

ДЕПРЕССИЯ, ТРЕВОГА И ИНФАРКТ МИОКАРДА: ВСЕ ТОЛЬКО НАЧИНАЕТСЯ

Часть I

Ю.А. Васюк, А.В. Лебедев

Кафедра клинической функциональной диагностики, Московский государственный
медико-стоматологический университет

Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается (Часть I)

Ю.А. Васюк, А.В. Лебедев

Кафедра клинической функциональной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет

Обзор посвящен вопросам коморбидности инфаркта миокарда и тревожно-депрессивных расстройств. В первой части представлены данные о распространенности депрессии при инфаркте миокарда, патофизиологических механизмах, связывающих депрессию и ишемическую болезнь сердца (ИБС). Обсуждается влияние сопутствующих депрессивных расстройств на клиническое течение и прогноз у больных инфарктом миокарда. Вторая часть (РФК 2007, 4) будет посвящена тревожным расстройствам при инфаркте миокарда, влиянию тревожно-депрессивных расстройств на качество жизни больных инфарктом миокарда. Также будут рассмотрены современные представления о терапии тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: депрессия, тревога, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца.

РФК 2007;3:41-51

Depression, anxiety and myocardial infarction: everything just begins (Part I)

Y.A. Vasyuk, A.V. Lebedev

Department of clinical functional diagnostics, Moscow State Medical Stomatological University

A review is devoted to a comorbidity of myocardial infarction and anxious and depressive disorders. In the first part data concerning prevalence of depression in myocardial infarction, pathophysiological mechanisms connecting depression and ischemic heart disease (IHD) are given. Influence of concomitant depressive disorders on clinical state and forecast of patients after myocardial infarction is discussed. The second part of the review (Rational Pharmacother. Cardiol. 2007, 4) will be devoted to the anxious disorders in myocardial infarction as well as to influence of anxious and depressive disorders on life quality of patients with myocardial infarction. Besides, contemporary approaches to the therapy of anxious and depressive disorders in patients with IHD will be discussed.

Key words: depression, anxiety, myocardial infarction, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:41-51

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) – одна из ведущих причин смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Прогноз при ОИМ определяется его типом, локализацией и распространенностью, а также развитием осложнений, в частности, выраженностью ремоделирования левого желудочка, в значительной степени определяющего формирование хронической сердечной недостаточности (ХСН). Появившиеся в последние десятилетия данные свидетельствуют, что наличие сопутствующих расстройств аффективного спектра (депрессии и тревоги) оказывает негативное влияние на течение и прогноз при ОИМ [2,3]. Это побуждает исследователей к активному научному поиску причин, обуславливающих эту взаимосвязь [4-7], а также возможностей коррекции аффективных расстройств современными психофармакологическими средствами [8-12]. Изучение упомянутых аспектов представляется важным для оптимизации лечения и реабилитации больных ОИМ и улучшения их прогноза.

Депрессия при остром инфаркте миокарда

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению депрессии в общей медицинской практике, в частности у пациентов с ОИМ [13-16]. Актуальность проблемы определяется тем, что, по данным ВОЗ, при сохранении существующих демографических тенденций к 2020 г. депрессия выйдет на второе место по

сле ишемической болезни сердца (ИБС) по числу утраченных лет полноценной жизни [17].

Эпидемиология и критерии диагноза

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра [18] выделены диагностические критерии, позволяющие дифференцировать клинически значимую депрессию от адаптивных реакций на стресс, тяжелую утрату, также проявляющихся печалью, подавленностью, снижением жизненной активности. К основным критериям относятся сниженное, подавленное настроение (на протяжении большей части дня), снижение или утрата интересов, способности испытывать удовольствие и снижение активности с повышенной утомляемостью. Дополнительные критерии – снижение концентрации внимания, неспособность сосредоточиться; снижение самооценки и чувство неуверенности в себе; ажитация или заторможенность; идеи виновности и самоуничтожения; повторяющиеся мысли о смерти, суицидальные попытки; нарушения сна (бессонница или сонливость); нарушения аппетита (с изменениями массы тела).

«Большую» депрессию (тяжелый и средней тяжести депрессивный эпизод) диагностируют при наличии у пациента не менее 5 критериев в течение 2 нед и более, причем наличие минимум двух основных критериев является обязательным. Врачи общей практики и кардиологи чаще сталкиваются с менее выраженными

депрессивными состояниями, так называемой «малой» депрессией, которая подразумевает наличие у больного подавленного настроения или утраты интересов на протяжении 2 недель и более в сочетании с двумя любыми дополнительными критериями из числа приведенных выше.

В настоящее время установлено, что симптомы расстройств депрессивного спектра выявляются у 10 - 65% пациентов, госпитализированных по поводу ОИМ, при этом до 22% из них имеют выраженное депрессивное расстройство («большую» депрессию) [3, 19]. При отсутствии специального скрининга депрессия при ОИМ часто остается нераспознанной, а клинически выраженная депрессия диагностируется менее чем в 15%, отдельные же депрессивные симптомы - менее чем в 25% случаев [8, 20-23]. Значительные различия в распространенности депрессивных расстройств при ОИМ связаны с тем, что в опубликованных исследованиях используются разные методические подходы, критерии диагноза, сроки наблюдения, диагностические инструменты (клиническое интервью или заполнение пациентами специальных опросников). В связи с этим получаемые результаты с трудом поддаются сопоставлению.

По данным клинико-эпидемиологического исследования «КОМПАС» по изучению депрессии в практике врачей терапевтического профиля, проведенного в 2002-2003 гг. в 35 центрах РФ, депрессивные расстройства были выявлены, в среднем, у 45,9% обследованных. При ИБС этот показатель был выше и составил 56%, причем выраженное депрессивное расстройство имели 30,9% пациентов [24]. По данным М.А. Качковского [25], расстройства депрессивного спектра при ИМ выявлялись в 27,2% случаев, а по данным Л.И. Сыромятниковой и соавт. [26], распространенность депрессивных расстройств у пациентов с ИМ составила 29,0% случаев. Депрессия при ОИМ в 2-4 раза чаще выявляется у женщин, нежели у мужчин [27-29], кроме того, риск возникновения выраженной депрессии увеличивается с возрастом примерно в 1,4 раза на каждые 10 лет жизни [24, 30]. На основании анализа социального статуса пациентов показано, что депрессия достоверно чаще выявляется у пациентов, не состоящих в браке и имеющих низкий уровень образования [24, 31, 32].

F. Lesperance и соавт., обследуя пациентов с ОИМ, установили, что 27,5% из них имели, по меньшей мере, один депрессивный эпизод до развития ОИМ (7,7% в течение предшествовавшего года) [33]. Суммарно же во время пребывания в стационаре или в течение года после выписки из него депрессия была выявлена у 31,5% пациентов. По данным авторов, у каждого третьего пациента, не имевшего симптомов депрессии непосредственно после ОИМ, клинически выраженное

депрессивное расстройство развивалось в течение первого года наблюдения.

