



## Wpływ depresji i leczenia przeciwdepresyjnego na rozwój i przebieg choroby niedokrwiennej serca

*The influence of depression and antidepressive treatment on the development and course of ischemic heart disease*

GRZEGORZ NAWARSKI<sup>1</sup>, TOMASZ PAWEŁCZYK<sup>2</sup>, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA<sup>2</sup>

- Z: 1. Poradni Kardiologicznych SPZOZ w Poddębicach i Centrum Medycznego „Bazarowa” w Łodzi  
2. Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### STRESZCZENIE

**Cel.** Celem pracy było dokonanie przeglądu: (1) badań oceniających wpływ depresji na rozwój i przebieg choroby niedokrwiennej serca – ChNS, (2) prawdopodobnych mechanizmów patofizjologicznych łączących ChNS i depresję oraz (3) najnowszych badań wpływu leczenia przeciwdepresyjnego na przebieg ChNS i współistniejącą depresję, m.in.: SADHART, CREATE, ENRICHED, CAST, CASH, MIND-IT.

**Poglądy.** Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne retrospektywne, prospektywne oraz metaanalizy jednoznacznie wykazują ścisłą korelację pomiędzy występowaniem depresji a ryzykiem rozwoju ChNS u osób dotychczas na nią niechorujących oraz pomiędzy występowaniem i nasileniem objawów depresyjnych a nasileniem objawów wieńcowych u osób z rozpoznaną ChNS. Istnieje wiele danych na temat prawdopodobnych patomechanizmów łączących depresję i ChNS, z których najważniejsze to: nadreaktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza z towarzyszącą aktywacją układu katecholaminergicznego, zaburzenia funkcji płytek krwi z aktywacją układu krzepnięcia, patologiczny wzrost aktywności układu immunologicznego o charakterze zapalnym, dysfunkcja śródbłonna naczyniowego oraz zwiększenie stężeń homocysteiny. Wyniki najnowszych badań dotyczących oceny wpływu odpowiedniego leczenia farmakologicznego a także psychoterapeutycznego depresji wskazują, że działania te istotnie poprawiają przebieg i rokowanie w ChNS, poprzez m.in. zmniejszenie ryzyka zawałów i zgonów, a najbezpieczniejszymi lekami są niektóre leki z grupy SSRI.

**Wnioski.** (1) Depresja zwiększa ryzyko rozwoju ChNS, często współwystępuje z ChNS i znacząco wpływa na jej przebieg i rokowanie, stąd potrzeba jej wczesnego wykrywania i skutecznego leczenia. (2) Zastosowanie odpowiedniego leczenia farmakologicznego i psychoterapeutycznego poprawia przebieg i rokowanie w ChNS.

### SUMMARY

**Objectives.** To review the research literature concerning: (1) the effect of depression on the development and course of ischemic heart disease (IHD), (2) probable pathophysiological mechanisms underlying the association between IHD and depression, and (3) most recent studies on the impact of antidepressants on the course of IHD and comorbid depression (including SADHART, CREATE, ENRICHED, CAST, CASH, MIND-IT).

**Review.** The hitherto conducted retrospective and prospective clinical studies, as well as meta-analyses clearly indicate a high correlation between the presence of depression and the risk for developing IHD in currently healthy persons, and between the incidence and severity of depressive symptoms on one hand and coronary symptoms severity in persons diagnosed with IHD, on the other hand. Among numerous data suggesting probable mechanisms of the association between depression and IHD, the following seem to be most important: hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis with the associated catecholaminergic system activation, platelet dysfunction with the coagulation system activation, the immune system pathological hyperactivity of an inflammatory character, vascular endothelium dysfunction, and increased homocysteine concentrations. The most recent evaluative studies show that appropriate pharmacotherapy and psychotherapy of depression significantly improve the course and prognosis of IHD, among others, by reducing the risk of heart stroke and death. The SSRI medications turned out to be the safest.

**Conclusions.** (1) Depression increases the risk for IHD development, is frequently comorbid with IHD, and has a significant effect on its course and prognosis – thus, there is a need for early diagnosis and effective treatment of depression. (2) Appropriate pharmacological treatment and psychotherapy may improve the course of IHD and its prognosis.

**Słowa kluczowe:** depresja / choroba niedokrwiennej serca / leczenie przeciwdepresyjne

**Key words:** depression / ischemic heart disease / antidepressive treatment

### WPLYW ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH NA WYSTĄPIENIE CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA

Choroba niedokrwiennej serca (ChNS) jest jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych. Ryzyko zachorowania oraz ryzyko zgonu związane z wiekiem w przebiegu ChNS jest mniejsze u kobiet niż u mężczyzn, jednak kobiety

żyją średnio dłużej, więc bezwzględna liczba zachorowań i zgonów w przebiegu ChNS jest podobna u obydwu płci. U kobiet obserwujemy wyraźny wzrost zachorowań po 50 r.ż. w związku z obniżeniem stężeń estrogenów w menopauzie. Umieralność mężczyzn z powodu ChNS zmniejsza się, natomiast zwiększa się u kobiet. Polska należy do krajów o największym ryzyku zachorowalności i śmiertelności z powodu ChNS [1].

Liczne badania kliniczne retrospektywne, prospektywne jak i metaanalizy jednoznacznie wykazują ścisłą korelację pomiędzy występowaniem depresji a rozwojem ChNS u osób dotychczas na nią niechorujących oraz pomiędzy występowaniem objawów depresyjnych a nasileniem objawów wieńcowych u osób z już rozpoznaną ChNS [2–20]. Z drugiej strony w badaniu opublikowanym w 2000 r. przez Lane i wsp. stwierdzono, że choć objawy depresyjne i lękowe występowały częste i przez długi okres u osób po zawale serca, to nie były jednak predyktorami śmiertelności [21].

Najlepiej poznane mechanizmy patofizjologiczne łączące depresję i ChNS to nadreaktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (OPPN) z towarzyszącą jej aktywacją układu katecholaminergicznego oraz zaburzenia funkcji płytek krwi z aktywacją układu krzepnięcia, a także czasem obserwowany patologiczny wzrost aktywacji układu immunologicznego o charakterze „zapalnym”, dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, zwiększenie poziomu homocysteiny, częstsze współistnienie innych czynników ryzyka ChNS [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20–34].

