



Zużycie nitrogliceryny i nasilenie dolegliwości dławicowych a zaburzenie depresyjne i lękowe podczas rocznej obserwacji kobiet z chorobą niedokrwienną serca

Relationship of nitroglycerin consumption and suffocating symptoms severity to depressive and anxiety disorders in IHD women – a one-year study

GRZEGORZ NAWARSKI¹, TOMASZ PAWEŁCZYK², JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA²

1. Poradnie Kardiologiczne SPZOZ w Poddębicach i Centrum Medycznego „Bazarowa” w Łodzi

2. Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Roczna ocena zużycia nitrogliceryny oraz zmiany nasilenia objawów dławicowych u kobiet z chorobą niedokrwienną serca (ChNS), zależnie od występowania i nasilenia u nich zaburzeń depresyjnych oraz objawów lękowych.

Metoda. Badano kolejne osoby zgłaszające się do kilku poradni kardiologicznych w Łodzi z rozpoznaną dławicą piersiową, trwającą nie dłużej niż 1 rok. Pacjentki podzielono na trzy równe grupy po 30 chorych z: (1) ChNS bez zaburzeń depresyjnych, (2) ChNS i zaburzeniami depresyjnymi, leczone terapeutycznymi dawkami citalopramu, (3) ChNS i nieleczoną depresją. W tych grupach analizowano: (1) nasilenie dolegliwości dławicowych wg skali Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego, CCS, (2) zużycie krótko działającej nitrogliceryny wg wpisów do specjalnie przygotowanego kwestionariusza, (3) nasilenie zaburzeń depresyjnych i lękowych oceniane wg BDI, STAI-X1 oraz STAI-X2).

Wyniki. Zmniejszenie liczby i nasilenia objawów depresji spowodowane jej rocznym leczeniem u kobiet z ChNS wiązało się z istotną korzystną zmianą zużycia nitrogliceryny oraz nasilenia dolegliwości dławicowych, co korelowało z istotnym spadkiem nasilenia lęku jako stanu i cechy.

SUMMARY

Objectives. The aim of the one-year study was to assess changes in nitroglycerin consumption and suffocating symptoms severity in relation to the presence and severity of depressive and anxiety disorders in women with ischemic heart disease (IHD).

Method. Participants in the study were female patients diagnosed with angina pectoris in the past year, successively admitted to one of several cardiology outpatient clinics in Lodz. Three groups of 30 patients each were enrolled: 1. IHD with no depressive disorders, 2. IHD with co-morbid depressive disorders treated with citalopram in therapeutic dosage, and 3. IHD with untreated depression. The suffocating symptoms severity was assessed using the Canadian Cardiology Society (CCS) Angina Scale, nitroglycerin consumption – using a questionnaire developed for the purposes of the study, while depressive and anxiety disorders – using the Beck Depression Inventory (BDI), STAI-X1 and STAI-X2.

Results. Decrements in the number and severity of depressive symptoms due to the one-year antidepressant treatment in IHD women were related to a significant positive outcome: diminished nitroglycerin consumption and suffocating symptoms severity. This was correlated with a significant decrement in trait and state anxiety levels.

Słowa kluczowe: choroba niedokrwienna serca u kobiet / zaburzenia depresyjne / zużycie nitrogliceryny / nasilenie dolegliwości dławicowych

Key words: IHD in women / depressive disorders / nitroglycerin consumption / suffocating symptoms severity

U znacznego odsetka kobiet nie rozpoznaje się ChNS (choroby niedokrwiennej serca) przyżyciowo, ponieważ jej objawy są często inne od typowych stwierdzanych u mężczyzn, a ponad 30% umiera nagle, bez rozpoznania choroby [1, 2]. Głównymi czynnikami ryzyka ChNS u kobiet są: palenie papierosów, zaburzenia lipidowe, menopauza, stosowanie środków antykoncepcyjnych, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, brak aktywności fizycznej i otyłość oraz grupa tzw. czynników psychospołecznych. Istnieją duże trudności w rozpoznawaniu ChNS u kobiet. Wartość elektrokardiogramu spoczynkowego w rozpoznaniu ChNS jest u nich mniejsza niż u mężczyzn, podobnie elektrokardiograficzna próba wysiłkowa jest mniej swoista i czuła [3–5]. Natomiast

echokardiografia obciążeniowa ma istotne znaczenie w rozpoznaniu ChNS kobiet [6–8], a szczególnie u tych z dodatnim wynikiem próby wysiłkowej w postaci obniżenia odcinka ST nad ścianą dolnej, występujących podczas dużego obciążenia i utrzymujących się krótko po zakończeniu badania. Wg niektórych badaczy u kobiet z pośrednim ryzykiem ChNS można zrezygnować zupełnie z testu wysiłkowego na rzecz echokardiografii obciążeniowej. Obrazowe badania izotopowe – scyntygrafia talowa i angiografia izotopowa mają istotne, choć jednak mniejsze niż u mężczyzn zastosowanie w rozpoznawaniu ChNS [10]. Mniejsza przydatność scyntygrafii talowej jest uwarunkowana gromadzeniem radioizotopu przez gruczoły piersiowe [10].

Zwiększenie czułości i swoistości badania jest możliwe poprzez zastosowanie emisyjnej tomografii komputerowej pojedynczego fotonu SPECT lub znacznika emitującego promieniowanie o dużej energii, znakowanego technetem 99m . Angiografia radioizotopowa ma natomiast ograniczoną wartość predykcyjną ze względu na trudności w zwiększeniu frakcji wyrzutowej u kobiet pod wpływem wysiłku fizycznego [10]. Badanie holterowskie ma raczej znaczenie uzupełniające diagnostykę ChNS. Jest pomocne w diagnostyce odmiennej postaci ChNS, spowodowanej skurczem naczyń wieńcowych (anginy Prinzmetal), pozwala wykryć towarzyszące ChNS zaburzenia rytmu i przewodzenia oraz incydenty niemego niedokrwienia, występujące nawet u 90% pacjentów z ChNS. Czułość i specyficzność badania wzrasta u kobiet powyżej 55 r.ż. [11]. Nowymi metodami diagnostycznymi ChNS są: wielorzędowa tomografia komputerowa i angiografia tętnic wieńcowych wykonywana metodą rezonansu magnetycznego. Badanie koronarograficzne uznawane jest nadal za złoty standard w rozpoznawaniu ChNS [10]. Kobiety są jednak kierowane na to badanie rzadziej od mężczyzn, prawdopodobnie dlatego, że częściej zgłaszają dolegliwości atypowe. Częstość stwierdzanych zmian w badaniu koronarograficznym koreluje z typowością zgłaszanych dolegliwości. Tym też można tłumaczyć wysoką częstość zawałów serca obserwowaną u kobiet z prawidłowym standardowym koronarogramem [11].

