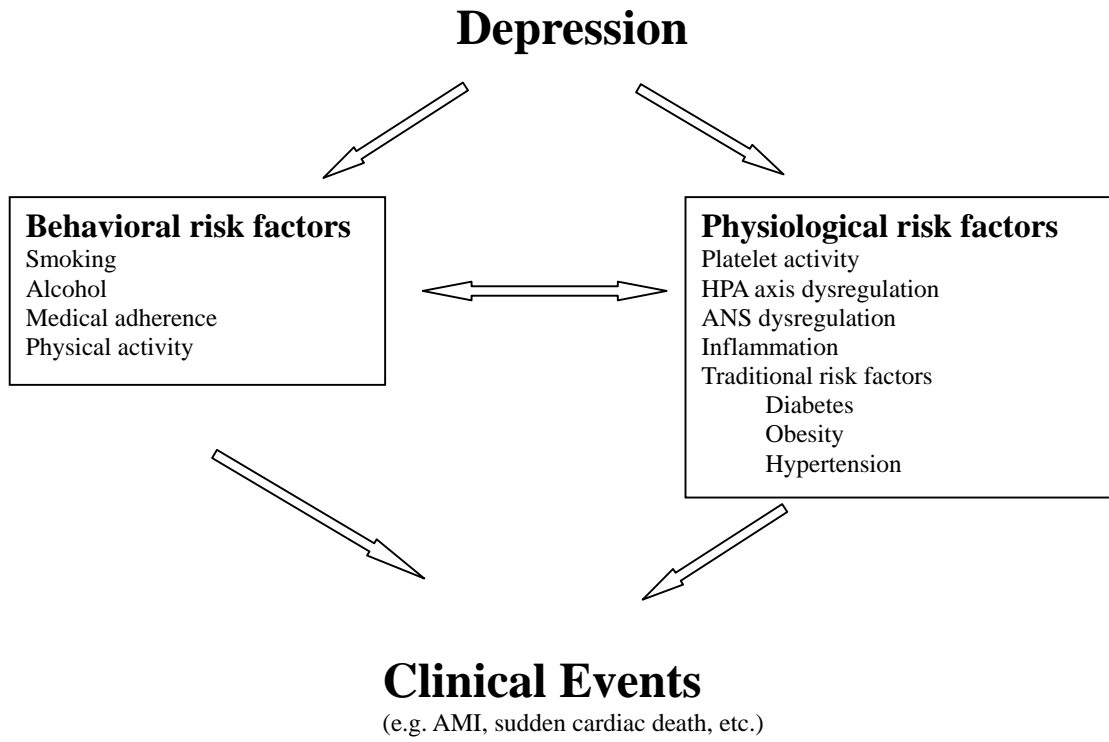
Trial	Psychiatric morbidity	Cardiovascular morbidity	Drugs	No of patients	Cardiovascular adverse effects	Cardiovascular benefit	Psychiatric outcome
Glassman et al (SADHART) 2002 ¹⁴	Major depression*	Myocardial infarction or angina	Sertraline v placebo	369	No significant difference	Non-significant trend, suggesting sertraline protective against subsequent events	Sertraline superior to placebo for most depression outcomes
McFarlane et al 2001 ¹⁵	Major and minor depression by standard questionnaire	Myocardial infarction	Sertraline v placebo	27	Decreased heart rate variability with placebo	Increased heart rate variability with sertraline	Sertraline superior to placebo on depression scores
Strik et al 2000 ¹⁶	Major depression†	Myocardial infarction	Fluoxetine v placebo	54	No significant difference	Non-significant trend, suggesting fluoxetine reduced readmission to hospital for cardiac events	Fluoxetine superior to placebo for most depression outcomes
Roose et al 1998 ¹²	Major depression†	Ischaemic heart disease	Paroxetine v nortriptyline	81	Increased heart rate and decreased heart rate variability with nortriptyline. Significant excess of withdrawals in nortriptyline group due to adverse cardiovascular events (17% v 0%)	—	Paroxetine slightly but not significantly superior to nortriptyline in treatment of depression
Strik et al 1998 ¹⁷	Major depression*	Nil (n=13), myocardial infarction (n=5), and hypertension (n=2)	Fluoxetine v fluvoxamine	20	No significant difference	Ejection fraction improved by both drugs in patients with cardiovascular disease	Both drugs effective in treating depression
Fruehwald et al 2003 ¹⁸	Moderate to severe depression by standard questionnaire	Stroke	Fluoxetine v placebo	50	No cardiovascular effects reported	—	Improvement in depression scores at four weeks in both groups. Fluoxetine superior in open label follow up
Wiert et al 2000 ¹⁹	Major depression*	Stroke causing hemiplegia	Fluoxetine v placebo	31	No significant cardiovascular effects reported	—	Fluoxetine significantly more effective than placebo for depression
Robinson et al 2000 ²⁰	Major or minor depression*	Stroke	Fluoxetine v nortriptyline v placebo	56	Increase in heart rate significantly greater in nortriptyline group than placebo group	—	Nortriptyline significantly more effective than fluoxetine and placebo for depression and anxiety symptoms
Dam et al 1996 ²¹	Depression by standard questionnaire (severity not stated)	Stroke causing hemiplegia	Fluoxetine v maprotiline v placebo	52	No cardiovascular effects reported; fluoxetine group superior to maprotiline and placebo groups in functional indices	—	Fluoxetine and maprotiline associated with significant improvement in depression
Andersen et al 1994 ²²	Moderate to severe depression by standard questionnaire	Stroke	Citalopram v placebo	66	No serious cardiovascular side effects reported	—	Better outcome in citalopram group

* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition.

† Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition, revised.

from Psychosomatic Medicine 2004;66:305-15.

【圖一】憂鬱症與心血管疾病的病理機轉



from *Psychosomatic*

Medicine 2004;66:305-15.

【圖一】憂鬱症與心血管疾病的病理機轉