



O. STCHEPINSKY, J.P. HUISMAN
Centre William Harvey, Le Haut Boscq,
SAINT-MARTIN D'AUBIGNY.

Approche d'un patient fumeur par son cardiologue

Le cardiologue doit s'approprier l'approche du fumeur en le questionnant sur son tabagisme, en l'informant au mieux de la gravité de sa consommation et en lui expliquant les modalités de sevrage et l'amélioration spectaculaire de son espérance de vie et de sa qualité de vie : la prescription de substituts nicotiques doit faire partie intégrante de son ordonnance de sortie.

Pour le patient cardiaque fumeur, le cardiologue est le médecin le plus crédible pour assurer son sevrage tabagique et il faut encourager cette prise en charge par le cardiologue lui-même. Néanmoins la prise en charge du tabagisme chez le coronarien n'est pas simple après l'épisode aigu.

La dépendance physique doit être évaluée au plus près et les particularités psychologiques du fumeur cardiaque (faible stade de maturation, déni, réaction anxieuse ou anxio-dépressive) doivent être analysées et prises en charge au mieux pour favoriser la qualité du sevrage mais surtout sa pérennité.

L'étude multicentrique internationale INTERHEART publiée en 2004 avait pour but d'évaluer, sur les cinq continents, l'importance des facteurs de risque conventionnels et émergents et de préciser si l'impact de ces facteurs variait selon les zones géographiques [1]. Neuf facteurs de risque modifiables ont été identifiés corrélés aux risques d'IDM et rendant compte de plus de 90 % des IDM quels que soient les régions de la planète, le sexe et le groupe ethnique.

Parmi les six facteurs de risque les plus fortement associés au risque d'IDM, le tabagisme s'est situé quasiment à égalité avec le rapport Apo B/Apo A1. Le risque d'IDM est apparu strictement proportionnel au nombre de cigarettes fumées avec une relation linéaire sans effet de seuil. Ainsi, par exemple, les fumeurs à 40 cigarettes par jour avaient un risque d'IDM 9,16 fois plus élevé que les non-fumeurs (IC 99 % : 6,18 à 13,58). Le fumeur adoptant fréquemment un mode de vie aggravant avec une faible consommation de fruits et de légumes et une activité physique insuffisante se retrouvait avec 80 % de plus de probabilités d'avoir un IDM par rapport aux non-fumeurs avec donc un effet potentialisateur de son risque tabac.

■ MALHEUREUSEMENT, LE TEMPS PASSE ET LES MAUVAISES HABITUDES DEMEURENT

En effet, EUROASPIRE II [2] montre après un syndrome coronarien aigu et/ou une revascularisation coronaire par pontage ou angioplastie la persistance d'un tabagisme chez 21 % des patients (inclusions 1999-2000) à 18 mois de suivi, taux même supérieur à celui de l'étude précédente EUROASPIRE I (inclusion 1995-1996). Les Français se situent dans le palmarès au-dessus de la moyenne européenne avec 24 % de patients fumeurs !!! Seulement 48 % des 2244 fumeurs à l'inclusion ont arrêté de fumer 18 mois plus tard malgré une information orale sur la nécessité du sevrage dans 99 % des cas et une information écrite pour 26 % d'entre eux.

Le constat est donc amer et la situation très préoccupante : nous ne savons pas prendre en charge efficacement nos patients cardiaques fumeurs alors que nous savons depuis longtemps que le tabagisme est pour eux le facteur primordial de récurrence et de décès.

■ ATTITUDE MINIMALE DU CARDIOLOGUE FACE AU TABAGISME DE SON PATIENT

Le tabagisme doit devenir une priorité pour le cardiologue comme cela est déjà le cas depuis de nombreuses années pour le pneumologue. Le cardiologue pourrait ainsi devenir un des piliers de la prise en charge du tabagisme de ses patients, en collaboration si besoin avec le tabacologue et le médecin généraliste.