Istotną rolę w ChNS odgrywają psychospołeczne czynniki ryzyka: depresja, zaburzenia lękowe, typ A i D osobowości, wrogość, izolacja społeczna i brak wsparcia społecznego, przewlekły stres, ostre czynniki stresowe. Postulowane możliwe mechanizmy niekorzystnego ich działania kardiologicznego obejmują: bezpośredni wpływ na układ krążenia poprzez wzrost napięcia układu współczulnego, wzrost ciśnienia tętniczego, przyspieszenie miażdżycy, zaburzenia układu krzepnięcia i fibrynolizy, zaburzenia czynności śródbłonna oraz tendencję do generowania złośliwych komorowych zaburzeń rytmu serca oraz wpływ pośredni poprzez częstsze współistnienie niezdrowego trybu życia – palenia tytoniu, alkoholizmu, nieprawidłowego odżywiania, braku aktywności fizycznej [11–16].

Przeprowadzone badania kliniczne retrospektywne, prospektywne jak i meta-analizy 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 [11–22]. Wykazano liniową zależność pomiędzy stopniem nasilenia depresji a zaawansowaniem ChNS [22]. Szczególne znaczenie dla rokowania wydaje się mieć jeden z objawów depresji – brak nadziei. W przypadku stwierdzenia tego objawu obserwuje się częstsze występowanie nagłej śmierci wieńcowej.

Najważniejsze mechanizmy patofizjologiczne łączące depresję i ChNS to nadreaktywność układu stresowego 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 [23–45].

CEL PRACY

Celem pracy była roczna ocena: (1) zużycia nitrogliceryny (NTG) i (2) zmian w nasileniu dolegliwości dławicowych wg CCS, zależnie od występowania i nasilenia zaburzeń depresyjnych i lękowych.

BADANE OSOBY

Do badania włączono, po wyrażeniu pisemnej zgody, kolejnych 90 pacjentek zgłaszających się do Poradni Kardiologicznych SPZOZ w Poddębicach lub Centrum Medycznego „Bazarowa” w Łodzi z dławicą piersiową trwającą nie dłużej niż rok. Protokół badania uzyskał aprobatę Komisji Bioetyki Okręgowej Izby Lekarskiej w Łodzi.

Kryterium wykluczające z badania stanowiły: przebyty zawał serca, niewydolność serca w klasie NYHA III i IV, migotanie przedsionków, wiek >75 lat, schorzenia narządu ruchu i neurologiczne uniemożliwiające wykonanie próby wysiłkowej, stosowanie IMAO, okres ciąży i laktacji.

METODY

Przebieg badania

Etap I (t_0). Ocena wstępna – u wszystkich pacjentek oceniano:

- układ krążenia na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badania elektrokardiograficznego, próby wysiłkowej na bieżni ruchomej, badania echokardiograficznego, 24-godzinne badania holterowskiego, stress-echo dobutaminowego lub scyntygrafii wysiłkowej metodą SPECT,
- występowanie i nasilenie depresji przy pomocy Inwentarza Depresji Becka (BDI) i Kwestionariusza samooceny stanu i cechy lęku wg Spielberga (STAI-X1, -X2),
- nasilenie dolegliwości dławicowych wg skali Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCS) i tygodniowego zużycia preparatu krótko działającej NTG (kwestionariusz),
- wybrane badania laboratoryjne: poziom glikemii, profil lipidowego, morfologia oraz poziom kreatyniny,
- wywiad na temat czynników ryzyka ChNS (palenie papierosów rodzinne obciążenie ChNS) i BMI,

Po konsultacji psychiatrycznej pacjentek z wynikiem BDI >9 punktów i potwierdzeniem diagnozy dużej depresji wg ICD-10 następował przydział pacjentek do jednej z 3 grup:

- z ChNS bez depresji (suma punktów w BDI: 9 i mniej),
- z ChNS i depresją leczoną (suma punktów wg BDI: 10 lub więcej) po wyrażeniu zgody na podjęcia leczenia antydepresyjnego citalopramem, lekiem z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), w dawce 20 mg na dobę,
- z ChNS i depresją nieleczoną (suma punktów w BDI-10 lub więcej) po odmowie przystąpienia do leczenia antydepresyjnego.

Etap II (t_2-t_{10}): Ocena skuteczności leczenia pacjentek: nasilenia depresji i lęku oraz dolegliwości dławicowych, zużycia NTG w trakcie wizyt kontrolnych co 2 miesiące.

Etap III (t_{12}): Ocena przekrojowa pacjentek po 12-miesięcznym okresie leczenia.

Narzędzia

Elektrokardiograficzne próby wysiłkowe wykonano na bieżni ruchomej firmy Aspel, zgodnie z wytycznymi Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych (AHA/ACC) wg protokołu Bruce'a [46–48]. Rozpoznanie ChNS potwierdzano wykonując badania obrazowe – stress-echo z dobutaminą lub w przypadku badań niediagnostycznych albo wątpliwości badającego scyntyografię wysiłkową metodą SPECT. Echokardiografię obciążeniową wykonywał sam badacz posiadający ukończony kurs doskonalący w tym zakresie. Scyntyografię wysiłkową serca wykonywano natomiast w Zakładzie Medycyny Nuklearnej w Łodzi z zastosowaniem MIBI (hexakis-2-methoxy-2-izobutyl-isonitrylu) znakowanego technetem 99. Echokardiograficzną próbę obciążeniową z zastosowaniem dobutaminy wykonywano aparatem *Siemens Versa Plus* zgodnie z zaleceniami Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [46]. Badanie holterowskie przeprowadzono systemem holterowskim firmy ASPEL z cyfrowym rejestratorem. Rejestrację zapisu dokonywano wykorzystując 3 odprowadzenia: CS-2, CM-5 i IS. Jako epizod odcinka przyjęto kryteria Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych [46]. W analizie czasowej HRV uwzględniono parametry zgodnie ze standardami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [49]. Oceny dolegliwości dławicowych dokonano na podstawie wywiadu od chorych i klasyfikowano zgodnie z kryteriami Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego [50] do jednej z następujących klas:

Klasa I – zwyczajna aktywność fizyczna (taka jak chodzenie po płaskim terenie, wchodzenie po schodach) nie wywołuje dławicy. Dławica występuje przy większym, gwałtowniejszym lub dłużej trwającym wysiłku fizycznym związanym z pracą lub rekreacją.

Klasa II – niewielkie ograniczenie zwyczajnej aktywności fizycznej. Dławica występuje: (1) przy szybkim chodzeniu po płaskim terenie lub szybkim wchodzeniu po schodach, (2) przy wchodzeniu pod górę, (3) przy chodzeniu po płaskim terenie lub wchodzeniu po schodach po posiłkach, (4) gdy jest zimno lub wieje wiatr, (5) pod wpływem stresu emocjonalnego, (6) tylko w ciągu kilku godzin po przebudzeniu po przejściu >200 m po płaskim terenie i przy wchodzeniu po schodach na więcej niż jedno piętro w normalnym tempie i w zwykłych warunkach.