Сравнительно недавно опубликованы данные об определенных различиях депрессии, выявляемой при ОИМ и при других состояниях [34]. Заслуживают внимания наблюдения J.V. Dijkstra и соавт. [35], G. Chara-gain и соавт. [36], в которых продемонстрировано, что когнитивный профиль пациентов с «большой» депрессией после ОИМ отличается от такового при депрессиях, не связанных с кардиальной патологией, что может быть обусловлено различным генезом этих состояний. Кроме того, по данным С.М. Dickens и соавт. [37], Т. Spijkerman и соавт. [38, 39], факторы риска развития депрессии, возникающей до или после ОИМ, также различаются. В первом случае имеют значение социальная изоляция и высокий уровень стресса у пациентов независимо от каких-либо проблем с «физическим» здоровьем, а во втором определяющим является нарастание тяжести общесоматического состояния пациентов вследствие ОИМ при отсутствии значимых психосоциальных факторов риска. Обнаруженные различия, вероятно, могут обуславливать различное влияние предшествующей ОИМ и впервые возникшей после ОИМ депрессии на течение постинфарктного периода и прогноз, а также разную успешность терапии этих состояний.

Патофизиологические механизмы взаимосвязи депрессии и ИБС

В настоящее время нет концепций, исчерпывающе объясняющих механизм негативного влияния депрессии на течение и прогноз при ОИМ. В литературе обсуждаются две большие группы факторов, предположительно обуславливающих такую взаимосвязь. К первой группе относятся прямые патофизиологические факторы, ко второй - косвенные, «поведенческие» реакции, модифицирующие другие факторы риска ИБС и снижающие приверженность пациентов назначенной терапии.

Известно, что в цереброспинальной жидкости пациентов с депрессией повышено содержание кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ), вырабатываемого в гипоталамусе [40]. Воздействуя на рецепторы передней доли гипофиза, КРФ стимулирует увеличение синтеза и освобождения адренокортикотропного гормона (АКТГ), который, в свою очередь, приводит к гипертрофии коры надпочечников, стимуляции высвобождения глюкокортикоидов (кортизол) из коры и катехоламинов (норадреналин) из мозгового слоя надпочечников. В норме эти процессы непродолжительны, поскольку гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Установлено, что в передней доле гипофиза локализуются глюкокортикоидные рецепторы, ко-

торые играют ключевую роль в торможении ГНС и дальнейшей секреции глюкокортикоидов в условиях стресса [41,42], однако при депрессии этот механизм обратной связи, по-видимому, не работает [43]. Избыточная активация ГНС характеризуется увеличением уровня кортизола в плазме крови, притуплением реакции АКТГ на введение КРФ, отсутствием подавления секреции кортизола после введения дексаметазона [5,7]. Кроме того, отмечаются дислипидемия, повышение артериального давления (АД), эндотелиальная дисфункция и ингибирование процессов нормального заживления [5,44-46]. Последний фактор, вероятно, может негативно сказываться на процессах ремоделирования левого желудочка после ОИМ.

У пациентов с депрессией отмечаются гиперактивация симпатикоадреналовой системы (САС), повышение уровня циркулирующего в плазме норадреналина [47,48], что приводит к относительной тахикардии, повышению потребления миокардом кислорода, изменениям в системе гемостаза и наряду с гиперкортизолемией к артериальной гипертензии. Кроме того, показано, что чрезмерная симпатическая активация может приводить к тяжелой обратимой систолической дисфункции левого желудочка даже у пациентов без ИБС [49].

Помимо активации ГНС и САС, у пациентов с депрессией определяется дисбаланс в деятельности звеньев автономной нервной системы, выявляемый при изучении вариабельности ритма сердца (ВРС), что также может негативно влиять на прогноз у этих больных [50]. Установлено, что различия временных интервалов между последовательными сердечными сокращениями определяются, главным образом, модулирующим действием автономной нервной системы на естественный водитель ритма сердца – синусовый узел. ВРС, таким образом, отражает баланс между симпатическим и парасимпатическим ее отделами; низкая ВРС предполагает повышение активности симпатических или снижение парасимпатических модуляций, либо одновременные изменения в этих звеньях вегетативной нервной системы [51]. При анализе спектральной мощности ВРС считается, что низкочастотный диапазон мощности ВРС отражает совместные изменения тонуса симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы, в то время как высокочастотный диапазон определяется, в первую очередь, вагусными модуляциями [52,53]. Установлено, что у пациентов с ИБС снижение ВРС прогностически неблагоприятно и ассоциируется с повышением смертности [54,55] и частоты возникновения желудочковой тахикардии [56].

Еще одним возможным механизмом, определяющим взаимосвязь депрессии и ОИМ, является нарушение деятельности серотонинергической системы организма. Как известно, серотонин провоцирует агрегацию

тромбоцитов, сосудистый спазм и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и, кроме того, обладает центральными симпатингибирующими свойствами [57]. Согласно проведенным исследованиям полиморфизма гена-переносчика серотонина, установлено, что гомозиготный доминантный генотип SS является защитным, а рецессивный LL – наоборот, predisposing к развитию ОИМ [57,58]. Отмечено, что генотип LL может predisposing также к развитию депрессии и избыточной реакции частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня артериального давления (АД) на психологический стресс [59,60], хотя результаты проведенных исследований носят противоречивый характер [61,62]. Кроме того, согласно одной из доминирующих на данный момент теорий уровень серотонина в центральной нервной системе при депрессии снижается, что приводит, в частности, к усилению симпатического тонуса [64,65], однако единого суждения по этому вопросу в литературе нет [63]. С другой стороны, при ОИМ происходит индукция 5-HT₄ рецепторов к серотонину, расположенных в предсердиях и желудочках сердца [66]. Стимуляция этих рецепторов увеличивает сократительную способность миокарда [67,68], что может препятствовать развитию сердечной недостаточности. Соответственно, недостаточная стимуляция 5-HT₄ рецепторов в условиях повышенного симпатического тонуса может обуславливать более раннее развитие сократительной дисфункции миокарда и приводить к формированию ХСН, что значительно ухудшает прогноз. Эта теория нуждается, однако, в экспериментальном и клиническом подтверждении.

Среди возможных механизмов, объясняющих связь депрессии и ИБС, обсуждаются также нарушения в свертывающей системе крови [4,69-71]. У больных с депрессией отмечаются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, включая повышенную реактивность и усиленную выработку тромбоцитарного фактора 4 и β-тромбоглобулина [72-75], хотя это подтверждается не всеми авторами [63]. Кроме того, характерны гиперчувствительность 5-HT серотониновых и катехоламиновых рецепторов, увеличенная внутриклеточная концентрация свободного кальция. Указанные особенности predisposing к повышенной вазоконстрикции, а также способствуют повышению активации тромбоцитов и тромбообразованию, что, возможно, является основой прогрессирования ИБС и смертности после ОИМ у больных с депрессией [5].

Сравнительно недавно были начаты исследования иммунной системы организма и системного воспаления как потенциальных биологических факторов, вовлеченных в механизм взаимосвязи депрессии и ИБС [76]. Известно, что изолированное повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ), являющегося неспецифическим маркером системного воспаления, особенно в сочета-

нии с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), увеличивает риск клинической манифестации ИБС, является предиктором развития ОИМ, ХСН и кардиальной смерти [77,78]. В последнее время установлено, что симптомы депрессии ассоциируются с широким спектром изменений параметров иммунной системы, включая увеличение количества лейкоцитов в периферической крови (особенно нейтрофилов и моноцитов), снижение количества лимфоцитов, увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) и острофазовых белков (С-РБ), повышение чувствительности миокарда к кардиотоксическому действию ФНО- α [4,79,80], хотя данные литературы нередко носят противоречивый характер [81,82]. Депрессия также ассоциируется со снижением функциональной активности иммунной системы, с уменьшением активации клеток-киллеров и пролиферации лимфоцитов в ответ на митогенную стимуляцию и, вероятно, со снижением системной чувствительности к глюкокортикоидам, участвующим в купировании воспалительных реакций [79,83].