Le travail du tabacologue est grandement facilité par l'approche initiale du patient cardiaque fumeur par son cardiologue :

- Le cardiologue, en montrant au patient que la prise en charge globale de son tabagisme est aussi importante que l'ensemble de son traitement à visée cardiaque, devient l'initiateur du changement et pèse d'un poids considérable sur le devenir de l'intoxication.
- L'information délivrée au patient par le cardiologue sur l'extrême gravité de la poursuite de son tabagisme sera déterminante, appuyée du conseil minimal : deux questions au minimum doivent être posées : *Est-ce que vous fumez ? Est-ce que vous voulez arrêter ?* Puis viendront des propositions de prise en charge qui dépendront des compétences du cardiologue en tabacologie et des possibilités locales (Centre de tabacologie, médecins généralistes sensibilisés au sevrage tabagique...) avec la remise d'un document d'information. Le conseil minimal est déjà efficace en médecine générale puisqu'il permet des arrêts spontanés de 2 à 5 % des patients.
- Le patient doit être systématiquement informé par le cardiologue lui-même de l'innocuité des substituts nicotiniques même s'il ne prend pas en charge le sevrage, car il facilitera l'approche thérapeutique des autres acteurs de santé.
- Le risque fréquent de réaction anxiodépressive lors du sevrage tabagique après infarctus du myocarde et après toute pathologie coronarienne sera expliqué pour permettre de sensibiliser le patient et son entourage familial, et donc de favoriser l'acceptation ultérieure d'un antidépresseur.

■ LES PARTICULARITES DU CARDIAQUE FUMEUR

Le patient cardiaque fumeur a des particularités psychologiques différentes des autres fumeurs qu'il est nécessaire d'identifier et de prendre en charge : le déni fréquent touche 50 % des patients en USIC, le risque anxiodépressif élevé après l'accident coronarien et la décision d'un sevrage à un

stade de maturation souvent inopérant sont les principaux facteurs expliquant les échecs du sevrage.

1. – Est-ce le bon moment pour arrêter ?

L'histoire du fumeur, c'est d'abord un fumeur heureux, parfaitement en accord avec son tabagisme. Raw et Prochaska le désignent sous le nom de fumeur "consonant". Puis la dissonance s'installe et le fumeur devient indécis, plus réceptif à l'information et aux événements extérieurs avec un sentiment de culpabilité : "Le ver est dans le fruit". Progressivement, le fumeur passe au stade de préparation avant le passage à l'acte. Prochaska a proposé un schéma en spirale éclairant bien ce cycle de maturation (*fig. 1*)

Mais notre patient cardiaque n'a pas suivi le plus souvent ce parcours d'une maturation progressive. Il se retrouve projeté le plus souvent à devoir interrompre son tabagisme en pleine phase de consonance, c'est-à-dire du fumeur heureux "hédoniste" : il a "grillé" les étapes pour arriver de façon brutale à l'arrêt complet "obligé".

Le fumeur n'a donc pas décidé par lui-même d'arrêter, mais ce sont les circonstances qui ont décidé pour lui, d'où la difficulté

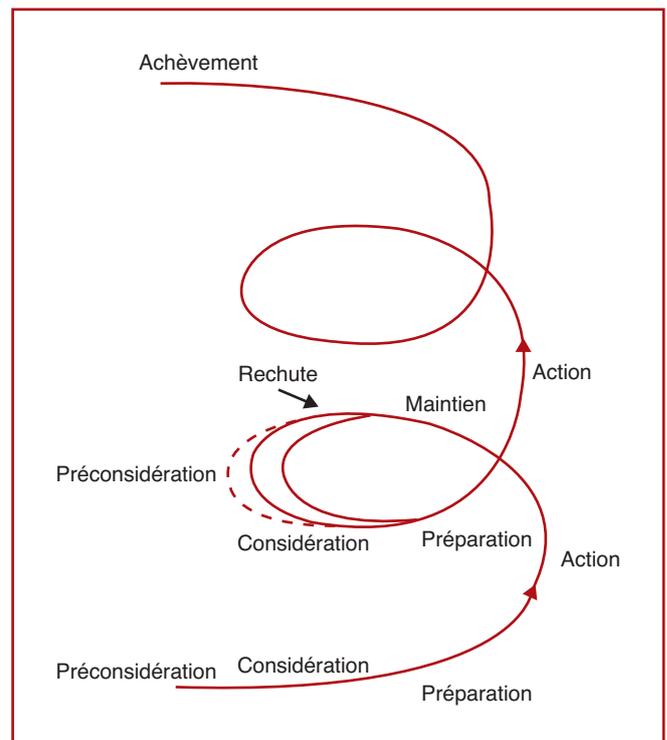


Fig. 1 : Modèle en spirale des différentes étapes de changement de comportement au cours d'une dépendance.