Klasa III – znaczne ograniczenie zwykłej aktywności fizycznej. Dławica występuje przy przejściu 100–200 m po płaskim terenie lub przy wchodzeniu po schodach na jedno piętro w normalnym tempie i w zwykłych warunkach.

Klasa IV – jakakolwiek aktywność fizyczna wywołuje dławicę. Może ona występować w spoczynku.

Zużycie NTG krótko działającej oceniono na podstawie kwestionariusza od chorych (liczba dawek w tabletkach lub w aerozolu przyjmowanych w ciągu ostatniego tygodnia poprzedzającego wizytę).

Analiza statystyczna

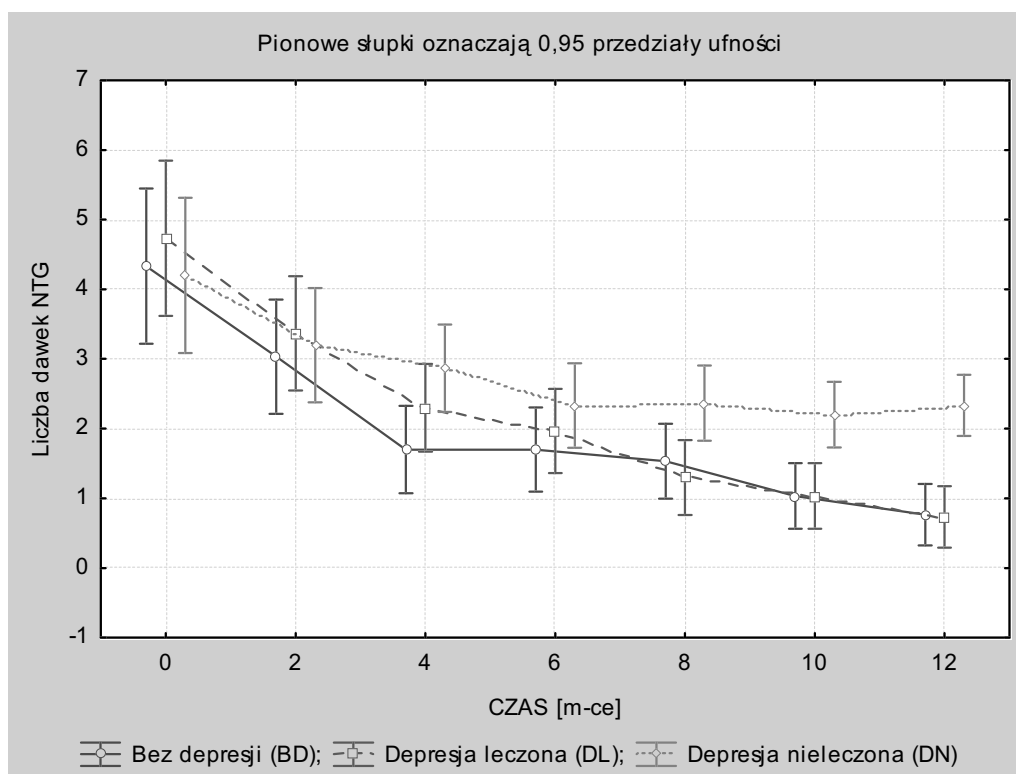
Zastosowano metody opisowe oraz metody wnioskowania statystycznego. W celu opisanego grupy badanych i jej podgrup w analizie cech jakościowych obliczano wskaź-

niki struktury. Dla scharakteryzowania wartości przeciętnej dla cech ilościowych obliczano średnią arytmetyczną (\bar{x}) i medianę (Me). Za miarę rozrzutu przyjęto odchylenie standardowe (SD), wyszczególniano też wartości minimalne i maksymalne oraz współczynnik zmienności (CV%) będący proporcją wartości odchylenia standardowego w stosunku do średniej.

Zgodność rozkładów cech ilościowych z rozkładem normalnym oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka [182] uważanego za jeden z najsilniejszych testów oceny normalności rozkładów dla grup obserwacji 5–2000. Z uwagi na niezgodność rozkładów większości zmiennych z rozkładem normalnym oraz niejednorodność wariancji w grupach analizy istotności różnic dla cech ilościowych wykonano z wykorzystaniem testów nieparametrycznych. I tak do oceny istotności różnic rozkładów w dwóch grupach niezależnych oraz w przypadku analiz dotyczących cech mierzonych za pomocą skal porządkowych korzystano z testu U Manna-Whitneya. Test ten jest uznawany za najsilniejszy nieparametryczny odpowiednik testu t-Studenta dla prób niezależnych i ma zbliżoną do niego interpretację statystyczną. Do oceny istotności różnic rozkładów dla $k > 2$ grup korzystano z testu rang Kruskala-Wallisa. Przy istotnym wyniku tego testu dokonywano następnie porównań post hoc korzystając z testu Manna-Whitneya, przy czym wyliczano dokładne prawdopodobieństwa testowe wykorzystując metodę Monte-Carlo i używając 10000 tabel losowych. Wyliczono 99,9% przedziały ufności dla prawdopodobieństw testowych. Do oceny istotności zmian wyników w czasie w obrębie grup korzystano z nieparametrycznych procedur dla zmiennych zależnych. Przy porównywaniu dwóch pomiarów korzystano z testu kolejności par Wilcozona, a dla $k > 2$ pomiarów używano testu rang Friedmana. Dla cech wyrażonych w skali nominalnej badano strukturę i oceniano częstość występowania poszczególnych klas umieszczając je w tabelach kontyngencji, w których obliczano liczebności oczekiwane. Rodzaj testu istotności dla tabel czteropolowych dobierano w zależności od struktury danych, w tym liczebności oczekiwanych, stosując przy niskich liczebnościach oczekiwanych poprawkę Yatesa lub wyliczając prawdopodobieństwa dokładne. Porównania między grupami dla danych wyrażonych jako proporcje oceniano za pomocą testu niezależności χ^2 . Siłę związku między zmiennymi oceniano za pomocą współczynnika niepewności, który interpretowano przy istotnym wyniku testu niezależności χ^2 . Dla wszystkich analiz, za dopuszczalną wartość prawdopodobieństwa odrzucenia prawdziwej hipotezy zerowej przyjęto $\alpha = 0,05$. Analizy i prezentacje graficzne wyników zostały wykonane z wykorzystaniem pakietów statystycznych SPSS 12.0 PL dla Windows i STATISTICA 8.0 PL dla Windows (licencje Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych UM w Łodzi).