Występują znaczne podobieństwa pomiędzy zaburzeniem depresyjnym a stresem przewlekłym. Dochodzi w nich do przewlekłej aktywacji OPPN. W wyniku tego w podwzgórzu uwalniana jest w nadmiarze kortykoliberyna (CRH), która działając na przedni płat przysadki powoduje wzrost syntezy i uwalniania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), który z kolei pobudza korę nadnerczy do syntezy i uwalniania kortyzolu, rdzeń nadnerczy do produkcji i wydzielania katecholamin, a działając na neurony noradrenergiczne w mózgu doprowadza do wzrostu aktywności tego układu. Konsekwencjami podwyższonego poziomu kortyzolu w organizmie są: wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów, wzrost ciśnienia tętniczego krwi oraz uszkodzenie śródbłonna naczyniowego. Czynniki te prowadzą do przyspieszenia procesów miażdżycowych. Potwierdzeniem nadreaktywności OPPN jest stwierdzenie u większości chorych na depresję: podwyższonego poziomu kortyzolu we krwi, CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym, brak obniżenia poziomu kortyzolu po podaniu deksametazonu oraz zmniejszenie wzrostu poziomu ACTH po podaniu egzogennej CRH [11, 23, 25]. Istotne jest również obserwowane u chorych na depresję podwyższone stężenie katecholamin, powodujące skurcz naczyń krwionośnych, w tym tętnic wieńcowych, przyspieszenie czynności serca oraz podwyższenie wartości ciśnienia tętniczego [23]. Doprowadza to z jednej strony do dysproporcji pomiędzy zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a jego podażą oraz do uszkodzenia ściany naczyń krwionośnych i przyspieszenia zmian miażdżycowych. Nadmiar katecholamin powoduje również wzrost poziomu glikemii oraz insulinooporność, które same w sobie są czynnikami miażdżycorodnymi. U chorych na depresję obserwuje się zmniejszenie zmienności rytmu serca (HRV) [23]. Wynika ono ze względnej przewagi układu sympatycznego nad parasympatycznym. Zmniejszenie HRV jest czynnikiem ryzyka złośliwych komorowych zaburzeń rytmu serca oraz ryzyka zgonu u pacjentów z ChNS, zwłaszcza po zawale serca. Zależność ta jest dobrze udokumentowana zarówno u chorych na depresję, jak i z objawami lęgowymi [18, 20, 22]. Stwierdzono także liczne nieprawidłowości funkcji płytek krwi: wzrost stężenia czynnika płytkowego 4, wzrost stężenia beta-tromboglobuliny, wzrost

gęstości receptorów serotoninergicznych 5 HT<sub>2</sub> oraz wzrost reaktywności płytek na stymulację serotoninową a także zmniejszenie reaktywności pod wpływem difosforanu adenozyliny [24, 26]. Wymienione zaburzenia doprowadzają do nadmiernej aktywacji płytek z sekrecją ich ziarnistości, agregacją i aktywacją metabolizmu kwasu arachidonowego [26]. U chorych na depresję opisywano także nieprawidłowości w zakresie układu krzepnięcia krwi: wzrost stężenia fibrynogenu oraz czynnika krzepnięcia VII c [11, 24, 26]. Aktywacja płytek krwi oraz wzrost procesów prozakrzepowych prowadzić może do częstszego występowania ostrych zespółów wieńcowych.

U chorych na depresję stwierdzono zmiany w układzie odpornościowym o charakterze zapalnym. W badaniach klinicznych obserwowano: wzrost poziomu tzw. białek ostrej fazy: białka C-reaktywnego, alfa-1-kwaśnej glikoproteiny, alfa-1-antychymotrypsyny, wzrost stężenia cytokin i ich receptorów takich jak: interleukiny-6, rozpuszczalnych receptorów interleukiny-6 i interleukiny-2 oraz transferyny, rozpuszczalnej adhezyny (sICAM-1), wzrost ilości limfocytów T CD 25+, limfocytów T CD 4+ oraz limfocytów B CD 19+ [28, 30, 31, 32]. Aktywacja układu odpornościowego może powodować niekorzystne zmiany w układzie krążenia, albowiem pod wpływem czynników zapalnych, głównie cytokin dochodzi do nasilenia miażdżycy i częstszego występowania incydentów sercowych.

Miarą prawidłowej funkcji śródbłonna naczyniowego jako największego gruczołu dokrewnego produkującego tlenek azotu jest odpowiedź – prawidłowy rozkurcz tętnicy ramieniowej oceniany za pomocą ultrasonografii po zwolnieniu mankiету ciśnieniomierza. U osób z depresją nie wykazano tego odruchu, co przemawia za istotną dysfunkcją śródbłonna, a co za tym idzie obniżeniem produkcji i biodostępności tlenku azotu [33, 34]. Upośledzenie produkcji i uwalniania tlenku azotu do krwiobiegu może prowadzić do nieprawidłowej relaksacji naczyń wieńcowych, niezwykle ważnej przy wzroście zapotrzebowania komórek mięśnia sercowego na tlen.

Wzrost stężenia homocysteiny w osoczu jest uważany za dodatkowy czynnik ryzyka ChNS. Wykazano również, że obniżanie jej stężenia za pomocą witamin z grupy B i kwasu foliowego może poprawiać rokowanie. U chorych na depresję stwierdza się podwyższone stężenie tego aminokwasu [23].

Chorzy na depresję częściej niż zdrowi są obarczeni innymi udokumentowanymi w badaniach klinicznych czynnikami ryzyka ChNS. Znacząco częściej niż w populacji osób bez depresji stwierdza się: palenie tytoniu, otyłość, cukrzycę, hipercholesterolemię. Ponadto, niesystematycznie współpracują z lekarzem w zakresie terapii przeciwniedokrwiennej, co także istotnie pogarsza rokowanie [20, 23].