d'intégrer ce changement et de se l'approprier. Le travail avec le tabacologue en individuel et en groupe avec d'autres patients cardiaques ex-fumeurs récents est alors déterminant.

2. – Le déni est plus fréquent si l'accident aigu est de faible gravité immédiate

Ce déni est évolutif avec initialement un déni de la maladie, puis une négation de l'affect liée à la maladie reconnue, et enfin un déni de l'effet des conséquences secondaires de la maladie [3].

La prise en charge du tabagisme est difficile chez le coronarien en déni qui refuse d'admettre sa pathologie et donc refuse de remettre en cause son mode de vie [4].

Pour développer cette prise de conscience, il est nécessaire initialement de respecter le déni en phase aiguë qui constitue un mode de protection contre une anxiété insupportable. Puis, secondairement, des entretiens répétés permettront de lever progressivement ce déni en essayant de faire prendre conscience au patient de la réalité de sa maladie et de ses conséquences, mais aussi du rôle actif qu'il peut développer pour contrôler l'évolution et s'adapter au mieux aux conséquences : "Vous avez les cartes en mains et nous vous aidons à bien les utiliser".

La réadaptation cardiaque est le lieu idéal pour effectuer ce cheminement qui est indispensable à une bonne prise en charge du sevrage tabagique. En effet, le déni à long terme a des effets négatifs dans la maladie coronarienne avec une augmentation de la morbi-mortalité en raison de l'incapacité du patient à modifier ses attitudes et ses comportements [3, 5].

3. – Le risque anxiodépressif

A l'inverse, si le déni de la maladie est faible, le risque anxiodépressif est beaucoup plus élevé car la gravité de l'accident aigu ne peut être méconnu et la réalité de la maladie est alors insupportable.

Le patient doit trouver ainsi son équilibre entre le confort affectif lié au déni mais interdisant de reconnaître la maladie et l'adaptation à la réalité de la maladie. Cette acceptation de la réalité de la maladie favorisée par une baisse du déni est anxiogène avec un risque de réaction dépressive, mais va lui permettre d'adopter des attitudes et des comportements appropriés.

- ▶ Le fumeur à 40 cigarettes par jour a un risque d'IDM 9,16 fois plus élevé que le non-fumeur.
- ▶ En 2000, 52 % des patients fumeurs ont repris le tabac 18 mois après le syndrome coronarien aigu.
- ▶ Pour le patient cardiaque fumeur, le cardiologue est le médecin le plus crédible pour encourager le sevrage tabagique et le prendre en charge.
- ▶ Le déni touche 50 % des coronariens en USIC. Le déni de la maladie et de ses conséquences secondaires augmente à terme la mortalité par impossibilité de modifier ses attitudes et comportements de santé.
- ▶ L'attitude du cardiologue peut être déterminante.
- ▶ Le coronarien en sevrage tabagique est un patient à haut risque de décompensation anxiodépressive : un dépistage du risque anxiodépressif est indispensable.
- ▶ La classe des IRS apporte le meilleur bénéfice sur l'état thyroïdienne et les paramètres cardiovasculaires.
- ▶ Le traitement substitutif nicotinique doit faire partie intégrante de l'ordonnance de sortie du coronarien fumeur après l'épisode aigu. L'innocuité totale des substituts nicotiniques est confirmée par l'AFFSAPS depuis mai 2003.
- ▶ D'autres traitements seront à envisager (bupropion, varéclique).