WYNIKI

Badane grupy różniły się wynikiem wg BDI ($p < 0,005$), rozpoznaniem depresji oraz podjęciem leczenia przeciwdepresyjnego. Na leczenie farmakologiczne depresji wyraziły zgodę pacjentki, które miały istotnie wyższe przeciętne wyniki BDI w porównaniu do pacjentek, które nie wyraziły



Rycina 1. Przeciętne tygodniowe zużycie NTG w poszczególnych punktach czasowych (t_0 - t_{12}) w grupach pacjentek bez depresji (BD) z zaburzeniami depresyjnymi leczonymi citalopramem (DL) nieleczonymi (DN).

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (test Kruskala-Wallis).

Figure 1. Mean NTG consumption per week at different time points (t_0 - t_{12}) in three groups of IHD female patients: with no depression (BD), with citalopram-treated depression (DL), and with non-treated depression (DN).

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (the Kruskal-Wallis test).

takiej zgody. Badane grupy nie różniły się istotnie statystycznie w zakresie: wieku, badanych parametrów laboratoryjnych, BMI, przyjmowanych leków kardiologicznych oraz rodzinnego wywiadu w kierunku ChNS ($p > 0,05$).

Zużycie nitrogliceryny w zależności od nasilenia zaburzeń depresyjnych i lękowych

Oceniane grupy nie różniły się istotnie przeciętnym zużyciem NTG przed rozpoczęciem badania oraz po 2, 4 i 6 miesiącach leczenia. Istotne różnice w zużyciu NTG obserwowano po 8, 10 i 12 miesiącach trwania badania. Istotne różnice obserwowano pomiędzy nieleczonymi pacjentkami z depresją (DN) a chorymi z depresją leczoną citalopramem (DL) w t8, t10 i t12 oraz między grupą bez depresji (BD) a grupą z depresją nieleczoną (DN) w t10 i t12. Istotnie wyższe zużycie NTG obserwowano wśród badanych z depresją nieleczoną. W t10 i t12 pacjentki z ChNS i depresją leczoną citalopramem (DL) nie różniły się w zakresie zużycia NTG od pacjentek z ChNS bez depresji. W tym samym punkcie czasowym pacjentki z ChNS i depresją nieleczoną (DN) zużywały istotnie więcej NTG niż chore z pozostałych dwóch grup. Szczegółowe wyniki analiz przedstawiono na ryc. 1.

Celem oceny zmiany zużycia NTG w wyróżnionych grupach pacjentek obliczono nowe zmienne będące różnicą zużycia NTG w danym punkcie czasowym (np. t2, t3, ..., t12) a zużyciem NTG na początku badania (tj. w t0). Przeciętne zmiany zużycia NTG w porównaniu z t0 porównano

w grupach pacjentek z leczonymi (DL) i nieleczoną depresją (DN) i bez nich (BD). Istotne różnice w zakresie zmian zużycia NTG w porównaniu do t0 obserwowano w t4, t8, t10 i t12. W t4, t10 i t12 istotne różnice występowały pomiędzy grupą BD i DN oraz między grupami DL i DN. W t8 istotne różnice występowały pomiędzy grupami DL i DN. Najmniejszą zmianę zużycia NTG obserwowano w grupie pacjentek z nieleczoną depresją (DN). W końcowym punkcie czasowym (t12) zmiana zużycia NTG w porównaniu do wartości wyjściowych (t0) nie różniła się istotnie w grupach pacjentek z depresją leczoną citalopramem (DL) i bez depresji (BD). Istotnie mniejszą zmianę zużycia NTG niż w dwóch poprzednich grupach zaobserwowano w t12 dla pacjentek z nieleczoną depresją (DN) (szczegóły w tabl. 1).

W trakcie trwania badania obserwowano istotny spadek tygodniowego zużycia NTG we wszystkich grupach pacjentek: (BD) bez depresji (test Friedmana, $\chi^2(30;6) = 119,07$; $p < 0,0001$); (DL) z depresją leczoną citalopramem (test Friedmana, $\chi^2(30;6) = 122,1402$; $p < 0,0001$) i (DN) z depresją nieleczoną (test Friedmana, $\chi^2(30;6) = 49,3962$; $p < 0,0001$).

Nasilenie dławicy piersiowej według klasyfikacji CCS

Oceniane grupy nie różniły się istotnie nasileniem dławicy piersiowej po 2, 6 i 10 miesiącach leczenia. Istotne różnice obserwowano przed rozpoczęciem badania oraz po 4, 8 i 12 miesiącach trwania badania. Istotne różnice obserwowano pomiędzy nieleczonymi pacjentkami z depresją (DN)

Tablica 1. Porównanie przeciętnej zmiany zużycia nitrogliceryny (NTG) u pacjentek bez depresji (BD) oraz z depresją leczoną citalopramem (DL) i depresją nieleczoną (DN) w poszczególnych punktach czasowych w porównaniu z wartościami wyjściowymi; $N_{BD} = N_{DL} = N_{DN} = 30$

Table 1. Differences in the mean nitroglycerin (NTG) consumption at different time points (t_0-t_{12}) in comparison to the baseline level in three groups of IHD female patients: with no depression (BD), with citalopram-treated depression (DL), and with non-treated depression (DN); (in each group $N = 30$)

Zmiana użycia NTG	Grupa	Średnia	Mediana	Rozpiętość		SD	Test Kruskala-Wallis		Test Manna-Whitneya (metoda Monte Carlo)		
				od	do		χ^2 (df = 2)	p^*	Grupy porównane	p^{ϵ}	99,9% CI dla p
t_2-t_0	BD	-1,300	-1,00	-10,00	3,00	2,35	1,209	0,546	-	-	-
	DL	-1,367	-1,50	-4,00	2,00	1,43					
	DN	-1,000	-1,00	-6,00	2,00	1,53					
t_4-t_0	BD	-2,633	-2,0	-12,0	0,0	2,36	9,531	<u>0,009</u>	BD vs DL	0,661	0,645-0,667 ^A
	DL	-2,433	-2,0	-11,0	0,0	2,19			BD vs DN	<u>0,007</u>	0,004-0,01 [†]
	DN	-1,333	-1,0	-8,0	1,0	1,86			DL vs DN	<u>0,011</u>	0,007-0,014 [‡]
t_6-t_0	BD	-2,633	-2,0	-11,0	0,0	2,19	4,861	0,088	-	-	-
	DL	-2,767	-2,5	-9,0	0,0	2,21					
	DN	-1,867	-1,0	-11,0	1,0	2,39					
t_8-t_0	BD	-2,800	-2,0	-10,0	0,0	2,23	8,66	<u>0,013</u>	BD vs DL	0,284	0,269-0,298 ^A
	DL	-3,433	-3,0	-12,0	0,0	2,51			BD vs DN	0,051	0,043-0,058 [†]
	DN	-1,833	-1,0	-9,0	2,0	2,12			DL vs DN	<u>0,004</u>	0,002-0,006 [‡]
$t_{10}-t_0$	BD	-3,300	-3,0	-12,0	0,0	2,55	10,893	<u>0,004</u>	BD vs DL	0,4	0,383-0,416 ^A
	DL	-3,700	-3,5	-13,0	0,0	2,58			BD vs DN	<u>0,013</u>	0,01-0,017 [†]
	DN	-2,000	-2,0	-11,0	2,0	2,42			DL vs DN	<u>0,002</u>	0,001-0,004 [‡]
$t_{12}-t_0$	BD	-3,567	-3,5	-13,0	0,0	2,62	13,168	<u>0,001</u>	BD vs DL	0,433	0,417-0,45 ^A
	DL	-4,000	-4,0	-13,0	0,0	2,73			BD vs DN	<u>0,003</u>	0,001-0,005 [†]
	DN	-1,867	-1,0	-11,0	2,0	2,54			DL vs DN	<u>0,001</u>	<0,001-0,001 [‡]