В настоящее время состояние дел в этой области может быть названо проблемой «яйца и курицы». Как отмечают в своем обзоре D. Shimbo и соавт. [84], природа описанных ассоциаций неизвестна, и необходимы дальнейшие исследования, которые позволят ответить на вопрос: депрессия ли индуцирует процессы воспаления, воспаление - депрессию или третий, неизвестный пока патологический процесс, - и воспаление, и депрессию.

Ранее было отмечено, что, кроме прямых патогенетических воздействий депрессии на сердечно-сосудистую систему, имеются и не прямые, «поведенческие» эффекты, причем некоторыми авторами [85,86] они отнесены к главенствующим в механизмах негативного влияния депрессии на течение и прогноз ИБС. Установлено, что комплаенс у пациентов с сопутствующей депрессией хуже, чем у пациентов без депрессии: они менее привержены назначаемой им терапии, реже отказываются от курения, а страдающие сахарным диабетом хуже контролируют гликемию [86-91], что, однако, признается не всеми авторами [92]. В работе J. Vunde и соавт. [93] было установлено, что больные ОИМ и депрессией позже обращаются за медицинской помощью, чем пациенты без депрессии, что может влиять на возможности терапии (например, проведение тромболитика) и прогноз у таких пациентов.

В целом, приходится признать, что, несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы, ни одна из представленных моделей не может претендовать на роль единой гипотезы, объясняющей патофизиологические механизмы, связывающие ИБС и депрессию, оставляя широкое поле для дальнейших исследований в этой области.

Влияние депрессии на клиническое течение и прогноз при остром инфаркте миокарда

Одна из первых работ, посвященных изучению взаимосвязи депрессии с течением ИБС, была опубликована R.M. Carney и соавт. в 1987 г. [94]. Авторы установили, что наличие сопутствующей депрессии, выявленной у 26% пациентов, являлось независимым предиктором кардиальных событий в течение года после коронарографического исследования. Влияние депрессии на течение заболевания было, по меньшей мере, эквивалентно таким факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений, как дисфункция левого желудочка или инфаркт миокарда в анамнезе.

В исследовании, проведенном N. Frasure-Smith и соавт. в 1991-1992 гг., обследовано 222 пациента с ОИМ [15]. Наличие сопутствующей депрессии определялось как при клиническом обследовании, так и при анкетировании пациентов с использованием опросника Beck Depression Inventory (BDI), определяющего тяжесть возможной депрессии в баллах. Максимум шкалы BDI составляет 63 балла. Пациенты, набравшие более 10 баллов, имели при клинической оценке, по меньшей мере, скрытое депрессивное расстройство.

Установлено, что как клинически выявленная депрессия (отношение шансов 3,64; 95% доверительный интервал [ДИ], 1,32 - 10,05; $p = 0,012$), так и повышенная сумма баллов (>10) по самоопроснику BDI (отношение шансов 7,82; 95% ДИ 2,42 - 25,26; $p = 0,0002$) статистически значимо связаны со смертностью от кардиальных причин в течение 18 мес после перенесенного ОИМ. После исключения возможного влияния других факторов (ИМ в анамнезе, частая желудочковая экстрасистолия, наличие острой сердечной недостаточности по Killip ≥ 2 класса) взаимосвязь повышенной суммы баллов по шкале BDI и кардиальной смертности осталась достоверной (нормализованное отношение шансов 6,64; 95% ДИ, 1,76 - 25,09; $p = 0,0026$).

Результаты проведенных последующих исследований оказались, однако, не столь однозначными. Некоторые авторы подтверждали ранее полученные данные; так D.E. Bush и соавт. установили, что даже при минимальных симптомах депрессии (сумма опросника BDI от 4 до 9) увеличивается риск смерти после ОИМ [95]. Было обследовано 285 пациентов, наличие депрессии определялось клинически и по опроснику BDI. Среди пациентов старше 65 лет с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка менее 35% смертность в течение 4 мес составила 12%. Однако в той же самой группе у пациентов с симптомами депрессии во время ОИМ отмечена 50% смертность в течение этого периода (относительный риск 4.1; $p = 0.01$). У пациентов старше 65 лет, набравших по шкале BDI от 0 до 3, от 4 до 9, 10

и более баллов, уровень смертности составил соответственно 2,6%, 17,1% и 23,3% ($p < 0,002$). Более высокий уровень смертности отмечался у пациентов с более выраженной депрессией.

В работе M.Horsten и соавт. [96] наличие всего только 2 из 9 симптомов депрессии у женщин после острого коронарного синдрома (ОКС) повышало риск возникновения повторного ИМ и увеличивало вероятность кардиоваскулярной смерти в течение 5 лет в 1,9 раза (95% ДИ 1,02 – 3,6; $p = 0,02$).

В мета-анализ, проведенный в 2004 г. J.P. van Melle и соавт. [97], было включено 6367 пациентов с ОИМ, которые наблюдались в среднем на протяжении 13,7 мес. Депрессия после ОИМ достоверно ассоциировалась со смертностью от всех причин (отношение шансов 2,38; 95% ДИ 1,76 – 3,22; $p < 0,00001$) и сердечно-сосудистой смертностью (отношение шансов 2,59; 95% ДИ 1,77 – 3,77; $p < 0,00001$). Кроме того, пациенты с депрессией после ОИМ имели большую вероятность развития новых кардиоваскулярных событий, включая повторный ИМ (отношение шансов 1,95; 95% ДИ 1,33 – 2,85; $p < 0,0006$).

С другой стороны, в исследовании R.A. Mayou и соавт. при обследовании 347 пациентов не было подтверждено влияние сопутствующей депрессии на смертность в пределах 18 мес после перенесенного ОИМ [98]. Авторы подчеркивают, что, не выявив этой взаимосвязи при использовании регрессии Cox, они повторно провели статистический анализ выборки, используя многофакторный логистический регрессионный анализ, как это было в работе N. Frasure-Smith, однако также не отметили повышения смертности при наличии сопутствующей депрессии.

В работе C. Lauzon и соавт. было обследовано 550 пациентов с ОИМ [16]. Наличие депрессии выявлялось при помощи опросника BDI на 2-3-и сутки инфаркта. Авторами установлено, что пациенты с сопутствующей депрессией имели больший уровень совокупных кардиальных осложнений в течение последующего года наблюдения, включая рецидивирующую ишемию миокарда, повторные госпитализации вследствие стенокардии, ОИМ, ХСН или аритмии (нормализованное отношение рисков 1,4; 95% ДИ 1,05 – 1,86). Взаимосвязи депрессии со смертностью после ОИМ установлено, однако, не было. После года наблюдения смертельных случаев было больше среди пациентов, имевших сопутствующую депрессию, в сравнении с пациентами, ее не имевшими, однако разница была статистически недостоверна (отношение рисков 1,3; 95% ДИ 0,59 – 3,05).