La dépression est un facteur de risque coronarien chez des sujets indemnes de pathologie cardiaque avec 33 à 50 % d'état dépressif précédant un infarctus du myocarde inaugural mortel. Chez le patient coronarien, la réaction dépressive est 2 fois plus fréquente que dans la population générale avec près de 30 à 40 % de dépression après IDM (cumulant dépression pré- et post-IDM).

A 18 mois d'un IDM, la dépression est un facteur de risque indépendant de mortalité avec une augmentation de la mortalité par 6. Un score supérieur à 10 au test de Beck augmente très significativement le risque de mortalité à 18 mois ($p = 0,002$) avec une augmentation des troubles de l'excitabilité ventriculaire ($p < 0,001$) [6].

C'est dire l'importance de dépister cette réaction anxiodépressive et surtout de la prévenir lors du sevrage tabagique. En effet, le patient coronarien en sevrage tabagique est un patient à haut risque de décompensation anxiodépressive : il cumule le risque anxiodépressif préexistant et secondaire à l'accident aigu et le profil à risque du fumeur qui présente dans 70 % des cas une anxiété et dans 34 % des cas une humeur dépressive, voire une dépression sévère.

Les états dépressifs majeurs sont fréquents chez les fumeurs sur la durée de vie du patient avec 6,6 % vs 2,9 % pour les non-fumeurs. La présence d'antécédents dépressifs chez le fumeur diminue les chances de succès de son sevrage à 14 % vs 31 % en l'absence d'antécédent dépressif. Plusieurs études ont montré la responsabilité de l'anxiété, de l'humeur dépressive avec forte somatisation dans l'échec du sevrage du coronarien.

Il nous faut donc dépister les patients à risque: la présence d'antécédents dépressifs, le sevrage tabagique (en particulier chez des fumeurs à forte dépendance nicotinique), le célibat, l'angor persistant, le soutien social faible, le niveau faible d'éducation et l'inactivité (chômage ou retraite récente) sont des facteurs qui augmentent le risque de dépression dans les suites d'un accident coronarien. L'utilisation d'auto-questionnaire tel que le test HAD (Hospital Anxiety Depression) et le test de Beck-Pichot aide au diagnostic d'humeur dépressive. La présence d'antécédents dépressifs ou des scores pathologiques ≥ 10 en anxiété-dépression au HAD nécessite la mise en route préventive d'un traitement antidépresseur en privilégiant les IRS (fluoxétine, paroxétine) qui ont montré une augmentation de l'abstinence tabagique en association aux substituts nicotiniques [7, 8]. Si les scores sont limites hauts au test HAD ou au Beck-Pichot sans être pathologiques mais avec présence d'une dépendance psychologique élevée avec recherche d'effet anti-stress ou antidépresseur de la cigarette, il semble licite de démarrer un antidépresseur en raison du syndrome coronarien aigu récent.

Il faut à tout prix éviter cette réaction anxiodépressive qui est responsable d'une hyperagrégabilité plaquettaire, d'une augmentation de l'expression des marqueurs de l'inflammation (augmentation de la CRP et de l'interleukine 6) [9], d'une dysfonction endothéliale et d'une hypertonie sympathique responsable particulièrement des troubles de l'excitabilité ventriculaire: l'atteinte du système nerveux autonome chez le dépressif est responsable d'une altération de la variabilité sinusale.

La supériorité de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine parmi les antidépresseurs a été démontrée chez le coronarien. Une baisse de l'hyperagrégation plaquettaire jusqu'à la normalisation de l'agrégation a été retrouvée pour la sertraline et la paroxétine à 20 mg/j avec diminution du facteur 4 plaquettaire et de la β -thromboglobuline, ainsi qu'une baisse des paramètres de l'inflammation [10].

Malgré l'efficacité des IRS sur l'humeur dépressive et l'amélioration de certains paramètres de l'agrégation et de l'inflammation, il semble que les patients cardiaques dépressifs "ne normalisent pas" leur espérance de vie par rapport aux non

dépressifs, avec persistance d'une dysfonction endothéliale et d'une altération durable de la variabilité sinusale [11, 12].

L'utilisation des substituts nicotiniques apporte une aide médicamenteuse complémentaire pour éviter cette réaction dépressive par un possible effet antidépresseur propre et par diminution ou suppression du syndrome de sevrage physique.

■ LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF NICOTINIQUE

1. – Le traitement substitutif nicotinique est indispensable à l'ordonnance du coronarien fumeur et doit s'imposer à tous les cardiologues

Depuis mai 2003, l'AFSSAPS a supprimé les contre-indications et précautions d'emploi pour l'utilisation des substituts nicotiniques chez les patients cardiaques quel que soit le délai par rapport à l'accident aigu. Cette confiance dans l'innocuité des substituts nicotiniques a été obtenue grâce à de nombreuses études chez le coronarien, prouvant leur efficacité sur le sevrage tabagique tout en améliorant les paramètres cardiovasculaires.

Nous retiendrons ici l'étude de Mahmarian [13] publiée en 1997 qui analyse chez 40 coronariens stables fumeurs de plus de 20 cigarettes la réduction du territoire ischémique myocardique au thallium sous patch de nicotine. Ces patients présentaient tous une ischémie myocardique avec plus de 5 % de défaut réversible au thallium en excluant l'angor instable et les revascularisations par angioplastie et pontage aorto-coronaire de moins de 3 mois. 3 thalliums effort 201 avec tomographie par émission de photons étaient effectués par patient avec analyse de la taille du défaut. Le thallium était effectué en cours de tabagisme, puis sous patchs à 14 mg et à 21 mg. L'abstinence était contrôlée par le taux de CO, la nicotininémie et la cotéinurie avant chaque épreuve d'effort démaquillée avec isotopes (*tableau I*).

Ainsi, les patchs de nicotine, en dépit d'une nicotininémie et d'une cotéinurie plus élevée, n'entraînent pas de modification hémodynamique, d'où l'absence d'effet ischémique même si le sevrage est incomplet. La taille du défaut diminue sous patch malgré un effort plus prolongé et un taux de nicotininémie plus élevé. C'est bien le taux de CO qui est corrélé à l'étendue du territoire ischémique: plus le taux de CO baisse sous patch, plus la taille du défaut réversible au thallium diminue, même si l'abstinence tabagique n'est pas obtenue.

La réponse vasomotrice coronaire sous gomme nicotinique à 4 mg a été étudiée par Nitenberg [14] durant une stimulation

	Etat basal (n : 36)	Patch 14 mg (n : 36)	Patch 21 mg (n : 34)	p value
Taille du défaut (%)	17,5 ± 10,6	12,6 ± 10,1	11,8 ± 9,9	< 0,001
Délai du ST- > une minute (sec)	352 ± 132	436 ± 121	417 ± 133	< 0,01
Durée EE (sec)	452 ± 123	472 ± 116	493 ± 108	< 0,05
CO ppm	23,3 ± 10,5	13,8 ± 9,6	12,4 ± 6,8	< 0,001
Nicotine (ng/mL)	15,8 ± 8,3	24,2 ± 12	30,4 ± 10,8	< 0,001
Cotininurie (ng/mL)	290 ± 137	338 ± 186	422 ± 224	< 0,002
Cig/j	31 ± 11	11 ± 10	8 ± 7	< 0,001

Tableau I : Résultats de l'épreuve d'effort avec thallium.

sympathique chez des coronariens. 17 coronariens stables sans IDM ni IC, avec une sténose coronaire à 50 % et en sevrage tabagique depuis plus d'un an (dosage du CO) en démaquillé depuis 7 jours, ont été soumis à une stimulation sympathique par le test au froid en cours de coronarographie avec et sans gomme à la nicotine 4 mg, pris 30 minutes avant le test, c'est-à-dire au pic plasmatique de nicotininémie (gomme nicotinique vs placebo).

La PAS, la PAD et la fréquence cardiaque ont augmenté lors du test au froid sans différence significative entre gomme nicotinique et placebo. Le diamètre de segment coronaire sténosé ou normal ne s'est pas modifié sous gomme à la nicotine. Le diamètre des artères coronaires s'est réduit lors du test au froid sans différence significative entre gomme nicotinique et placebo.