podkreślono istotne zależności; $t_0 \dots t_{12}$ – punkty czasowe obserwacji, co 2 miesiące; SD – odchylenie standardowe; df – liczba stopni swobody;

χ^2 – wartość statystyki χ^2 dla testu ANOVA Kruskala-Wallis;

p^* – wartość dwustronnego asymptotycznego prawdopodobieństwa testowego dla testu Kruskala-Wallis;

p^{ϵ} – wartość dwustronnego dokładnego prawdopodobieństwa testowego dla testu Manna-Whitneya obliczona zgodnie z procedurą Monte-Carlo (próba 10000 tabel losowych przy liczbie startowej generatora liczb losowych 950129438^A, 1518639446[†], 1412775995[‡])

99,9% CI – 99,9% przedział ufności dla p obliczonego metodą Monte Carlo

a chorymi z depresją leczoną citalopramem (DL) w t_4 , t_{12} oraz między grupą bez depresji (BD) a grupą z depresją nieleczoną (DN) w t_0 , t_4 , t_8 i t_{12} . Istotnie wyższe nasilenie dławicy piersiowej obserwowano w tych punktach czasowych wśród pacjentek z nieleczonymi zaburzeniami depresyjnymi. W t_{12} pacjentki z ChNS i depresją leczoną citalopramem (DL) nie różniły się w zakresie nasilenia dławicy piersiowej od pacjentek z ChNS bez depresji. W tym samym punkcie czasowym pacjentki z ChNS i depresją nieleczoną (DN) zgłaszały istotnie większe nasilenie dolegliwości dławicowych w porównaniu z oboma pozostałymi grupami. Szczegółowe wyniki analiz zamieszczono na ryc. 2.

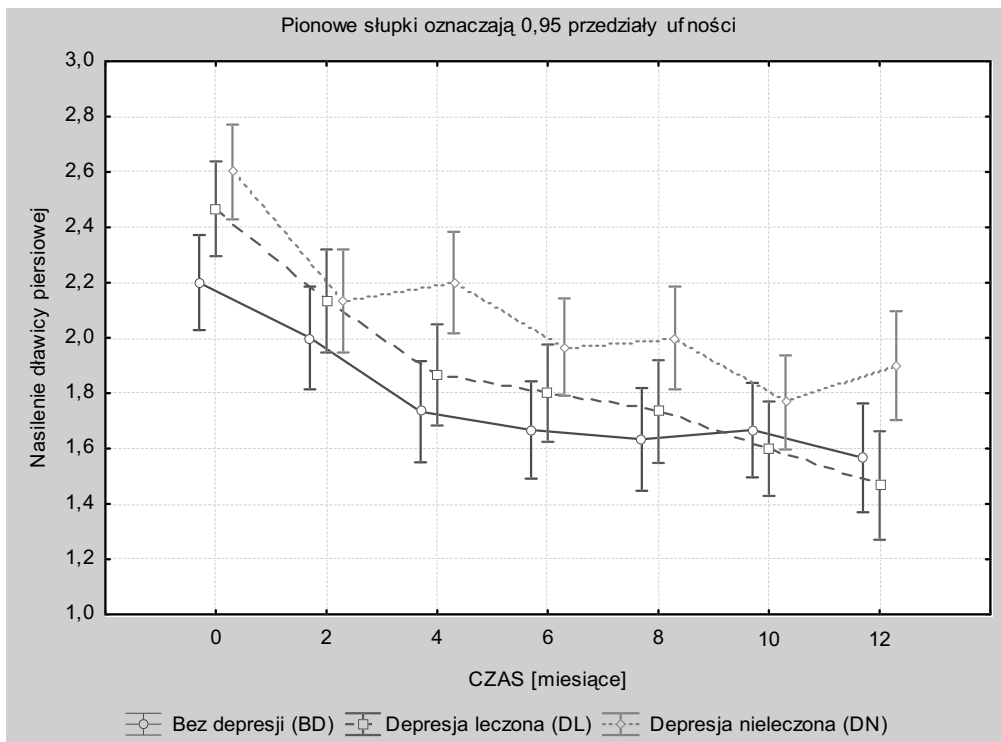
Celem oceny zmiany nasilenia dławicy piersiowej wg CCS w wyróżnionych grupach obliczono nowe zmienne będące różnicą nasilenia choroby w danym punkcie czasowym (np. t_2 , t_4 , ..., t_{12}) a nasileniem na początku badania (t_j w t_0). Przeciętne zmiany nasilenia dławicy piersiowej wg CCS w stosunku do t_0 porównano w grupach pacjentek z leczonymi (DL) i nieleczoną depresją (DN) i bez niej (BD). Istotne różnice w zakresie zmiany nasilenia dławicy piersiowej obserwowano w t_{10} i t_{12} w porównaniu do t_0 . W t_{10} i t_{12} istotne różnice występowały pomiędzy grupą BD i DL. W t_{10} istotne różnice występowały także pomię-

dzy grupami BD i DN. W końcowym punkcie czasowym przeciętne zmiany nasilenia dławicy piersiowej ($t_{12}-t_0$) nie różniły się istotnie w grupie pacjentek z depresją nieleczoną (DN) w porównaniu z pozostałymi dwiema grupami. Natomiast istotnie większą redukcję nasilenia dolegliwości dławicowych ($t_{12}-t_0$) zaobserwowano dla pacjentek z depresją leczoną citalopramem (DL) w porównaniu z pacjentkami bez depresji (BD) – tabl. 2.