Представляют несомненный интерес работы D. Lane и соавт. [99,100], в которых обследована выборка из 288 пациентов, по основным клиническим и демографическим характеристикам сходная с выборкой из описанного исследования N.Frasure-Smith. На-

личие сопутствующей депрессии также выявлялось опросником BDI. По результатам исследований, симптомы депрессии не являлись предиктором кардиальной смертности или смертности «от всех причин» у больных после ОИМ в течение 12 (отношение шансов 1,15; 95% ДИ 0,49 – 2,67; $p = 0,75$) и 36 мес (отношение шансов 1,04; 95% ДИ 0,50 – 2,16) дальнейшего наблюдения.

Анализируя различия результатов проведенных исследований, D.Lane отмечает, что симптомы депрессии являлись предиктором увеличения смертности после ОИМ главным образом в тех работах, авторы которых при статистическом анализе либо не оценивали тяжесть самой кардиальной патологии, либо она значимо коррелировала с наличием симптомов депрессии. Во многих исследованиях с выявленной позитивной взаимосвязью депрессии и постинфарктной смертности эта связь утрачивала статистическую достоверность после учета тяжести основного заболевания либо других факторов, влияющих на течение постинфарктного периода [99,101,102].

Эта точка зрения подтверждается в работе R.A.H.Stewart и соавт. [103], которые показали, что в 8 из 10 когортных исследований, результаты которых насчитывали не менее 30 летальных исходов в течение периода наблюдения, не было выявлено статистически достоверной связи симптомов депрессии со смертностью после оценки факторов, потенциально влияющих на прогноз. В собственном исследовании авторов была обнаружена взаимосвязь между симптомами депрессии и кардиоваскулярными событиями в период наблюдения (отношение рисков 1,42; 95% ДИ 1,13–1,77; $p < 0,05$), но не кардиоваскулярной смертностью (отношение рисков 1,12; 95% ДИ 0,71–1,77; $p < 0,05$). После учета сопутствующих факторов, связанных с тяжестью сердечно-сосудистой патологии, отношение рисков для кардиоваскулярных событий составило 1,22 (95% ДИ 0,97–1,53; $p < 0,05$). Статистическая достоверность была утеряна после учета уровня самооценки здоровья пациента, определявшегося при включении в исследование (отношение рисков 1,13; 95% ДИ 0,87–1,47; $p < 0,05$).

R.M. Carney и соавт. [104], напротив, подвергли критике позицию D.Lane и коллег, акцентируя внимание на том, что в исследованиях, не выявивших позитивной ассоциации депрессии с увеличением смертности после ОИМ, чаще всего отсутствовала достаточная статистическая мощность.

Существует еще одна точка зрения, согласно которой наличие депрессии после ОИМ значимо коррелирует с тяжестью сопутствующих соматических заболеваний независимо от выраженности кардиальной патологии [32]. Авторы исследования отмечают, что именно эта взаимосвязь может обуславливать повышен-

ный риск повторных госпитализаций и смертности таких пациентов.

По результатам систематического обзора, проведенного С.Sorensen и соавт. [105] в 2005 г., достоверная взаимосвязь между депрессией и повышением смертности после ОИМ была выявлена в 15 исследованиях, отсутствие взаимосвязи – в 14 работах. Авторы отмечают, что исследования, проведенные после 1994 г., были более качественными с методологической точки зрения, причем из 12-ти этих исследований позитивная взаимосвязь между депрессией и смертностью выявлена только в 3-х. Эти данные согласуются с уже упоминавшимся мета-анализом J.P.van Melle и соавт. [97], в котором взаимосвязь депрессии и смертности после ОИМ была более выраженной (отношение шансов 3,22) в работах, проведенных до 1992 г., чем в более поздних исследованиях (отношение шансов 2,01).

В целом, среди возможных причин, объясняющих различия полученных результатов по вопросу о влиянии депрессии на прогноз при ОИМ, большинство исследователей отмечает значительный полиморфизм проведенных исследований по включенной популяции пациентов, размерам выборки (часто с недостаточной статистической мощностью), средствам и срокам оценки сопутствующей депрессии, методологическому качеству исследований [97, 105, 106]. Участвуя в полемике по данному вопросу, F.Lesperance отмечает, что в уже упоминавшемся исследовании С.Lauzon, несмотря на значительный размер выборки, смертность в течение 1 года после выписки из стационара составила только 3,8%, что, по его собственным расчетам, означало возможность выявления только относительного риска общей смертности больше 3 [107]. Таким образом, данная работа, по его мнению, не позволяет исключить возможность более чем двойного увеличения риска кардиальной смертности пациентов после выписки из стационара при наличии сопутствующей депрессии.

Автор также считает, что на результаты исследований могла влиять и проводимая пациентам терапия, в частности, более широкое и раннее использование в последнее время статинов. Есть основания полагать, что депрессия может быть связана с процессами иммунного воспаления в организме. Статины же, как известно, обладают противовоспалительными свойствами. Таким образом, если воспалительная гипотеза депрессии верна, то использование статинов может вести к снижению влияния депрессии на коронарные события [107].

По данным литературы, более высокие цифры распространенности депрессии при ОИМ наблюдаются в исследованиях, в которых для ее диагностики используется не клиническое интервью, а опросник, заполняемый пациентом. При этом шкала BDI, например, использованная для этих целей в значительном числе работ, содержит большое количество симптомов, которые, по

мнению С.Sorensen и соавт. [105], могут перекликаться с симптомами кардиальной и другой соматической патологии. При оценке результатов опросника это приводит к гипердиагностике депрессии, что также может влиять на состав сравниваемых подгрупп и, соответственно, вероятность нахождения различий между ними. Кроме того, как отмечают R.M.Carney и соавт. [104], отдельные симптомы депрессии после ОИМ нередко являются транзиторными в отличие от клинически очерченного расстройства – соответственно, факт включения в анализируемые подгруппы не только пациентов с установленной депрессией, но и с наличием лишь депрессивных симптомов может оказывать значительное влияние на результаты исследований. Это весьма вероятно, поскольку, как следует из обзора С.Sorensen и соавт., повторная оценка симптомов депрессии на этапах наблюдения проводилась только в 4 из 17 проанализированных работ.

Неоднородность группы депрессии при ОИМ также, по-видимому, может оказывать влияние на результаты различных исследований. Большинство работ не было нацелено на выявление наличия симптомов депрессии у пациентов до развития ОИМ. В связи с этим представляет интерес исследование S.L.Grace и соавт. [108], в котором установлено, что наличие депрессии во время госпитализации по поводу ОКС сопровождается риском повышения кардиальной смертности в течение 5 лет (отношение рисков 1,53; 95% ДИ 1,04–2,24), в то время как у пациентов с депрессией в анамнезе такая взаимосвязь не выявлена. Напротив, в работе F.Lesperance и соавт. [33] показано, что больные с рецидивом депрессивного расстройства после ОИМ имеют смертность в пределах 18 мес около 40%, а с первым эпизодом – 10%.

Определенное влияние на результаты исследований может оказывать возраст пациентов наблюдаемых популяций, а также преобладающий тип ИМ у больных. Так, в работе I.Shiotani и соавт. [109] было установлено, что у пациентов старше 65 лет наличие сопутствующей депрессии связано с достоверно большим числом кардиальных событий (кардиальной смерти, коронарной реваскуляризации и повторных госпитализаций) в пределах 1 года после ОИМ (log rank, $p = 0,02$). У больных моложе 65 лет выявить такую взаимосвязь не удалось (log rank, $p = 0,11$). В исследовании С.Sorensen и соавт. среди 73 пациентов с ОИМ и депрессией смертельные случаи в течение 1 года были отмечены только среди больных с Q-негативными ИМ [110].