Liczne badania, w których oceniano związki pomiędzy różnymi czynnikami psychologicznymi a występowaniem ChNS zostały przeprowadzone głównie w latach 80. i 90. ubiegłego wieku. Wykazały one, że depresja ma w tym względzie największe znaczenie. Jedną z pierwszych prac poświęconych temu zagadnieniu została opublikowana przez Tsuanga i wsp. w 1980 r. Wykazano w niej istotne zwiększenie śmiertelności z powodu schorzeń układu krążenia u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi [1]. Spostrzeżenia te zostały następnie potwierdzone w kilku innych

badaniach, m.in. przez Nelsona w 1999 r. [35]. Odmienne wyniki uzyskał natomiast Zilber w 1989 r., który stwierdził zwiększenie śmiertelności u chorych na depresję jedynie z powodu towarzyszących infekcji, ale nie z przyczyn kardiologicznych [36].

Ostatnia dekada ubiegłego wieku przyniosła wyniki szeroko zakrojonych badań populacyjnych. Długoterminowe badanie Andy i wsp., opublikowane w 1993 r., potwierdziło nie tylko wpływ depresji, ale również zależność pomiędzy jej nasileniem, a rozwojem ChNS w populacji 2832 pacjentów [37]. W badanej grupie u 11,1% chorych stwierdzano nastrój depresyjny, u 10,8% średnio nasiloną, a u 2,9% ciężką depresję. Wpływ tej ostatniej był znacznie bardziej istotny w aspekcie rozwoju nowych przypadków ChNS od dwóch pozostałych obrazów klinicznych depresji.

W 1994 r. Ford i wsp. przedstawili z kolei wyniki 35-letniej obserwacji 1198 absolwentów studiów medycznych Uniwersytetu Johna Hopkinsa [38]. Występowanie depresji i ChNS oceniano w odstępach 5-letnich. Depresja okazała się niezależnym predyktorem ChNS, zwiększającym ryzyko zachorowania ponad dwukrotnie. Zaobserwowano również dwukrotny wzrost zapadalności na zawał serca, przy czym zależność tę odnotowywano najwcześniej po 10 latach od momentu przebycia epizodu depresji. Wzrost zachorowalności u badanych z objawami depresyjnymi na ChNS i zawał serca był widoczny po uwzględnieniu innych czynników ryzyka, takich jak: ciśnienie tętnicze krwi, palenie tytoniu, poziom cholesterolu, nadwaga czy rodzinne występowanie ChNS.

W 1996 r. Pratt i wsp. wykazali w 15-letniej obserwacji, że przebycie jednego epizodu depresji zwiększa ryzyko zawału serca ponad czterokrotnie niezależnie od innych czynników ryzyka ChNS [39]. Autorzy poddali też analizie osoby ujawniające objawy dysforyczne, ale nie spełniające kryteriów diagnostycznych dla zaburzeń afektywnych. Okazało się, że osoby te stanowią grupę pośrednią pod względem ryzyka wystąpienia zawału serca pomiędzy grupą bez zaburzeń emocjonalnych a grupą pacjentów depresyjnych. W tym samym roku także Barefoot zwrócił uwagę na istotny wpływ depresji jako predyktora zapadalności na zawał serca. W poddanej analizie populacji miasta Sample wykazał, że grupa chorych z objawami depresyjnymi charakteryzowała się prawie dwukrotnie większą zachorowalnością na zawał serca oraz prawie dwukrotnie większą śmiertelnością w stosunku do grupy nie wykazujących cech depresji [2]. Pomimo tego, że u kobiet w niektórych badaniach nie stwierdzono podobnego związku między depresją a ChNS, takiego jak u mężczyzn [40], nowsze obserwacje wskazują na istnienie takich zależności. W ramach badania WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*) 505 kobiet skierowanych na koronarografię obserwowano przez średnio 4,9 roku. Pacjentki otrzymywały wcześniej leczenie antydepresyjne lub wypełniały „Inwentarz depresji Becka” (BDI). Wśród kobiet z większą liczbą punktów w BDI lub poddanych wcześniejszemu leczeniu z powodu depresji stwierdzono istotnie większą umieralność i częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych (zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu, niestabilna dławica piersiowa, zawał serca lub rewaskularyzacja), nawet po uwzględnieniu innych czynników ryzyka (wiek, poziom cholesterolu, palenie tytoniu, cukrzyca, stopień wykształcenia, otyłość, pod-

wyższone ciśnienie tętnicze, rozległość zmian w badaniu koronarograficznym) [41].

Osobnym problemem jest depresja u osób w podeszłym wieku – po 65 roku życia, która częściej ma nietypowy przebieg kliniczny, naśladujący czasem zespoły otępienne. Obserwacja właśnie takiej grupy pacjentów przeprowadzona przez de Leona i wsp. w latach 1982–1991 w New Haven wykazała brak korelacji pomiędzy depresją a śmiertelnością i zachorowalnością na ChNS wśród mężczyzn i jej istotny wpływ w grupie kobiet [42]. Należy przy tym zaznaczyć, że kobiety były w tym badaniu relatywnie zdrowsze niż mężczyźni. Z kolei wnioski z badania Marzani'ego i wsp. opublikowanego w 2005 r. były zgoła odmienne. W populacji 5532 osób powyżej 65 r.ż. objawy depresji zwiększały ryzyko ChNS w grupie mężczyzn i w całej populacji, bez istotnego wpływu wśród kobiet [43]. Także siedmioletnia obserwacja starszych mężczyzn uczestniczących w *Normative Aging Study* pokazała wzrost ryzyka incydentów wieńcowych w grupie chorych z objawami depresyjnymi [44].

W opublikowanym z kolei w 2001 r. badaniu Penninx i wsp. stwierdzono wzrost śmiertelności w czteroletniej obserwacji 2847 chorych w wieku od 55 do 85 lat. W badaniu tym stwierdzenie objawów depresji o małym lub umiarkowanym nasileniu wiązało się z 1,7-krotnym, a duże – z trzykrotnym wzrostem ryzyka zgonu [45].