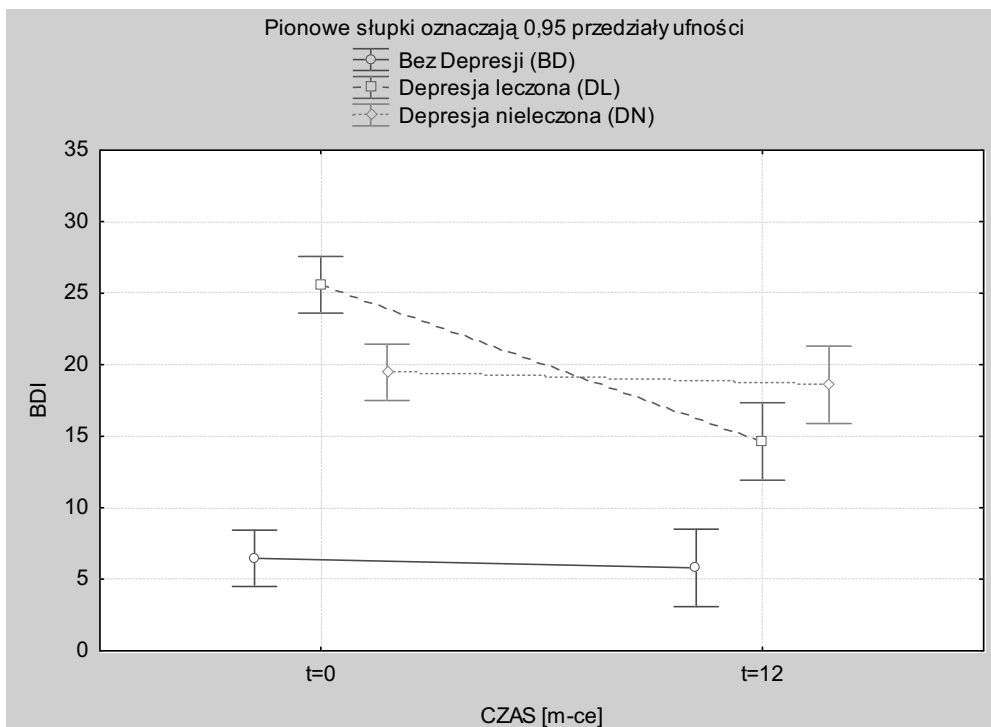
W trakcie trwania badania obserwowano istotny spadek nasilenia dławicy piersiowej we wszystkich grupach pacjentek: (BD) bez depresji (test Friedmana, $\chi^2(30;6) = 55,8573$; $p < 0,0001$); (DL) z depresją leczoną citalopramem (test Friedmana, $\chi^2(30;6) = 85,42$; $p < 0,0001$) i (DN) z depresją nieleczoną (test Friedmana, $\chi^2(30;6) = 63,6$; $p < 0,0001$).

Zmiany nasilenia objawów depresyjnych ocenianych przy pomocy BDI

Oceniane grupy pacjentek różniły się istotnie nasileniem objawów depresyjnych ocenianych za pomocą BDI w czasie t_0 i t_{12} . Najniższe wyniki BDI obserwowano w t_0 i t_{12} w grupie pacjentek z ChNS (BD). Wśród pacjentek z ChNS i depresją istotnie wyższe wartości BDI obserwowano w t_0 w grupie pacjentek, które podjęły psychofarmakoterapię



Rycina 2. Przeciętne nasilenie dławicy piersiowej według CCS w poszczególnych punktach czasowych (t_0 - t_{12}) w grupach pacjentek bez depresji (BD) z zaburzeniami depresyjnymi leczonymi citalopramem (DL) nieleczonymi (DN). * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (test Kruskala-Wallis)
 Figure 2. Mean severity of CCS-assessed suffocating symptoms at different time points (t_0 - t_{12}) in three groups of IHD female patients: with no depression (BD), with citalopram-treated depression (DL), and with non-treated depression (DN).
 * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (the Kruskal-Wallis test).



Rycina 3. Zmiany nasilenia objawów depresyjnych ocenianych za pomocą Inwentarza Depresji Becka w poszczególnych punktach czasowych (t_0 - t_{12}) w grupach pacjentek z ChNS bez depresji (BD), z zaburzeniami depresyjnymi leczonymi citalopramem (DL) i nieleczonymi (DN). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (test Kruskala-Wallis)
 Figure 3. Changes over time in depressive symptoms severity assessed using the BDI at different time points (t_0 - t_{12}) in three groups of IHD female patients: with no depression (BD), with citalopram-treated depression (DL), and with non-treated depression (DN).
 * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (the Kruskal-Wallis test).

Tablica 2. Porównanie przeciętnej zmiany nasilenia dławicy piersiowej wg CCS u pacjentek bez depresji (BD), z depresją leczoną citalopramem (DL) i depresją nieleczoną (DN) w poszczególnych punktach czasowych w porównaniu z wartościami wyjściowymi; $N_{BD} = N_{DL} = N_{DN} = 30$.

Table 2. Differences in the mean CCS-assessed severity of suffocating symptoms at different time points (t_0-t_{12}) in comparison to the baseline level in three groups of IHD female patients: with no depression (BD), with citalopram-treated depression (DL), and with non-treated depression (DN); (in each group $N = 30$)

Zmiana nasilenia dławicy wg CCS	Grupa	Średnia	Mediana	Rozpiętość		SD	Test Kruskala-Wallis		Test Manna-Whitneya (metoda Monte Carlo)		
				od	do		χ^2 (df = 2)	p*	Grupy porównane	p ^ε	99,9% CI dla p
t ₂ -t ₀	BD	-0,200	0,0	-1,0	1,0	0,61	2,901	0,234	-	-	-
	DL	-0,333	0,0	-1,0	1,0	0,55					
	DN	-0,467	0,0	-1,0	0,0	0,51					
t ₄ -t ₀	BD	-0,467	0,0	-1,0	0,0	0,51	2,822	0,244	-	-	-
	DL	-0,600	-1,0	-1,0	1,0	0,56					
	DN	-0,400	0,0	-1,0	0,0	0,50					
t ₆ -t ₀	BD	-0,533	-1,0	-1,0	1,0	0,57	0,823	0,663	-	-	-
	DL	-0,667	-1,0	-1,0	0,0	0,48					
	DN	-0,633	-1,0	-1,0	0,0	0,49					
t ₈ -t ₀	BD	-0,567	-1,0	-1,0	0,0	0,50	1,987	0,370	-	-	-
	DL	-0,733	-1,0	-1,0	0,0	0,45					
	DN	-0,600	-1,0	-1,0	0,0	0,50					
t ₁₀ -t ₀	BD	-0,533	-1,0	-1,0	0,0	0,51	7,686	0,021	BD vs DL	0,033	0,027-0,039 ^A
	DL	-0,867	-1,0	-2,0	0,0	0,57			BD vs DN	0,023	0,018-0,028 ^F
	DN	-0,833	-1,0	-1,0	0,0	0,38			DL vs DN	1,000	0,001-0,004 ^F
t ₁₂ -t ₀	BD	-0,633	-1,0	-2,0	0,0	0,56	6,547	0,038	BD vs DL	0,024	0,999-1,000 ^A
	DL	-1,000	-1,0	-2,0	0,0	0,59			BD vs DN	0,520	0,503-0,536 ^F
	DN	-0,700	-1,0	-1,0	1,0	0,53			DL vs DN	0,072	0,064-0,081 ^F

podkreślono istotne zależności; t₀...t₁₂ – punkty czasowe obserwacji, co 2 miesiące; SD – odchylenie standardowe; df – liczba stopni swobody;