Наконец, общее повышение выживаемости пациентов после ОИМ, наблюдающееся в последнее время в связи с широким применением ранних реваскуляризационных процедур, тромболитиков и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, также, вероятно, может играть роль в различии результатов исследова-

ний влияния депрессии на прогноз после ОИМ.

Анализируя влияние депрессии на течение постинфарктного периода, необходимо отметить, что исследования, проведенные в этом направлении, немногочисленны. В литературе имеются данные о том, что пациенты с первым ОИМ имеют больший риск развития острой сердечной недостаточности, оцениваяшейся по классификации Killip, если в пределах 1 мес до заболевания у них диагностировался депрессивный эпизод (отношение шансов 2,14; 95% ДИ 1,07 – 4,26; $p = 0,03$) [111]. Аналогичные результаты получены в работе L.N.Powell и соавт. [112], в которой риск развития сердечной недостаточности после ОИМ при наличии сопутствующей большой депрессии увеличивался в 1,38 раза (95% ДИ 1,09 – 1,76; $p = 0,01$). Интересно исследование J.S.Rumsfeld и соавт. [113], в котором показано, что у пациентов с ОИМ, осложненным сердечной недостаточностью, наличие сопутствующей депрессии достоверно ассоциируется с увеличением смертности «от всех причин» (отношение рисков 1,75; 95% ДИ 1,15 – 2,68; $p = 0,01$), а также кардиоваскулярной смертности и вероятностью повторной госпитализации в пределах 2 лет с момента развития ОИМ (отношение рисков 1,41; 95% ДИ 1,03 – 1,93; $p = 0,03$). В другой работе этих авторов [114] наличие депрессии в анамнезе было достоверно связано с большей частотой приступов стенокардии через 7 мес от момента развития ОКС (отношение шансов 2,4; 95% ДИ 1,86 – 3,10; $p < 0,001$). Влияние коморбидного депрессивного расстройства на интенсивность приступов стенокардии, по-видимому, связано с наблюдаемым при депрессии уменьшением числа нейронов, продуцирующих оксид азота, что сопровождается нарушениями в β -эндорфинэргической антиноцицептивной системе у пациентов и снижением порога болевой чувствительности при приступах ишемии миокарда [115].

В ряде исследований [31, 116] выявлена тенденция к позитивной взаимосвязи между когнитивно-аффективными симптомами депрессии и внезапной кардиальной смертностью, а также ассоциация депрессии с достоверно большим числом и продолжительностью повторных госпитализаций в пределах первого года после ОИМ, что на 41% ($p = 0,004$) увеличивает общую стоимость лечения таких пациентов. С другой стороны, в работе С.М. Dickens и соавт. [117] наличие депрессии до развития ОИМ не было связано с достоверным увеличением числа повторных кардиальных событий (госпитализаций по поводу ОКС, потребовавших проведения стентирования и аорто-коронарного шунтирования) в течение 12 мес после инфаркта. Интересной находкой данной работы явилось выявление почти двукратного снижения риска неблагоприятного течения постинфарктного периода при наличии у пациентов с ОИМ

близких друзей (отношение рисков 0,57; 95% ДИ 0,35 – 0,92; $p = 0,022$).

Как известно, повышенная ЧСС - фактор риска внезапной кардиальной смерти [118], желудочковых нарушений ритма сердца [119] и ишемии миокарда у пациентов с ИБС [120]. По результатам суточного мониторирования ЭКГ, было установлено, что средняя ЧСС в группе пациентов с ИБС и сопутствующей депрессией на 5-11 ударов в минуту выше, чем у пациентов без депрессии [121-123]. Была также выявлена взаимосвязь между сопутствующей депрессией и увеличением кардиоваскулярной реактивности в ответ на стрессорные воздействия у пациентов с ИБС [124], что подтверждается, однако, не всеми авторами [64, 125].

Несмотря на имеющиеся противоречивые данные [64, 125, 126], большинство авторов отмечают снижение ВРС по показателям временного анализа у больных ИБС с сопутствующей депрессией, в частности при ОИМ [5, 121, 123, 127, 128]. В некоторых работах [121, 129] прослежена корреляция между тяжестью депрессии и снижением ВРС. Установлено, что сопутствующая терапия β -блокаторами снижает вероятность выявления достоверных различий между группами пациентов с депрессией и без нее по показателям ВРС [47, 128]. Что касается спектрального профиля ВРС, то однозначной модели изменений в настоящее время нет. Существуют данные [123, 130, 131], что у пациентов с депрессией снижена преимущественно мощность спектра высокочастотного диапазона. В то же время в исследовании R.M.Carney и соавт. [127] по этому показателю группа депрессивных пациентов с ОИМ достоверно не отличалась от группы без депрессии, но было выявлено значимо более низкое значение мощности низкочастотного (LF) и очень низкочастотного (VLF) диапазонов. Мощность диапазона спектра VLF в этом исследовании была даже ниже уровня, полученного в исследовании T.Bigger и соавт. [132] и сопровождавшегося повышением риска смерти в 4,7 раза в течение 2,5 лет после развития ОИМ. В недавних работах [5, 133] высказано предположение, что снижение мощности спектра VLF, как и HF диапазона, отражает, главным образом, снижение парасимпатических влияний на деятельность сердца.

Ранее было показано, что повышенная вариабельность длительности интервала QT является значимым предиктором аритмических осложнений и внезапной кардиальной смерти пациентов с ИБС [134, 135], причем эта взаимосвязь может частично модулироваться симпатической частью автономной нервной системы. В связи с этим представляет интерес работа R.M.Carney и соавт. [125], в которой изучалась вариабельность интервалов QT ЭКГ у пациентов с недавно перенесенным ОИМ. При проведении суточного мониторирования ЭКГ не было найдено различий по средней ЧСС, показателям временного и спектрального анализа ВРС и другим

электрокардиографическим показателям между группами пациентов с депрессией и без нее. Было, однако, установлено, что вариабельность интервала QT, особенно в ранние утренние часы, на которые, как известно, приходится пик циркадного ритма внезапной кардиальной смерти [136], достоверно выше у пациентов с сопутствующей депрессией.

Таким образом, наличие дисбаланса в работе автономной нервной системы у больных депрессией в сочетании с ИБС, выявляемого по снижению показателей ВРС, не вызывает сомнений, но достоверно неизвестно, связан ли этот дисбаланс с преобладанием симпатических модуляций, снижением парасимпатических или с обоими факторами одновременно.

Рядом авторов установлено, что депрессия неблагоприятно сказывается на функциональном статусе кардиологических больных [24, 114, 137-139]. У пациентов с ИБС и депрессией достоверно ниже толерантность к физической нагрузке (по данным нагрузочного тестирования и 6-минутного теста ходьбы) в сравнении с сопоставимой по тяжести ИБС группой больных, имеющих нормальный психологический статус [26, 30]. По данным J.R. Ickovics и соавт. [140], депрессия находится на втором месте в списке предикторов функционального ограничения повседневной активности через 1 год после ОИМ (отношение шансов 1,99; 95% ДИ 1,41 – 2,81; $p < 0,05$), уступая только наличию ИМ в анамнезе (отношение шансов 2,31; 95% ДИ 1,83 – 2,92; $p < 0,05$).