Lukkiden przedstawił w 2003 r. wyniki badania, oceniające wpływ depresji na zgony oraz zapadalność na zawał serca w populacji pacjentów powyżej 70 roku życia. Depresja zwiększała ryzyko zgonów ogółem, a w szczególności nagłych zgonów sercowych (trzykrotnie). Zależność zgonów przewlekłych oraz niezakończonych zgonem zawałów serca nie osiągnęła natomiast istotności statystycznej [46].

W opublikowanym z kolei w 1996 r. badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly* (SHEP) dowiedziono, że obecność objawów depresyjnych istotnie wpływa na ryzyko zapadalności na zawał serca, udar mózgu oraz liczbę zgonów [47]. W badaniu tym obserwowano 4367 pacjentów w wieku powyżej 60 lat średnio przez 4,5 roku. Występowanie licznych i nasilonych objawów depresji wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, zawału serca oraz udaru mózgu.

## WPLYW DEPRESJI NA PRZEBIEG CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA

Depresja stanowi nie tylko czynnik ryzyka ChNS, ale wpływa również niekorzystnie na jej przebieg. Należy podkreślić, że zespoły depresyjne pojawiają się u znacznego odsetka pacjentów z ChNS. Pacjenci z ChNS zazwyczaj ujawniają symptomy depresyjne o lekkim lub średnim nasileniu, z dominacją skarg somatycznych: zmęczenia, wyczerpania, bezsenności, braku apetytu oraz często towarzyszącym lękiem. Rzadziej natomiast występuje u nich poczucie winy, niska samoocena, płaczliwość i myśli samobójcze [48].

Po zawale serca objawy obniżonego nastroju stwierdza się nawet aż u 65% chorych. Najczęściej mijają one w ciągu kilku dni, jednakże u 16–22% pacjentów mają większe nasilenie i spełniają kryteria diagnostyczne dużego epizodu depresyjnego [48].

W grupie młodszych kobiet objawy depresji występują częściej. W badaniu przeprowadzonym przez Mallika i wsp.

w ramach *Prospective Registry Evaluating Outcomes After Myocardial Infarction: Events and Recovery* (PREMIER), w którym wzięło udział 2498 pacjentów, w tym 814 kobiet ze świeżym zawałem serca, częstość występowania depresji oceniono na 40% u kobiet <60 r.ż. oraz na 21% powyżej 60 r.ż. i odpowiednio 22% i 15% u mężczyzn [49]. Podobnie jest u chorych z potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową. W 1988 r. Carney i wsp. przeprowadzili standaryzowany wywiad psychiatryczny u pacjentów, którzy zgłaszali się na planowe badanie koronarograficzne. Dziewięciu spośród 52 pacjentów (a więc 18%) z potwierdzonymi zmianami w tętnicach wieńcowych spełniało kryteria dużego epizodu depresyjnego. W czasie dwunastomiesięcznej kontroli autorzy stwierdzili wśród tych chorych 2,5-rza większe ryzyko wystąpienia poważnych incydentów sercowych: zawału serca, nagłej śmierci sercowej, konieczności przeprowadzenia zabiegu koronaroplastyki lub pomostowania tętnic wieńcowych [50].

W 1996 r. Barefoot w badaniu trwającym ponad 19 lat wykazał zwiększenie śmiertelności u pacjentów z depresją, hospitalizowanych z powodu ChNS. Depresja zwiększała ryzyko zgonu zarówno z przyczyn kardiologicznych, jak i niekardiologicznych, a ryzyko to utrzymywało się także w okresie obserwacji dłuższej niż 10 lat [2].

Badania Frasure-Smith i wsp. wskazują, że obecność depresji u chorego z zawałem serca w znamienne sposób pogarsza rokowanie. Wspomniana grupa z Montrealu podała szczegółowej analizie 222 kolejno opuszczających szpital chorych w wieku od 24 do 88 lat ze świeżo przeżytym zawałem mięśnia sercowego. Na podstawie skali nasilenia depresji – DIS (*Depression Intensity Scale*), przeprowadzonego w 5–15 dobie hospitalizacji u 35 spośród nich (17%), stwierdzono współwystępowanie depresji. Pierwsza analiza przeprowadzona po 6 miesiącach od hospitalizacji wykazała znamienne zwiększenie śmiertelności u chorych z ciężkim epizodem depresji [51, 52]. Wszystkie zgony spowodowane były przyczynami kardiologicznymi, a zwłaszcza występującą istotnie częściej u tych pacjentów złośliwą arytmia komorową. Zagrożenie zgonem wynikające z występowania depresji okazało się porównywalne z ryzykiem uprzednio przebitego zawału serca. W ponownie przeprowadzonej ocenie po następnych 12 miesiącach badacze wykorzystali również samoocenę chorych w zakresie nasilenia objawów depresyjnych przy pomocy „Inwentarza depresji Becka” – BDI. Pozwoliło to na identyfikację chorych z lekkimi i umiarkowanymi objawami depresji (granica odcięcia było 10 punktów w skali BDI). W ten sposób liczba pacjentów z objawami depresji osiągnęła 68 osób, czyli stanowiła 30%. W ciągu osiemnastomiesięcznej obserwacji zgon zanotowano u 17,6% spośród nich przy śmiertelności 2,7% chorych bez objawów depresji. Podobnie jak w analizie sześciomiesięcznej najistotniejszą niekorzystną wartość prognostyczną miało współistnienie depresji z komorowymi zaburzeniami rytmu (>10/godz.) [53, 54].

Obserwacje Frasure-Smith zostały potwierdzone w analizie przeprowadzonej przez Parashara i wsp. w ramach wspomnianego wcześniej badania PREMIER [53]. Celem analizy było ustalenie wpływu różnych postaci objawów depresyjnych na półroczne rokowanie w świeżym zawałe serca. Do badania włączono 1873 chorych, u których objawy depresji analizowano za pomocą kwestionariusza zdrowia

pacjenta – *Patient Health Questionnaire* (PHQ) w trakcie hospitalizacji oraz po miesiącu od wypisu. Nie zaobserwowano związku pomiędzy depresją a wskaźnikami zaawansowania choroby (frakcją wyrzutową lewej komory, nasileniem zmian w tętnicach wieńcowych). W porównaniu z pacjentami bez depresji, u chorych z depresją, niezależnie od momentu jej wystąpienia (nowa, przemijająca, utrzymująca się), zanotowano natomiast więcej przypadków zgonów, ponownych hospitalizacji i nawrotów dławicy pozawałowej oraz większe ograniczenie tolerancji wysiłku i gorszą jakość życia. Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgonu i hospitalizacji) w zdefiniowanych podgrupach przemijających, nowych i utrzymujących się objawów depresyjnych, wynosiło: 1,3, 1,7 i 1,42. W przypadku objawów dławicowych natomiast odpowiednio: 1,62, 2,73 i 2,64 [53].