Les substituts oraux à forte dose de 4 mg chez des patients pourtant sevrés de nicotine depuis un an et lors du pic plasmatique n'entraînent pas de trouble de la vasomotricité coronaire à l'état basal ni après stimulation sympathique. Le double produit (Fc × PA) n'augmente pas sous nicotine per os, bon reflet de l'absence d'augmentation de la demande myocardique en oxygène.

Enfin, les effets ischémiques du CO ont été démontrés dans de nombreuses études dont l'étude d'Allred [15]. 63 coronariens non-fumeurs (IDM, angor et/ou lésion coronaire > 70 % ou thallium+) depuis 3 mois ont effectué une EE en air ambiant à t0, puis avec un air ambiant contenant du CO à la concentration de 117 ppm à t1 et à 253 ppm à t2 (taux respectifs d'HbCO de 0,6 % à t0, de 2 % à t1 et de 3,9 % à t2) (tableau II).

Même à un taux faible d'HbCO, l'apport en oxygène au myocarde diminue, avec une ischémie plus précoce et plus sévère pour un double produit pourtant plus faible. Les taux d'HbCO > 4 % sont souvent retrouvés chez nos fumeurs de plus de 20 cigarettes, avec des chiffres s'élevant parfois jusqu'à 9 % pour les gros consommateurs de 40 cigarettes ou plus.

2. – La prescription de substituts nicotiques par le cardiologue est hautement symbolique de la place donnée au sevrage tabagique dans la prise en charge globale du coronarien

Si nous déléguons cette prescription à d'autres confrères ou aux professionnels paramédicaux, nous donnons au patient un signal fort que le tabagisme pour nous n'est qu'un problème de deuxième rang.

	T0 à T1	p value	T0 à T2	p value
Durée TE (sec)	700 → 673 ↘ 1,7 %	0,29	693 → 640 ↘ 6,2 %	< 0,0001
Délai ST- (sec)	574 → 558 ↘ 5,1 %	0,02	563 → 510 ↘ 12,1 %	< 0,0001
ST- max (%)	11,4 ± 3,5 ↗ 11 %	0,002	17,2 ± 4,1 ↗ 17 %	< 0,0001
Délai angor (sec)	525 → 482 ↘ 4,2 %	0,02	515 → 465 ↘ 7,1 %	< 0,004

Tableau II : Effets ischémiques du CO.

La substitution nicotinique doit être prescrite à la bonne posologie, adaptée au score de Fagerström, au nombre de cigarettes et éventuellement au taux de CO. La prescription associera parfois plusieurs patchs et le plus souvent patchs et substituts nicotiniques oraux.

L'adaptation est effectuée de façon rapprochée pour obtenir la dose optimale réduisant au maximum les signes dysphoriques du sevrage.

■ AUTRES THERAPEUTIQUES DE LA DEPENDANCE PHYSIQUE

Le bupropion (Zyban) peut constituer une alternative aux substituts nicotiniques après stabilisation de la pathologie cardiaque, c'est-à-dire à plus de 3 mois de l'accident aigu ou de la revascularisation. Après respect scrupuleux des contre-indications et des précautions d'emploi, le suivi doit être rigoureux pour la durée des 7 à 9 semaines du traitement.

Une nouvelle molécule, la varénicline (Champix) élargit l'arsenal thérapeutique du sevrage tabagique sans contre-indication chez le patient cardiaque.

■ CONCLUSION

Le tabagisme doit être une priorité absolue pour le cardiologue et la prescription de substituts nicotiniques doit faire partie intégrante de son ordonnance de sortie chez le coronarien. Le cardiologue doit s'approprier cette approche du fumeur en le questionnant sur son tabagisme, en l'informant au mieux de la gravité de sa consommation et en lui expliquant les modalités de sevrage et l'amélioration spectaculaire de son espérance de vie et de sa qualité de vie.

Pour le patient cardiaque fumeur, le cardiologue est le médecin le plus crédible pour assurer son sevrage tabagique et il faut encourager cette prise en charge par le cardiologue lui-même.