Одним из обсуждаемых в литературе вопросов остается возможная взаимосвязь между аффективными расстройствами и структурно-функциональными нарушениями левого желудочка (ЛЖ) после ОИМ. В целом ряде исследований [138, 141-143] такой взаимосвязи выявить не удалось, либо она оказалась статистически недостоверной. В работе N. Frasure-Smith и соавт. [144], например, среди пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $< 35\%$ депрессию имели 20,3% по сравнению с 14,1% пациентов с депрессией и ФВ ЛЖ $> 35\%$ ($p=0,21$). В исследовании R.M. Carney и соавт. [127] среди 307 пациентов с депрессией после ОИМ ФВ ЛЖ была в среднем 45,8%, а среди 366 пациентов без депрессии - 46,8% ($p=0,39$). R.C. Ziegelstein и соавт. [86] установили, что во время госпитализации по поводу ОИМ ФВ ЛЖ $< 35\%$ чаще, хотя и недостоверно, встречается у пациентов с суммой баллов шкалы BDI более 10 (36,7 и 23,3%; $p = 0,12$). D.E. Bush и соавт. [57], обследуя пациентов с ОИМ старше 65 лет, выявили большую распространенность депрессии среди пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (33% и 19%; $p = 0,07$), однако найденные различия не достигли статистической значимости. С другой стороны, по данным Л.И. Сыромятниковой и соавт. [26], у пациентов с ОИМ и депрессией отмечена тенденция к более низкой насосной и сократительной функции ЛЖ. В более позднем исследовании N. Frasure-Smith и соавт. [27] на выборке из 896

пациентов с ОИМ показана достоверная взаимосвязь между низкой ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$) и вероятностью выявления повышенной (≥ 10) суммы баллов шкалы BDI (отношение шансов 1,48; 95% ДИ 1,04 – 2,10; $p < 0,028$). Не так давно были опубликованы промежуточные результаты крупного международного рандомизированного клинического исследования MIND-IT (Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial) [145], в котором проанализировано 1989 пациентов с ОИМ. Показано, что непосредственно после ОИМ распространенность депрессии среди пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ $< 30\%$) в 4,46 раза выше (95% ДИ 2,91 – 6,83), чем среди больных с сохраненной функцией ЛЖ (ФВ $> 60\%$). Кроме того, через 3 мес после ОИМ ФВ ЛЖ обратно коррелировала с выраженностью депрессивной симптоматики, оценивавшейся опросником BDI. В комментариях к этой статье R.C. Ziegelstein отмечает [146], что ранее проведенные работы, в которых не было обнаружено взаимосвязи между депрессией и сниженной сократительной способностью миокарда, по-видимому, могли иметь недостаточную статистическую мощность, однако истинная причина негативных результатов ряда исследований остается пока неизвестной.

Необходимо подчеркнуть, что большое количество работ, проведенных в течение последних 20 лет, свидетельствует о значительном интересе исследователей к проблеме влияния сопутствующей депрессии на течение и прогноз при ОИМ. В настоящее время ряд вопросов остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения. Учитывая недавно полученные данные, для статистически достоверной оценки возможного влияния депрессии на смертность после ОКС требуются рандомизированные исследования, которые будут включать не менее 4000 пациентов с ОКС, из которых не менее 700 – 950 пациентов должны иметь сопутствующую депрессию [11, 105, 147].

Литература

1. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). 2004. Available at <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stemi/Guideline1/index.htm>
2. Корнетов Н.А., Лебедева Е.В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Психиатрия и психофармакотерапия 2003;5(5):195-8.
3. Bush D.E., Ziegelstein R.C., Patel U.V., et al. Post-myocardial infarction depression. Evidence Report/Technology Assessment No. 123. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) AHRQ Publication No. 05-E018-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2005.
4. Carney R.M., Freedland K.E., Miller G.E., Jaffe A.S. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanism. J Psychosom Res 2002; 53: 897-902
5. Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff Ch.B. The relationship of depression to cardiovascular disease. Arch Gen Psychiatry 1998;55:580-92.

6. Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2192-217.
7. Sheps D.S., Rozansky A. From feeling blue to clinical depression: exploring the pathogenicity of depressive symptoms and their management in cardiac practice. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1: S2-S5.
8. Погосова Г.В., Жидко Н.И., Михеева Т.Г., Байчоров И.Х. Клиническая эффективность и безопасность циталопрама у больных с депрессией после перенесенного инфаркта миокарда. *Кардиология* 2003;(1): 24-9.
9. Соколов Е.И., Барденштейн Л.Н. Применение сертралина при терапии депрессии после перенесенного инфаркта миокарда. *Вестник Смоленской медицинской академии* 2001;(3): 101-2.
10. Стаценко М.Е., Рыбак В.А., Говоруха О.А. Коррекция тревожно-депрессивных расстройств тианептином у больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. *Кардиология* 2005;(12):40-52.
11. Glassman A.H., O'Connor Ch.M., et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701-9.
12. The ENRICH Investigators. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after a myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) randomized trial. *JAMA* 2003;289 (23):3106-16.
13. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Ющук Е.Н., Школьник Е.Л. Диагностика и лечение депрессий при сердечно-сосудистой патологии. М.: ГОУ ВУНМЦ; 2004.
14. Сыркин А.Л. Ишемическая болезнь сердца и соматизированные депрессии: особенности клиники, дифференциальной диагностики и терапевтических подходов. *Consilium Medicum* 2003; (экстравыпуск): 7-9.
15. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
16. Lauzon C., Beck C.A., Huynh T., et al. Depression and prognosis following hospital admission because of acute myocardial infarction. *CMAJ* 2003; 168(5):547-552.
17. Brundtland G.H. Mental health in the 21st century. *Bulletin of the World Health Organization* 2000;78:411.
18. МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. В 3-х томах. М.: Медицина; 2004.
19. Guck T.P., Kavan M.G., Elsasser G.N., Barone E.J. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *Am Fam Physician* 2001;64:641-8.
20. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и соавт. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных Артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования. *Кардиология* 2005;(11):4-10.
21. Amin A.A., Jones A.M.H., Nugent K., et al. The prevalence of unrecognized depression in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2006;152:928-34.
22. Huffman J.C., Smith F.A., Blais M.A., et al. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98:319-24.
23. Ziegelstein R.C., Kim S.Y., Kao D., et al. Can doctors and nurses recognize depression in patients hospitalized with an acute myocardial infarction in the absence of formal screening? *Psychosom Med* 2005;67:393-7.
24. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и соавт. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология* 2004;(1):48-54.
25. Качковский М.А., Крюков Н.Н. Лечение депрессии у больных инфарктом миокарда тианептином. *Кардиология* 2006;(5):21-6.
26. Сыромятникова Л.И., Шестаков В.В., Зубарев М.А. Особенности депрессивных нарушений у больных с ОИМ. Материалы симпозиума "Психовегетативные синдромы у терапевтических больных" XII Российского национального конгресса "Человек и лекарство". М.; 2000. с.18-22.
27. Frasure-Smith N., Lesperance F., Juneau M., et al. Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction. *Psychosom Med* 1999;61:26-37.
28. Mallik S., Spertus J.A., Reid K.J., et al. Depressive symptoms after acute myocardial infarction: evidence for highest rates in younger women. *Arch Intern Med* 2006;166:876-83.
29. Naqvi T.Z., Naqvi S.S., Merz C.N. Gender differences in the link between depression and cardiovascular disease. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1:S15-S18.
30. Погосова Г.В. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания. *Кардиология* 2004;(4):32-4.
31. Frasure-Smith N., Lesperance F., Gravel G., et al. Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2000; 8: 471-8.
32. Watkins L.L., Schneiderman N., Blumenthal J.A., et al. Cognitive and somatic symptoms of depression are associated with medical comorbidity in patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146:48-54.
33. Lesperance F., Frasure-Smith N., Talajic M.D. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med* 1996;58:99-110.
34. Martens E.J., Denollet J., Pedersen S.S., et al. Relative lack of depressive cognitions in post-myocardial infarction depression. *J Affect Disord* 2006;94:231-7.
35. Dijkstra J.B., Strik J.J.M.H., et al. Atypical cognitive profile in patients with depression after myocardial infarction. *J Affect Disord* 2002;70:181-90.
36. Chapagain G., Rajbhandari K.C., Sharma V.D. A study of symptom profile of depression following myocardial infarction. *Nepal Med Coll J* 2003;5:92-4.
37. Dickens Ch., Percival C., McGowan L., et al. The risk factors for depression in first myocardial infarction patients. *Psychol Med* 2004;34:1083-92.
38. Spijkerman T.A., de Jonge P., van den Brink R.H.S., et al. Depression following myocardial infarction: first-ever versus ongoing and recurrent episodes. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:411-7.
39. Spijkerman T.A., van den Brink R.H.S., Jansen J.H.C., et al. Who is at risk of post-MI depressive symptoms? *J Psychosom Res* 2005;58:425-32.
40. Gillespie Ch.F., Nemeroff Ch.B. Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S26-S28.
41. Jacobson L., Sapolsky R.M. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991;12:118-34.
42. Plotsky P.M., Owens M.J., Nemeroff C.B. 1998. Psychoneuroendocrinology of depression: hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* 1998;21:293-307.
43. Young E. A., Haskett R. F., Murphy-Weinberg V., et al. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:693-9.
44. Bjorkerud S. Effect of adrenocortical hormones on the integrity of rat aortic endothelium. In: Schettler G., Weizel A. eds. *Proceedings of the 3rd International Symposium on Atherosclerosis*. Berlin: Springer-Verlag; 1973.
45. Gold P.W., Chrousos G.P. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:22-34.
46. Ross R., Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976;193:1094-100.
47. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S29-S33.
48. Roy A., Pickar D., De Jong J., et al. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma and urine: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:849-57.
49. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A.C., et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539-48.
50. Agelink M.W., Boz C., Ullrich H., et al. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 2002;113:139-49.
51. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-65.
52. Fouad F.M., Tarazzi R.C., Gerrario C.M., et al. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am J Physiol* 1984;246:H838-842.
53. Koizumi K., Terui N., Kollai M. Effect of cardiac vagal and sympathetic nerve activity on heart rate in rhythmic fluctuations. *J Auton Nerv Syst* 1985;12:251-259.
54. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. Jr, Moss A.J. Decreased heart rate variability and its association with mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;71:256-62.
55. Vaishnav S., Stevenson R., Marchant B., et al. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. *Am J Cardiol* 1994;73:653-7.
56. Carney R.M., Freedland K.E., et al. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 1993; 95:23-8.
57. Coto E., Reguero J.R., Alvarez V., et al. 5-Hydroxytryptamine 5-HT_{2A} receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction. *Clinical Science* 2003;104:241-5.
58. Fumeron F., Betoulle D., Nicaud V., et al. Serotonin Transporter Gene Polymorphism and Myocardial Infarction. *Etude Cas-T moins de l'Infarctus du Myocarde (ECTIM)*. *Circulation* 2002;105:2943-5.
59. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.
60. Williams R.B., Marchuk D.A., Gadde K.M., et al. Central nervous system serotonin function and cardiovascular responses to stress. *Psychosom Med* 2001;63:300-5.
61. Jorm A.F., Henderson A.S., Jacomb P.A., et al. An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms. *Mol Psychiatry* 1998;3:449-51.
62. Schins A., Hamulyak K., Scharpe S., et al. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. *Life Sciences* 2004;76:637-50.
63. McFarlane A., Kamath M.V., Fallen E.L., et al. Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;142: 617-23.

64. Nakatani D., Sato H., Sakata Y., et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 150: 652-58.
65. Meltzer H., Lowy M.T. The serotonin hypothesis of depression. In: Meltzer HY, editor. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press; 1987. p. 513-26.
66. Ovigstad E., Brattelid T., Sjaastad I., et al. Appearance of a ventricular 5-HT4 receptor-mediated inotropic response to serotonin in heart failure. *Cardiovasc Res* 2005;65:869-78.
67. Kaumann A.J. Gs protein-coupled receptors in human heart. In: Kenakin T., Angus J.A., editors. *The pharmacology of functional, biochemical, and recombinant receptor systems*. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p. 73-116.
68. Kaumann A.J., Sanders L. 5-Hydroxytryptamine and human heart function: the role of 5-HT4 receptors. In: Eglen RM, editor. *5-HT4 receptors in the brain and periphery*. Berlin: Springer; 1998. p. 127-48.
69. Bruce E.C., Musselman D.L. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S34-S36.
70. Markovitz J.H., Matthews K.A. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiological mechanism. *Psychosom Med* 1991;53:643-68.
71. Schins A., Honig A., Crijns H., et al. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT2A receptor as missing link? *Psychosom Med* 2003;65:729-37.
72. Kuijpers P.M., Hamulyak K., Strik J.J., et al. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in postmyocardial infarction patients with major depression. *Psychiatry Res* 2002;109:207-10.
73. Laghrissi-Thode F., Wagner W.R., Pollock B.G., et al. Elevated platelet factor 4 and b-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997;42:290-5.
74. Musselman D.L., Marzec U., Davidoff M., et al. Platelet activation and secretion in patients with major depression compared to patients with atherosclerosis or renal dialysis treatment. *Depression* 2002;15:91-101.
75. Serebruanu V.L., Glassman A.H., Malinin A.I., et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events. The Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) platelet substudy. *Circulation* 2003;108:939-44.
76. Mulvihill N.T., Foley J.B. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002;87:201-4.
77. Cesari M., Penninx B.W., Newman A.B., et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003;108:2317-22.
78. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
79. Kop W.J., Gottdiener J.S. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S37-S41.
80. Pasic J., Levy W.C., Sullivan M.D. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med* 2003;65:181-93.
81. Kop W.J., Gottdiener J.S., Tangen C.M., et al. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002;89:419-24.
82. Schins A., Tulner D., Lousberg R., et al. Inflammatory markers in depressed postmyocardial infarction patients. *J Psychiatr Res* 2005;39:137-144.
83. Herbert T.B., Cohen S. Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 1993; 113: 472-86.
84. Shimbo D., Chaplin W., Crossman D., et al. Role of depression and inflammation in incident coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2005;96:1016-21.
85. Romanelli J., Fauerbach J.A., Bush D.E., Ziegelstein R.C. The significance of depression in older patients after myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:817-22.
86. Ziegelstein R.C., Fauerbach J.A., Stevens S.S., et al. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000; 60:1818-23.
87. DiMatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-7.
88. Glassman A.H., Helzer J.E., Covey L.S., et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990;264:1546-9.
89. Lustman P.J., Anderson R.J., Freedland K.E., et al. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000;23:934-42.
90. Rieckmann N., Kronish I.M., Haas D., et al. Persistent depressive symptoms lower aspirin adherence after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006;152:922-7.
91. Strik J.J.M.H., Honig A., Lousberg R., et al. Clinical correlates of depression following myocardial infarction. *Int J of Psychiatry in Medicine* 2001;31(3):255-64.
92. Shemesh E., Yehuda R., Milo O., et al. Posttraumatic stress, nonadherence, and adverse outcome in survivors of a myocardial infarction. *Psychosom Med* 2004;66:521-6.
93. Bunde J., Martin R. Depression and prehospital delay in the context of myocardial infarction. *Psychosom Med* 2006;68:51-7.
94. Carney R.M., Rich M.W., te Velde A., et al. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;60:1273-5.
95. Bush D.E., Ziegelstein R.C., Tayback M., et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 8:337-41.
96. Horsten M., Mittleman M.A., Wamala S.P., et al. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. *Eur Heart J* 2000;21:1072-80.
97. van Melle J.P., de Jonge P., Spijkerman T.A., et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814-22.
98. Mayou R.A., Gill D., Thompson D.R., et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000;62:212-9.
99. Lane D., Carroll D., Ring Ch., et al. Mortality and quality of life 12 Months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety. *Psychosom Med* 2001;63:221-30.
100. Lane D., Carroll D., Ring Ch., et al. In-hospital symptoms of depression do not predict mortality 3 years after myocardial infarction. *Int J Epidemiol* 2002;31:1179-82.
101. Cherrington C.C., Moser D.K., Lennie T.A., Kennedy C.W. Illness representation after acute myocardial infarction: impact on in-hospital recovery. *Am J Crit Care* 2004;13(2):136-145.
102. Lane D., Carroll D., Lip G.Y.H. Anxiety, depression, and prognosis after myocardial infarction. Is there a causal association? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1808-10.
103. Stewart R.A.H., North F.M., West T.M., et al. Depression and cardiovascular morbidity and mortality: cause or consequence? *Eur Heart J* 2003;24:2027-37.
104. Carney R.M., Freedland K.E., Sheps D.S. Depression is a risk factor for mortality in coronary heart disease. *Psychosom Med* 2004;66:799-801.
105. Sorensen C., Friis-Hasche E., Haghfelt T., Bech P. Postmyocardial infarction mortality in relation to depression: a systematic critical review. *Psychother Psychosom* 2005;74:69-80.
106. Frasure-Smith N., Lesperance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S19-S25.
107. Lesperance F., Frasure-Smith N. Depression and coronary artery disease: time to move from observation to trials. *CMAJ* 2003;168(5):570-571.
108. Grace S.L., Abbey S.E., Kapral M.K., et al. Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:1179-85.
109. Shiotania I., Sato H., Kinjo K., et al. Depressive symptoms predict 12-month prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:153-160.
110. Sorensen C., Brandes A., Hendricks O., et al. Depression assessed over 1-year survival in patients with myocardial infarction. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:290-7.
111. Dickens C., McGowan L., Percival C., et al. Association between depressive episode before first myocardial infarction and worse cardiac failure following infarction. *Psychosomatics* 2005;46:523-8.
112. Powell L.H., Catellier D., Freedland K.E., et al. Depression and heart failure in patients with a new myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;149:851-5.
113. Rumsfeld J.S., Jones Ph.G., Whooley M.A., et al. Depression predicts mortality and hospitalization in patients with myocardial infarction complicated by heart failure. *Am Heart J* 2005;150:961-7.
114. Rumsfeld J.S., Magid D.J., Plomondon M.E., et al. History of depression, angina, and quality of life after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003; 145: 493-9.
115. Дробижев М.Ю. Лечение тианептином (коаксилон) тревожных депрессий у больных ишемической болезнью сердца. *Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова* 2000;(4): 44-47.
116. Irvine J., Basinski A., Baker B., et al. Depression and risk of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: testing for the confounding effects of fatigue. *Psychosom Med* 1999;61:729-37.
117. Dickens Ch., McGowan L., Percival C., et al. Lack of a close confidant, but not depression, predicts further cardiac events after myocardial infarction. *Heart* 2004;90:518-22.
118. Seccareccia F., Pannoza F., Dima F., et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS Project. *Am J Public Health* 2001;91:1258-63.
119. Podrid P.J., Fuchs T., Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990;82:103-10.
120. Palatini P., Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997;11:519-27.
121. Carney R.M., Freedland K.E., Stein P.K., et al. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2000;62:639-47.
122. Stein P.E., Carney R.M., Freedland K.E., et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000;48:493-500.

123. Vigo D.E., Siri L.N., Ladron de Guevara S., et al. Relation of depression to heart rate nonlinear dynamics in patients ≥ 60 years of age with recent unstable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:756-60.
124. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C., et al. Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 1999;45:458-63.
125. Carney R.M., Freedland K.E., Stein Ph.K., et al. Effects of depression on QT interval variability after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2003;65:177-80.
126. Watkins L.L., Blumenthal J.A., Carney R.M. Association of anxiety with reduced baroreflex cardiac control in patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:460-6.
127. Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein Ph.K., et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:2024-28.
128. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Todarello O., et al. Depression but not anxiety influences the autonomic control of heart rate after myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;141:765-71.
129. Krittayaphong R., Cascio W.E., Light K.C., et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosom Med* 1997;59:231-5.
130. Malhotra S., Tesar G.E., Franco K. The relationship between depression and cardiovascular disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2(3):241-6.
131. Sloan R.P., Shapiro P.A., Bagiella E., et al. Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: a psychophysiological model of coronary artery disease. *Psychosom Med* 1999;61:58-68.
132. Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steinman R.C. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:729-36.
133. Taylor J.A., Carr D.L., Myers C.W., et al. Mechanisms underlying very-low frequency RR - interval oscillations in humans. *Circulation* 1997;98:547-55.
134. Bonnemeier H., Hartmann F., Wiegand U.K.H., et al. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:44-50.
135. Vrtovec B., Starc V., Starc R. Beat-to-beat QT interval variability in coronary patients. *J Electrocardiol* 2000;33:119-25.
136. Muller J.E., Ludmer P.L., Willich S.N., et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75:131-8.
137. Blumenthal J.A., Babyak M.A., Carney R.M., et al. Exercise, depression, and mortality after myocardial infarction in the ENRICH trial. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(5):746-55.
138. Ruo B., Rumsfeld J.S., Hlatky M.A., et al. Depressive symptoms and health-related quality of life. The Heart and Soul Study. *JAMA* 2003;290:215-21.
139. Shapiro C.M. Depression and vital exhaustion before and after myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2005;58:391-2.
140. Ickovics J.R., Viscoli C.M., Horwitz R.I. Functional recovery after myocardial infarction in men: the independent effects of social class. *Ann Intern Med* 1997;27(7):518-25.
141. Carney R.M., Blumenthal J.A., Catellier D., et al. Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:1277-81.
142. Strik J.J., Denollet J., Lousberg R., Honig A. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1801-7.
143. Strik J.J., Lousberg R., Cheriex E.C., Honig A. One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. *J Psychosom Res* 2004;56:59-66.
144. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819-25.
145. van Melle J.P., de Jonge P., Ormel J., et al. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT. *Eur Heart J* 2005;26:2650-6.
146. Ziegelstein R.C., Thombs B.D. The brain and the heart: the twain meet. *Eur Heart J* 2005;26:2607-8.
147. Steptoe A., Whitehead D.L. Depression, stress, and coronary heart disease: the need for more complex models. *Heart* 2005;91:419-20.