W 2004 r. Dickens i wsp. przedstawili wyniki prospektywnego badania kohortowego, którego celem było ustalenie wpływu psychospołecznych czynników ryzyka, takich jak: depresja i/lub brak wsparcia bliskiej osoby na częstość ostrych incydentów wieńcowych w okresie 12 miesięcy po zawałe serca. Do badania włączono 589 kolejnych chorych (414 mężczyzn i 175 kobiet w wieku  $60 \pm 11$  lat). Ocenę wyjściową czynników psychospołecznych przeprowadzano w 3–4 dobie hospitalizacji. U 23,8% spośród nich stwierdzono objawy depresji występującej przed zawałem (powyżej 17 punktów w Skali Depresji Hamiltona). Roczna śmiertelność w grupie z depresją była porównywalna do obserwowanej u osób bez depresji i wynosiła odpowiednio 5,2% i 5,0%. Występowanie depresji, w przeciwieństwie do braku wsparcia, nie wiązało się również z większą częstością ostrych incydentów wieńcowych i wynosiło odpowiednio w obserwacji rocznej 20,7% u pacjentów z depresją i 20,3% u pacjentów bez depresji [54].

Przeprowadzone przez Lesperance’a i wsp. badanie dotyczące wpływu depresji na prognozę 430 chorych w wieku 31–87 lat (kobiety 32,6%) z niestabilną ChNS wykazało na podstawie punktacji BDI istnienie objawów depresyjnych u 41,4% pacjentów. Obecność depresji zwiększała ryzyko zgonu i zdarzeń sercowych ponad 4,5-rza w obserwacji jednorocznej. Depresja okazała się niekorzystnym czynnikiem rokowniczym po uwzględnieniu innych czynników pogarszających rokowanie (obniżenie frakcji wyrzutowej poniżej 45%, choroby trójnaczyńniowej, konieczności ordynowania nitratów, przebycia we wcześniejszym terminie zabiegu kardiologicznego, obecności niedokrwienia w teście wysiłkowym) [55]. Z kolei w badaniu *Stockholm Female Coronary Risk Study* obserwowano 292 kobiety przez 5 lat po ostrym incydencie sercowym i stwierdzono prawie dwukrotne zwiększone ryzyko przyszłych zdarzeń sercowych (umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, świeżego zawału serca i zabiegów rewaskularyzacji) wśród chorych z co najmniej dwoma objawami depresji na początku obserwacji, w porównaniu z chorymi z nie więcej niż jednym objawem depresji [56].

Przebieg czasowy, czyli moment wystąpienia depresji, może mieć znaczenie dla jej związku z ChNS oraz chorobowością z przyczyn sercowych. Epizody depresji występujące tuż po zawałe mięśnia sercowego mogą mieć inną przyczynę i następstwa niż epizody występujące przed incydem sercowym lub po upływie dłuższego czasu od niego. W badaniu DepreMI (*Depression after Myocardial Infarc-*

tion) depresja w ciągu roku po zawale serca wystąpiła u 25,4% osób, ale w 55,4% nie nastąpiło to tuż po zawale. Obecność depresji wczesnej wiązała się z większą częstością incydentów sercowo-naczyniowych stwierdzanych podczas obserwacji, mniejszą frakcją wyrzutową oraz częstszą koniecznością rewaskularyzacji wieńcowej w porównaniu z grupą bez depresji. Depresja występująca w innym momencie takiego związku już nie wykazywała [57].

W kilku badaniach dowiedziono również, że obecność depresji pogarsza rokowanie w grupie pacjentów po zabiegach na tętnicach wieńcowych. Peterson i wsp. dokonali analizy pooperacyjnej 123 chorych z objawami depresji w 6 miesięcy po zabiegu kardiologicznym. Złożony punkt końcowy występował u 13,6% pacjentów z objawami depresji i 3% osób bez depresji w obserwacji pomiędzy 6 a 36 miesiącem od zabiegu [58].

Blumenthal i wsp. ocenili grupę 817 chorych poddanych zabiegowi pomostowania tętnic wieńcowych w *Duke University Medical Center* w Durham w latach 1989–2001. Nasilenie depresji oceniano przy pomocy skali CES-D (*Center for Epidemiological Studies of Depression*) przed i po 6 miesiącach od zabiegu. Objawy depresji przed zabiegiem stwierdzono u 310 chorych (38%), w tym depresję ciężką i umiarkowaną u 12% oraz depresję lekką u 26%. Średni okres katamnezy wyniósł 5 lat, w którym odnotowano 122 zgony (15%). Analiza przeżycia wykazała, że obecność ciężkiej i umiarkowanej depresji przed zabiegiem zwiększała ryzyko zgonu 2,4-krotnie, natomiast obecność lekkiej depresji zarówno przed, jak i 6 miesięcy po zabiegu, zwiększała takie ryzyko tylko w nieznacznie mniejszym stopniu, tzn. 2,2-krotnie. Autorzy konkludują, że mimo znacznych postępów w technice chirurgicznej i prowadzenia chorych po zabiegach pomostowania tętnic wieńcowych, obecność i utrzymywanie się depresji stanowi niezależny czynnik predykcyjny niekorzystnego rokowania po takim zabiegu [59].