Néanmoins, la prise en charge du tabagisme chez le coronarien n'est pas forcément toujours aussi simple que l'on croirait, surtout après l'épisode aigu. La dépendance physique doit être évaluée au plus près et les particularités psychologiques du fumeur cardiaque (faible stade de maturation, déni, réaction anxieuse ou anxiodépressive) doivent être analysées au mieux pour favoriser la qualité du sevrage, mais surtout sa pérennité.

Une prise en charge globale par une équipe pluridisciplinaire en réadaptation cardiaque sera la meilleure option possible offerte au patient.

La prescription de substituts nicotiniques et de psychotropes à doses adaptées, la diététique méditerranéenne, le programme d'activité physique d'endurance, la relaxation, les thérapies comportementales et cognitives et le soutien social assureront ce confort de sevrage et sa réussite à distance.

En effet, le patient en réadaptation cardiaque se trouve engagé dans une modification profonde de son mode de vie. ■

Bibliographie

1. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, DANS T, AVEZUM A, LANAS F, MC QUEEN M, BUDAJ A, PAIS P, VARIGOS J, LISHENG L. For the Interheart investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart study): case-control. *Lancet*, 2004; 364: 937-52.
2. SCHOLTE OP REIMER W, DE SWART E, DE BACQUER D *et al*. Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease. *Eur Heart J*, 2006; 27: 35-41.
3. SIROIS F. Le déni dans la maladie coronarienne. *Can Med Assoc J*, 1992; 147: 315-21.
4. STENSTROM U, NILSSON AK, STRIDH C, NIJM J, NYRINDER I, JONSSON A, KARLSSON JE, JONASSON L. Denial in patients with a first-time myocardial infarction: relations to pre-hospital delay and attendance to a cardiac rehabilitation programme. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005; 12: 568-71.
5. KETTERER MW, HUFFMAN J, LUMLEY MA, WASSEF S, GRAY L, KENYON L, KRAFT P, BRYMER J, RHOADS K, LOVALLO WR, GOLDBERG AD. Five-year follow up for adverse outcomes in males with at least minimally positive angiograms: importance of "denial" in assessing psychosocial risk factors. *J Psychosom Res*, 1998; 44: 241-50.
6. FRASURE-SMITH N, LESPERANCE F, TALAJIC M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 1995; 91: 999-1005.
7. BORRELLI B, SPRING B, NIAURA R, KRISTELLER J, OCKENE JK, KEUTHEN NJ. Weight suppression and weight rebound in ex-smokers treated with fluoxetine. *J Consult Clin Psychol*, 1999; 67: 124-31.
8. KILLEN JD, FORTMANN SP, SCHATZBERG AF, HAYWARD C, SUSSMAN L, ROTHMAN M, STRAUSBERG L, VARADY A. Nicotine patch and paroxetine for smoking cessation. *J Consult Clin Psychol*, 2000; 68: 883-9.
9. MILLER GE, STETLER CA, CARNEY RM, FREEDLAND KE, BANKS WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 1279-83.
10. MUSSELMAN DL, MARZEC UM, MANATUNGA A, PENNA S, REEMSNYDER A, KNIGHT BT, BARON A, HANSON SR, NEMEROFF CB. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, 2000; 57: 875-82.
11. MEIER CR, SCHLIENGER RG, JICK H. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol*, 2001; 52: 179-84.
12. NEMEROFF CB, MUSSELMAN DL, EVANS DL. Depression and cardiac disease. *Depress Anxiety*, 1998; 8 Suppl. 1: 71-9.
13. MAHMARIAN JJ, MOYE LA, NASSER GA, NAGUEH SF, BLOOM MF, BENOWITZ NL, VERANI MS, BYRD WG, PRATT CM. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 125-30.
14. NITENBERG A, ANTONY I. Effects of nicotine gum on coronary vasomotor responses during sympathetic stimulation in patients with coronary artery stenosis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999; 34: 694-9.
15. ALLRED EN, BLEECKER ER, CHAITMAN BR, DAHMS TE, GOTTLIEB SO, HACKNEY JD, PAGANO M, SELVESTER RH, WALDEN SM, WARREN J. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1989; 321: 1426-32.