CCS – Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne;

χ^2 – wartość statystyki χ^2 dla testu ANOVA Kruskala-Wallis;

p* – wartość dwustronnego asymptotycznego prawdopodobieństwa testowego dla testu Kruskala-Wallis;

p^ε – wartość dwustronnego dokładnego prawdopodobieństwa testowego dla testu Manna-Whitneya obliczona zgodnie z procedurą Monte-Carlo (próbna 10000 tabel losowych przy liczbie startowej generatora liczb losowych 950129438^A, 1518639446^F, 1412775995^F)

99,9% CI – 99,9% przedział ufności dla p obliczonego metodą Monte Carlo

(DL) w porównaniu z chorymi odmawiającymi leczenia (DN). Natomiast w punkcie czasowym t12 pacjentki z ChNS i nieleczoną depresją (DN) charakteryzowała się istotnie wyższym nasileniem objawów depresyjnych w porównaniu z grupą bez depresji (BD), jak i z depresją leczoną citalopramem (DL) – ryc. 3.

Zmianą nasilenia objawów depresyjnych oraz lęku jako stanu i cechy a zmiana nasilenia cech istotnie różnicujących badane grupy – analiza pomocnicza

Analizy korelacyjne wykonano celem oceny związków zmian w nasileniu cech, które istotnie różnicowały, jak się okazało pacjentki należące do osobnych grup ze zmianą nasilenia objawów depresyjnych i lękowych. Jako miary siły związku, ze względu na brak normalności rozkładów zmiennych, wykorzystano współczynnik korelacji tau Kendalla, którego istotność oceniano następnie za pomocą testu istotności różnic. We wszystkich grupach pacjentek tj. BD, DL i DN wykazano istnienie istotnej dodatniej korelacji pomiędzy zmianą nasilenia objawów depresyjnych ocenianych za pomocą BDI i zmianami nasilenia lęku jako stanu i cechy (STAI-X1, -X2). Tylko u badanych z ChNS i współistniejącą

depresją leczoną citalopramem (DL) obserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy zmianą zużycia NTG (t12-t0) a zmianą nasilenia lęku jako stanu (STAI-X1: tau = 0,47; p=0,0003) i lęku jako cechy (STAI-X2: tau=0,33; p=0,0096), lecz nie między zmianą nasilenia depresji wg BDI (tabl. 3)

DYSKUSJA

Podczas rocznej obserwacji 3 grup pacjentek z ChNS (1) bez depresji, (2) z depresją leczoną i (3) nieleczoną stwierdzono, że tylko w dwóch pierwszych grupach występowała znacząca zmiana zużycia NTG oraz nasilenia dolegliwości dławicowych, choć we wszystkich badanych grupach uzyskano w badaniach obiektywnych podobne efekty leczenia ChNS, co sugeruje, że obecność depresji i objawów lękowych wpływa istotnie na monitorowane parametry (zużycie NTG oraz subiektywną ocenę nasilenia dolegliwości dławicowych). W przeprowadzonym badaniu stwierdzono również istotną statystycznie korelację między obniżeniem zużycia NTG a zmniejszeniem nasilenia lęku jako cechy i jako stanu, ale nie zmian w nasileniu depresji u osób

Tablica 3. Korelacja pomiędzy zmianą nasilenia objawów depresyjnych oraz lęku jako stanu i cechy a zmianą nasilenia cech, które okazały się istotnie różnicującymi badane grupy – analiza pomocnicza.

Table 3. Correlations between changes in the severity of depressive and state/trait anxiety symptoms and changes in the level of characteristics that turned out to significantly differentiate between the groups studied – a supplementary analysis.

Badana korelacje	Grupa kobiet chorych na chorobę niedokrwienna serca								
	bez depresji			z depresja nieleczoną			z depresja leczoną (citalopram)		
	τ	Z	p	τ	Z	p	τ	Z	p
Między zmianą wg BDI (0–12) a zmianą									
– nasilenia lęku jako cechy (STAI-X1) (0–12)	0,31	2,390	0,0168	0,34	2,615	0,0089	0,60	4,640	<0,0001
– nasilenia lęku jako stanu (STAI-X2) (0–12)	0,29	2,284	0,0224	0,38	2,916	0,0035	0,61	4,725	<0,0001
– zużycia NTG (0–12)	0,19	1,438	0,1505	0,01	0,058	0,9538	–0,04	–0,282	0,7778
– nasilenia ChNS wg CCS (0–12)	–0,22	–1,733	0,0832	–0,17	–1,346	0,1783	0,38	2,930	<0,0034
Między zmianą wg STAI-X1 (0–12) a zmianą									
– zużycia NTG (0–12)	0,11	0,871	0,3840	0,47	3,610	0,0003	–0,17	–1,292	0,1964
– nasilenia ChNS wg CCS (0–12)	–0,01	–0,077	0,9387	0,05	0,369	0,7120	–0,27	–2,063	0,0392
Między zmianą wg STAI-X2 (0–12) a zmianą									
– zużycia NTG (0–12)	–0,14	–1,055	0,2912	0,33	2,591	0,0096	–0,06	–0,442	0,6582
– nasilenia ChNS wg CCS (0–12)	0,13	0,976	0,3292	0,23	1,806	0,0709	–0,10	–0,752	0,4518

NTG – nitrogliceryna; CHNS – choroba niedokrwienna serca; CCS – Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; BDI – Inwentarz depresji Becka;

STAI – inwentarz stanu i cechy lęku;

τ – współczynnik korelacji rangowej Kendalla;

Z – wartość standaryzowana rozkładu normalnego dla testu istotności dla współczynnika δ Kendalla;

p – wartość dwustronnego asymptotycznego prawdopodobieństwa testowego dla testu istotności współczynnika δ Kendalla

z ChNS leczonych citalopramem. Z tego faktu wynika, że przede wszystkim lęk, zarówno jako cecha a także jako stan, jest źródłem nadmiernego leczenia, pomyłek w ocenie przebiegu ChNS, a także generuje być może niepotrzebne koszty ekonomiczne. Na pewno jest to mniejszy problem niż „niedodiagnozowanie” ChNS u kobiet, bo nie wiąże się z zagrożeniem życia pacjentów, to jednak wydaje się bardzo poważny w swoich skutkach. Wydaje się, że dla zwiększenia i prawidłowej oceny efektów leczenia ChNS konieczna jest potwierdzenie lub wykluczenie współistnienia depresji, a przede wszystkim lęku.

WNIOSKI

Po roku obserwacji kobiet z ChNS stwierdzono, że:

1. istotne zmniejszenie zużycia nitrogliceryny wystąpiło tylko u pacjentek bez depresji i z depresją leczoną farmakologicznie,
2. istotna statystycznie zmiana w nasileniu dolegliwości dławicowych wystąpiła u badanych z CHNS bez depresji i z depresją leczoną, natomiast w grupie z depresją nieleczoną nasilenie dolegliwości nie uległo zmianie,
3. we wszystkich grupach pacjentek wykazano istnienie istotnej dodatniej korelacji pomiędzy zmianą nasilenia objawów depresyjnych ocenianych za pomocą BDI i zmianami nasilenia lęku jako stanu i cechy (STAI-X1, STAI-X2),
4. tylko u badanych z CHNS i jednocześnie depresją leczoną citalopramem obserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy zmniejszeniem zużycia nitrogliceryny ($t_{12}-t_0$) a obniżeniem poziomu lęku jako stanu i lęku jako cechy, lecz nie między zmianą nasilenia depresji wg BDI.

PIŚMIENNICTWO

1. Rywik S, Broda G, Piotrowski W. Epidemiologia chorób układu krążenia. Program POL-MONICA Warszawa. Kardiol Pol. 1996; 44: 7–15.
2. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hades SN, Judelson DR, Keenan NL, McBride P, Oparli S, Ouyang P, Moz MC, Mendelssohn ME, Pasternak RC, Pinn VM, Robertson RM, Schenck-Gustafsson RN, Sila CA, Smith SC, Sopko Jr G, Taylor AL, Walsh BW, Wegner NK, Williams CL. Evidence – Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. Circulation. 2004; 109: 672–693.
3. Barolsky SM, Gilbert CA, Faraqui A, Nutter DO, Schlaut RC. Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: a non Bayes factor. Circulation. 1979; 60: 1021–1027.
4. Nowicka A, Wierchowicki M, Szymanowska K. Elektrokardiograficzny test wysiłkowy, echokardiograficzna próba z dobutaminą oraz scyntygrafia perfuzyjna Tc99mSPECT w rozpoznaniu choroby wieńcowej u kobiet. Folia Kardiol. 2001; suplement 8: D45–D52.
5. Sketch M, Mohiuddin S, Lynch J, Zencka AE, Runco K. Significant sex differences in correlation of electrocardiographic exercise testing and coronary angiograms. Am J Cardiol. 1975; 36: 169–173.
6. Sawada SG, Ryan T, Fineberg N, Armstrong WR, Judson WE, Feigenbaum H. Exercise echocardiographic detection of coronary artery disease in women. J Am Coll Cardiol. 1989; 14: 1440–1447.
7. Drożdż J, Gabryel J. Zastosowanie echokardiograficznej próby dipirydamolowej w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca. Ultrasonografia. 2005; 20: 110–113.
8. Marwick TH. Stress echocardiography. Heart. 2003; 89: 113–118.
9. Pasiński T, Szwed H. Rola badania echokardiograficznego w rozpoznawaniu choroby wieńcowej u kobiet. Kardiol Pol. 2000; 52 (suplement III): III16–III19.

10. Teresińska A. Badanie radioizotopowe w rozpoznaniu choroby niedokrwiennej serca u kobiet. *Kardiologia Pol.* 2000; 52 (suplement III): III20–III24.
11. Piotrowicz R. Ambulatoryjna rejestracja EKG metodą Holtera w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca u kobiet. *Kardiologia Pol.* 2000; 52 (suplement III): III25–III27.
12. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, Smith KM, von Mering GO, Sopko G, Merz CNB. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (suplement S): S30–S35.
13. 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.
14. Bunker SJ, Colquhoun DM, Murray D, 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.
15. Lesperance F, Frasure-Smith N. The Seduction of Death. *Psychosom Med.* 1999; 61: 18–20.
16. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60: 627–636.
17. 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.
18. Januzzi J, Pasternak RC. Depresja, wrogość i izolacja społeczna pacjentów z chorobą wieńcową. *Kardiologia po Dyplomie.* 2002; 1 (5): 8–16.
19. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology and treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 1998; 55: 580–592.
20. 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.
21. 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.
22. Zellweger MJ, Osterwalder RH, Lengewitz W, Pfisterer ME. Coronary artery disease and depression. *Eur Heart J.* 2004; 25: 3–9.
23. 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.
24. Rybakowski J. Depresja a choroby układu sercowo-naczyniowego. *WPA Bull Depr.* 2003; 7: 14–16.
25. Swenson JR, O'Connor CM, Barton D, van Zyl T, Wedberg K. Influence of depression and effect of treatment with sertraline on quality of life after hospitalization for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 1271–1276.
26. Twardowska K, Rybakowski J. Oś limbiczno-podwzgórzowa w depresji. *Psychiatr Pol.* 1996; 30: 741–755.
27. Wysocki H, Rybakowski J. Depresja a choroba niedokrwienności serca. *Kardiologia Pol.* 1999; 51: 248–253.
28. 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.
29. Carney MR, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med.* 2005; 67: S29–S33.
30. 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.
31. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J.* 2000; 140: S77–S83.
32. Carney MR, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med.* 2005; 67: S29–S33.
33. Joint KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry.* 2003; 54: 248–261.
34. Laghrissi-Thode M, Wagner WR, Pollock BR, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry.* 1997; 42: 290–295.
35. Szlachcińska-Heymann A, Rybakowski J. Rola depresji w patogenezie choroby niedokrwiennej serca. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej.* 2004; 4: 95–101.
36. Markovitz JH, Matthews KA. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiological mechanisms. *Psychosom Med.* 1991; 53: 643–668.
37. 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.
38. Empena 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.
39. Lesperance F, Frasure-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.
40. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M. Aktywacja układu immunologicznego w depresji endogennej. *Psychiatr Pol.* 1996; 30: 771–782.
41. 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.
42. 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.
43. Broadley AJM, Korszun A, Jones CJH, Frenneaux MP. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart.* 2002; 88: 521–524.
44. 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.
45. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Pipkin Sh, Whooley MA. Depression and medical adherence in outpatients with coronary artery disease. Findings from Heart and Soul Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 2508–2513.
46. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pia IL, Rodney R, Simons-Morton DG, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: A statement for healthcare professionals from American Heart Association. *Circulation.* 2001; 104: 1694–1740.

47. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC. ACC / AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1531–1540.
48. Knoebel SB, Crawford MH, Dunn MI, Fisch C, Forrester JS, Hutter Am, Kennedy HL, LuX RL, Sheffield LT, Fisch C. Guidelines for ambulatory electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Ambulatory Electrocardiography). *Circulation.* 1989; 79: 206–215.
49. Committee of the Task Force of European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996; 93: 1043–1065.
50. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976; 54: 522–523.

Wpłynęło: 28.08.2008. Zrecenzowano: 22.09.2008. 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, jabl@csk.am.lodz.pl