#### **PRZEBIEG CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA ZALEŻNIE OD LECZENIA ANTYDEPRESYJNEGO U PACJENTÓW Z CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA I DEPRESJĄ**

Spośród stosowanych grup leków przeciwdepresyjnych badania kliniczne u chorych z depresją i współistniejącą ChNS dotyczyły przede wszystkim trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) i selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI). TLPD wykazują aktywność antyarytmiczną leków grupy IA i początkowo sądzono, że tylko przy wysokich dawkach ujawnia się ich działanie arytmogenne, w związku z czym są bezpieczne u pacjentów z chorobami serca. Jednak wyniki badania CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) i CASH (*Cardiac Arrest Study Hamburg*) zmieniły zdecydowanie ten pogląd – TLPD są bezwzględnie przeciwwskazane u chorych z ChNS [60, 61]. W badaniu CAST ustalono, że leki antyarytmiczne klasy I zwiększały śmiertelność u chorych z przebyłym zawałem serca, choć wyraźnie zmniejszały liczbę arytmii komorowych rejestrowanych w badaniu holterowskim. Natomiast w badaniu CASH, porównującym skuteczność metoprololu, amiodaronu i propafenonu oraz wszczepionych kardiowerterów-defibrylato-

rów u pacjentów, którzy przeżyli nagle zatrzymanie krążenia z powodu arytmii komorowej, stwierdzono istotnie wyższą śmiertelność wśród chorych leczonych propafenonem. Niekorzystny wpływ TLPD na serce został również potwierdzony w badaniu porównującym korzyści ze stosowania nortryptyliny (TLPD) i paroksetyny (SSRI) u pacjentów z ChNS [62, 63, 64]. Stosowanie nortryptyliny prowadziło do zwiększenia średniej częstości rytmu serca o 11% oraz do zmniejszenia HRV (zmiennosc rytmu zatokowego) o 14%. Należy przy tym zaznaczyć, że 18% chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, w porównaniu z 2% z grupy stosującej paroksetynę.

Wykazano natomiast, że leki z grupy SSRI są dobrze tolerowane przez pacjentów z ChNS. W badaniu SADHART (*Sertraline Antidepressant Heart Attack Recovery Trial*) wykazano, że dwudziestoczterotygodniowe leczenie sertralina nie wywierało istotnego wpływu na częstość rytmu serca, ciśnienie tętnicze, frakcję wyrzutową lewej komory, zmiany w elektrokardiogramie, liczbę komorowych zaburzeń rytmu [65]. Badanie CREATE (*Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressants and Psychotherapy Efficacy*) potwierdziło dobrą tolerancję innego przedstawiciela tej grupy leków – citalopramu [66]. Także wcześniejsze badanie z fluoksetyną w grupie chorych po zawale serca z ciężką depresją potwierdziło bezpieczeństwo jej stosowania. Należy zatem sądzić, że tolerancja jest w tym przypadku związana z mechanizmem działania receptorowego tej grupy leków.

Do badania SADHART oceniającego tolerancję i skuteczność leczenia sertralina włączono 369 pacjentów z objawami dużej depresji w czasie ostrego zespołu wieńcowego pod postacią świeżego zawału serca lub niestabilnej ChNS [67]. Pacjentów podzielono na 2 grupy. Jedna otrzymywała sertralina w dawce 50–200 mg na dobę, a druga placebo. Stosowanie sertraliny spowodowało istotną poprawę jakości życia. Nie osiągnięto natomiast spodziewanych korzyści w zakresie incydentów sercowych: zgonów, zawałów serca, udarów mózgu, niewydolności serca i ponownego zaostrzenia choroby wieńcowej, chociaż obserwowano trend w kierunku zmniejszenia częstości tych powikłań u pacjentów otrzymujących sertralina. Nie wykazano również istotnych różnic w zakresie wypełnianej po 24 tygodniach Skali Depresji Hamiltona. Należy zaznaczyć, że wpływ terapii placebo na ustąpienie objawów depresyjnych był w tym badaniu wyraźnie większy aniżeli w innych badaniach i wyniósł aż 53%. Sertralina jednak okazała się bezpiecznym lekiem do leczenia depresji u pacjentów z ChNS [65].

Z kolei do badania ENRICH (*Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*) w latach 1996–1999 włączono 2481 pacjentów, u których rozpoznano w pierwszym miesiącu po przebyłym zawale serca depresję i/lub małe wsparcie społeczne [67]. Depresję rozpoznawano na podstawie kryteriów DSM-IV, a niskie wsparcie społeczne za pomocą skali ENRICH (*ENRICH Social Support Instrument*) (ESSI). Celem pracy było porównanie standardowej opieki medycznej i specjalistycznej opieki psychoterapeutycznej w zakresie występowania zgonów i nie zakończonych zgonem zawałów serca. Stosowano psychoterapię behawioralno-poznawczą, którą wdrażano w 2–3 tygodniu po zawale i kontynuowano przez 6 miesięcy. Osoby z ciężką depresją

lub brakiem odpowiedzi na psychoterapię po 5 tygodniach kierowano na konsultację psychiatryczną w celu rozpoczęcia leczenia przeciwdepresyjnego lekiem z grupy SSRI. Osoby z grupy opieki standardowej również mogły otrzymać leki przeciwdepresyjne. W ciągu sześciomiesięcznej obserwacji chorzy objęci specjalistyczną opieką psychoterapeutyczną charakteryzowali się niższym poziomem i nasileniem objawów depresji oraz poprawą wskaźników wsparcia społecznego w stosunku do grupy leczonej standardowo. Różnice te zanikały w obserwacji trzydziestomiesięcznej. W porównaniu z terapią standardową, psychoterapia nie zmniejszała powikłań kardiologicznych. W obydwu grupach zanotowano istotny wzrost stosowania leków przeciwdepresyjnych (20,6% pacjentów w grupie zwykłego leczenia oraz 28% pacjentów w grupie terapii poznawczo-behawioralnej). Analiza retrospektywna wykazała redukcję odsetka zgonów i zawałów serca o ponad 30% u badanych. Należy jednak zaznaczyć, że leczenie lekami przeciwdepresyjnymi nie miało charakteru próby ślepej, a wybór leku pozostawiono w gestii lekarzy opiekujących się chorymi uczestniczącymi w badaniu. Spośród SSRI najczęściej stosowano sertralinę (49,5%) paroksetynę (28,9%), fluoksetynę (13,0%) i citalopram (7,6%). Inna randomizowana próba kliniczna MIND-IT (*Myocardial Infarction Depression Intervention Trial*), oceniająca skuteczność terapii mirtazapiną (lek przeciwdepresyjny z grupy SNRI) w porównaniu z placebo u chorych z depresją po zawale serca nie wykazała skuteczności takiego leczenia zarówno w zakresie ustępowania objawów depresyjnych, jak i wpływu na rokowanie sercowo-naczyniowe. Należy przy tym zaznaczyć, że w badaniu tym uczestniczyło jedynie 209 osób leczonych aktywnie oraz 122 osoby leczone standardowo, co być może spowodowało niedostateczną moc statystyczną próby. Badanie MIND-IT dostarczyło natomiast interesujących wyników wskazujących na częstsze występowanie depresji u chorych po zawale serca w przypadku dużego upośledzenia funkcji lewej komory (niskiej frakcji wyrzutowej) [68].

Opublikowane w 2007 r. badanie CREATE (*Effects of Citalopram and Interpersonal Psychotherapy on Depression In Patients With Coronary Artery Disease*) wykazało dobrą tolerancję oraz skuteczność dwunastotygodniowej terapii citalopramem w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej depresji po zawale serca. Jednocześnie nie obserwowano dodatkowych korzyści z psychoterapii interpersonalnej [66].

## PODSUMOWANIE

Istnieje obecnie wiele dowodów, że depresja zwiększa ryzyko rozwoju ChNS, często współwystępuje u osób z ChNS i znacząco wpływa na jej przebieg i rokowanie, stąd potrzeba jej wczesnego wykrywania i skutecznego leczenia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Premature death in schizophrenia and affective disorders: an analysis of survival curves and variables affecting shortened survival. *Arch Gen Psychiatry*. 1980; 37: 979–983.
2. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, Blumenthal JA, Califf RM, Haney TL, O'Connor CM, Siegler IC, Williams RB. Depression and long term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1996; 78 (6): 613–617.
3. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD, Hickie IB, Hunt D, Jellinek VM, Oldenburg BF, Peack HG, Ruth D, Tennant CC, Tonkin AM. „Stress” and coronary heart disease: psychosocial risk factors. National Heart Foundation of Australia position statement update. *Med J Aust*. 2003; 178 (6): 272–276.
4. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid JJ, Moeschberger MI. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. *Arch Intern Med*. 2000; 160 (9): 1261–1268.
5. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 627–636.
6. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *Br Med J*. 1999; 318: 1460–1467.
7. Januzzi J, Pasternak RC. Depresja, wrogość i izolacja społeczna pacjentów z chorobą wieńcową. *Kardiologia po Dyplomie*. 2002; 1 (5): 8–16.
8. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55: 580–592.
9. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 1999; 99: 2192–2217.
10. Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw KT. Depression and ischemic heart disease mortality: Evidence from the PIC-Norfolk United Kingdom Prospective Cohort Study. *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 515–523.
11. Banki CM, Bissette G, Arato M, O'Connor L, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid corticotrophin – releasing factor – like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1987; 144: 873–877.
12. Rybakowski J. Depresja a choroby układu sercowo-naczyniowego. *WPA Bull Depr*. 2003; 7: 14–16.
13. Twardowska K, Rybakowski J. Oś limbiczno-podwzgórzowa w depresji. *Psychiatr Pol*. 1996; 30: 741–755.
14. Wysocki H, Rybakowski J. Depresja a choroba niedokrwienna serca. *Kardiol Pol*. 1999; 51: 248–253.
15. Roy A, Pickar D, De Jong J, Karoum F, Linnoila M. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma and urine: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 849–857.
16. Carney MR, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2005; 67: S29–S33.
17. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PhK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, Czajkowski JM, O'Connor C, Stone PH. Depression, heart rate variability and acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001; 104: 2024–2028.
18. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J*. 2000; 140: S77–S83.
19. Lesperance F, Frasure-Smith N: The Seduction of Death. *Psychosom Med*. 1999; 61: 18–20.
20. Dudek D, Zięba A. red. Depresja w chorobie niedokrwiennej serca. Kraków: Biblioteka Psychiatrii Polskiej; 2001.
21. Lane D, Carroll D, Ring C, Beevers DG, Lip GY. Effects of depression and anxiety on mortality and quality-of-life 4 months after myocardial infarction. *J Psychosom Res*. 2000; 49 (4): 229–238.
22. Carney RM, Freedland KE, Rich MW, Smith LJ. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. *Am J Med*. 1993; 95: 23–28.
23. Joint KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 248–261.
24. Laghrissi-Thode M, Wagner WR, Pollock BR, Johnson PC, Finkiel MS. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin

- plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry*. 1997; 42: 290–295.
25. Szlachcińska-Heymann A, Rybakowski J. Rola depresji w patogenezie choroby niedokrwiennej serca. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej*. 2004; 4: 95–101.
  26. Markovitz JH, Matthews KA. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiological mechanisms. *Psychosom Med*. 1991; 53: 643–668.
  27. Von Kanel R, Mills PJ, Fainman C, Dimsdale JE. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: A behavioral pathway to coronary artery disease. *Psychosom Med*. 2001; 63: 531–544.
  28. Empana JP, Sykes DH, Luc G, Juhan-Vague I, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, Bingham A, Montaye M, Ruidavets JB, Haas B, Evans A, Jouven X, Ducimetiere P for the PRIME Study Group. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: The prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME). *Circulation*. 2005; 111: 2299–2305.
  29. Lesperance F, Frasere-Smith N, Theroux P, Irwin M. The association between major depression and level of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6 and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 271–277.
  30. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M. Aktywność układu immunologicznego w depresji endogennej. *Psychiatr Pol*. 1996; 30: 771–782.
  31. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB, Pahor M. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events. Results from the Health ABC Study. *Circulation*. 2003; 108: 2317–2322.
  32. Skoog T, Dichtl W, Boquist S. Plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J*. 2002; 23: 376–383.
  33. Broadley AJM, Korszun A, Jones CJH, Frenneaux MP. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart*. 2002; 88: 521–524.
  34. Sherwood A, Hinderliter AL, Watkins LL, Waugh RA, Blumenthal LJA. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 656–659.
  35. Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Narayan M, Nobler MS, Robin DW, Gergel J, McCaferty J, Roose S. Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1024–1028.
  36. Zilber N, Schufman N, Lerney Y. Mortality among psychotic patients—the groups at risk. *Acta Psychiatr Scand*. 1989; 79: 248–256.
  37. Anda R, Williamson D, James D. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischaemic heart disease in cohort of US adults. *Epidemiology*. 1993; 4: 285–294.
  38. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary disease in men. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1422–1426.
  39. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, Ormianski HK, Gallo J, Eaton WW. Depression, psychotropic medication and risk of myocardial infarction: prospective data from the Baltimore ECA follow up. *Circulation*. 1996; 94: 3123–3129.
  40. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1261–1268.
  41. Rutlege T, Reis SE, Olson M, Owens J, Kelsey Sch F, Pepine CJ, Mankad S, Rogers WJ, Merz CNB, Sopko G, Cornell CE, Sharaf B, Methews KA, Vaccarino V. Depression symptoms severity and reported treatment history in the prediction of cardiac risk women with suspected myocardial ischemia. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 874–880.
  42. de Leon MCF, Krumholz HM, Seeman TS, Vaccarino V, Williams ChS, Kasl SV, Berkman LE. Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 2341–2348.
  43. Marzani C, Maggi S, Manzato E, Destro C, Noale M, Bianchi D, Minicuci N, Farchi G, Baldereschi M, Di Carlo A, Crepaldi C and the Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Depressive symptoms and development of coronary heart disease events: The Italian longitudinal study of aging. *J Gerontol, Series A, Biol Sci Med Sci*. 2005; 60: 85–92.
  44. Sesso HD, Kawachi I, Vokonas P, Sparrow D. Depression and the risk of coronary heart disease in the normative aging study. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 851–856.
  45. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JTM, van Tilburg W. Depression and cardiac mortality. Results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 221–227.
  46. Luukinen H, Laippale P, Huicuri HV. Depressive symptoms and the risk of sudden cardiac death among the elderly. *Eur Heart J*. 2003; 23: 2021–2026.
  47. Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K. Change in depression as a precursor of cardiovascular events. SHEP Cooperative Research Group (Systolic Hypertension in the Elderly). *Arch Intern Med*. 1996; 156: 553–561.
  48. Freedland KE, Lustman PJ, Carney RM, Hong BA. Underdiagnosis of depression in patient with coronary artery disease: The role of nonspecific symptoms. *Psychiatry Int J Med*. 1992: 221–229.
  49. Mallik S, Spertus JA, Reid KJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS, Weintraub WS, Agarwal P, Santra M, Bidyasar S, Lichtman JH, Wenger NK, Vaccarino V. Depressive symptoms after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 876–883.
  50. Carney RM, Rich MW, Freedland KE, Saini J. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med*. 1988; 50: 627–633.
  51. Frasere-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA*. 1993; 270: 1819–1825.
  52. Frasere-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 91: 999–1005.
  53. Parashar S, Rumsfeld JS, Spertus JA, Reid KJ, Wenger NK, Krumholz HM, Amin A, Weintraub W, Lichtman J, Dawood N, Vaccarino V for the PREMIER Registry Study. Time course of depression and outcomes of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 2035–2043.
  54. Dickens CM, McGowan L, Percival, Douglas J, Tomenson B, Cotter L, Heagerty A, Creed FH. Lack of close confident but not depression, predict further cardiac events after myocardial infarction. *Heart*. 2004; 90: 518–522.
  55. Lesperance F, Frasere-Smith N, Theroux P, Irwin M. The association between major depression and level of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6 and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 271–277.
  56. Horsten M, Mittelman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1072–1080.
  57. de Jonge P, van den Brink RHS, Spijkerman TA, Ormel J. Only incident depressive episodes after myocardial infarction are associated with new cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2204–2208.
  58. Peterson JC, Charlson ME, Williams-Russo P, Krieger KH, Pirraglio PA, Meyers BS, Alexopoulos GS. New cooperative

- depressive symptoms on long-term cardiac artery bypass surgery. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002; 10: 192–198.
59. Blumenthal J, Lett HS, Babyak MA, White W, Smith P, Mark D, Jones R, Mathew J, Newman M. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet*. 2003; 23: 604–610.
  60. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1989; 321: 227–233.
  61. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000; 102 (7): 748–75.
  62. Roose SP, Glassman AH. Treating depression in patients with ischaemic heart disease: which agents are best to use and to avoid? *Drug Safety*. 1999; 20: 459–465.
  63. Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Narayan M, Nobler MS, Robin DW, Gergel J, Mc Cafferty J, Roose S. Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1024–1028.
  64. Roose SP, Langhrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT, Pollock BG, Gaffney A, Narayan M, Finkel MS, Mc Cafferty J, Gergel I. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischaemic heart disease. *JAMA*. 1998; 279: 287–291.
  65. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, Kirshnan KRR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau Ch, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM for the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART). Sertraline treatment of major depression in patient with acute myocardial infarction or unstable angina. *JAMA*. 2002; 288 (6): 701–709.
  66. Lesperance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC for the CREATE Investigators. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian cardiac randomized evaluation of antidepressant and psychotherapy efficacy (CREATE) trial. *JAMA*. 2007; 297: 367–379.
  67. ENRICHD Investigators. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD). Study intervention and Design. *Psychosom Med*. 2001; 162: 747–755.
  68. Honig A, Kuyper AMG, Shene AH, Melle JP, de Jonge P, Tulner DM, Schins A, Crijns H JGM, Kuijpers PMJC, Vossen H, Lousberg R, Ormel J. Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. *Psychosom Med*. 2007; 69: 606–613.

*Wpłynęło: 25.08.2008. Zrecenzowano: 29.09.2008. Przyjęto: 15.10.2008.*

*Adres: Prof. Jolanta Rabe-Jabłońska, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź*