

Эффективность терапии аффективных расстройств у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями

Т.В. Довженко¹, К.В. Тарасова¹,
В.Н. Краснов¹, Ю.А. Васюк²,
М.В. Семиглазова¹, И.Н. Емельянова¹

¹Московский НИИ психиатрии Росздрава,

²Московский государственный медико-
стоматологический университет

РЕЗЮМЕ

В статье приведены результаты открытого, сравнительного исследования эффективности терапии депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с различными формами сердечно-сосудистой патологии (всего 238 больных). Применялись антидепрессанты, не обладающие кардиотоксическим действием. Отчётливая положительная динамика с уменьшением выраженности аффективных, астенических, соматовегетативных проявлений отмечена во всех группах. В то же время, в группах пациентов с функциональными сердечно-сосудистыми нарушениями (ВСД) и ишемической болезнью сердца (ИБС) с стабильной стенокардией быстрее редуцировались показатели шкал депрессии и тревоги Гамильтона, чем у пациентов с более тяжёлыми формами органической кардиальной патологии – артериальной гипертензией (АГ) II стадии и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастание интереса к проблеме взаимосвязи депрессивных, тревожных нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связано с широкой распространённостью этих расстройств, их социальной значимостью, влиянием на трудоспособность, с высокой степенью их коморбидности и обусловлено результатами многочисленных клинических, нейробиохимических, нейрофизиологических исследований последних лет, свидетельствующих об общности их некоторых патогенетических механизмов [10, 19, 20, 24, 31].

По существующим оценкам, распространённость депрессивных состояний у больных ССЗ варьирует от 18 до 60 % [8, 18, 26]. Результаты клинико-эпидемиологического исследования «Компас» по изучению депрессий в общесоматической практике, проведенного в 2002–2003 годах в 35 городах России, показали, что с наибольшей часто-

той депрессивные расстройства выявляются у пациентов с ХСН – в 61 % наблюдений, у больных со стенокардией – в 57 %, после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) – в 54 %, при АГ – в 52 % наблюдений, причём у 20–25 % обследованных депрессивные расстройства достигают значительной степени тяжести [1]. Пациенты с депрессивными нарушениями находятся в группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и, наоборот, у больных с сердечно-сосудистой патологией более высок риск возникновения расстройств аффективного спектра [6]. У пациентов с ССЗ продолжительность депрессивных эпизодов выше, чем у пациентов без сердечно-сосудистой патологии.

При сосуществовании ССЗ и депрессивного расстройства утяжеляется течение и ухудшается прогноз каждого из них.

Наличие симптомов депрессии достоверно увеличивает риск развития ИБС и АГ, степень риска значимо коррелирует с тяжестью симптомов депрессии. Депрессия утяжеляет течение сердечно-сосудистого заболевания, ассоциируется с повышенным риском развития ХСН [4, 12, 13, 29].

Результаты многочисленных исследований показывают, что наличие депрессии при ССЗ является неблагоприятным прогностическим фактором поражения органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг). При АГ, нестабильной стенокардии, ИМ депрессия является независимым фактором риска смерти от ССЗ [28, 30].

При острых инфарктах миокарда (ОИМ) депрессия имеет такое же прогностическое значение в отношении смертности, как величина фракции выброса левого желудочка или наличие сахарного диабета [5, 27].

Депрессия ухудшает приверженность к лечению, препятствует соблюдению compliance пациентов с ССЗ. Кроме того, отмечено, что некоторые проявления при ИБС и депрессии (слабость, утомляемость, головокружение), нередко расцениваются как побочные эффекты кардиальной терапии [6, 14, 35].

Современная модель патогенеза депрессий основана на нарушении функции (а именно – гиперактивности) гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушении серотонинэргической системы, симпатoadреналовой системы, а также гиперсекреции противовоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина – 6) [15, 17, 22, 25, 33].

Стресс, связанный с развитием депрессии, сопровождается выбросом кортико-тропин-релизинг фактора (КТРФ) из гипоталамуса [11]. КТРФ воздействует на одноименные рецепторы передней доли гипофиза. Это приводит к увеличению выброса АКТГ, который стимулирует высвобождение глюкокортикоидов (кортизол) из коры и катехоламинов (норадреналин) из мозгового слоя надпочечников. В норме эти процессы, регулирующие по механизму обратной связи, вскоре прекращаются.

При депрессии этот механизм обратной связи, по-видимому, не работает [15, 21, 36]. Вследствие этого обнаруживаются признаки гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечной системы. Следствием этого является уменьшение активности мозгового нейротрофического фактора и снижение синтеза гормона роста с последующим развитием дислипидемии (снижение ЛПВП, повышение ЛПНП).

Повышение активности симпатoadреналовой системы, гиперпродукция норадреналина сопровождается умеренным увеличением ЧСС, повышением АД, увеличением потребности миокарда в кислороде, нарушением вариабельности сердечного ритма [3, 7, 16].

Другим механизмом ишемии миокарда является дисфункция эндотелия коронарного русла.

Патофизиологическим субстратом аритмии при депрессивных расстройствах является избыточная продукция надпочечниками кортизола.

Выявлено влияние депрессии на показатели коагуляционного гемостаза, повышение агрегации тромбоцитов и их активация, увеличение гемоконцентрации за счёт уменьшения объёма плазмы [9, 15, 23, 26, 32, 34].

Таким образом, прямое патофизиологическое воздействие депрессии на сердечно-сосудистую систему приводит к развитию опасных для жизни клинических проявлений ИБС и других ССЗ.

Тесная взаимосвязь депрессивных и сердечно-сосудистых расстройств определяет необходимость проведения комплексной терапии (базовой терапии кардиальными средствами и терапии антидепрессантами).

Особенностью и, в то же время, сложностью терапии депрессии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является необходимость учёта при выборе психофармакологических средств как спектра их психотропной активности, так и наличия кардиотоксического эффекта, взаимодействия с кардиологическими препаратами, используемыми в комплексной терапии.

Результаты исследования эффективности и безопасности антидепрессантов у больных ССЗ и коморбидными депрессивными расстройствами показали примерно одинаковую антидепрессивную активность препаратов разных фармакологических классов.

Вместе с тем установлено, что терапия трициклическими антидепрессантами, в отличие от препаратов новой генерации, сопровождалась достоверно более частыми и выраженными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, ортостатическая гипотензия, нарушения ритма и проводимости, угнетение сократимости и снижение вариабельности сердечного ритма).

Наличие у антидепрессантов анксиолитической активности имеет особое значение для больных ССЗ с высоким уровнем тревоги, особенно после перенесённого приступа стенокардии, ИМ. В то же время, антидепрессанты со стимулирующим действием могут усиливать тревожные проявления. При отсутствии чётких показаний для назначения антидепрессантов со стимулирующим (типичная меланхолическая или апатическая депрессия) либо седативным действием (тревожная депрессия) целесообразно проведение терапии антидепрессантами со сбалансированным действием.

В связи с возможным риском кардиотоксического действия антидепрессантов у больных ССЗ, обусловленным их воздействием на сердечно-сосудистую систему и взаимодействием с кардиологическими средствами, принято выделять 3 группы препаратов.

В первую группу (препараты с низкой степенью риска применения в кардиологии) вошли СИОЗС (флуоксетин, сертралин, циталопрам, флувоксамин, пароксетин), ССОЗС (тианептин), ОИМАО-А (пирлиндол), НАССА (миртазапин), СИОЗНАН (миансерин), ИОЗСАС (тразодон).

Считается, что при использовании антидепрессантов второй группы – со средней степенью риска кардиотоксического действия (ОИМАО-А-моксамид, ИОЗСН – венлафаксин, ИОЗНАН – мапротилин, ТЦА – малые дозы) необходимо учитывать возможность обострения сердечно-сосудистого заболевания.

ТЦА в средних и высоких дозах, а также ИМАО, не должны применяться для терапии депрессивных нарушений у пациентов с ССЗ.

В последние годы опубликованы результаты достаточно большого количества результатов исследований, посвящённых клиническим и терапевтическим аспектам депрессивных и тревожных нарушений у больных с кардиальной патологией. Однако в этих работах не рассматриваются вопросы эффективности терапии депрессий у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями в сравнительном аспекте.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной целью настоящего открытого сравнительного исследования была оценка эффективности терапии депрессивных и тревожных нарушений у пациентов с различными формами кардиальной патологии: вегетативно-сосудистой дистонией (ВСД)¹, ИБС, АГ, ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие пациенты с расстройствами аффективного спектра, проходившие лечение (стационарное и амбулаторное) в связи с различными формами патологии сердечно-сосудистой системы.

Клинико-психопатологически обследованы четыре группы пациентов: с ВСД с кардиальными проявлениями (N = 102), с ИБС со стабильной стенокардией I–II функциональных классов без признаков сердечной недостаточности (N = 51), с АГ II стадии (N = 56), с ХСН ишемического генеза (N = 29). Эти группы представляют континуум, на одном полюсе которого находятся формы кардиальной патологии, в развитии которых ведущую роль играют депрессивные и тревожные нарушения (ВСД) или они вносят значительный вклад в клиническую картину (ИБС без признаков сердечной недостаточности), на другом полюсе – тяжёлые формы кардиальной патологии (АГ II стадии, ХСН) с сопутствующими аффективными нарушениями. Соотношение депрессивных, тревожных, вегетативных проявлений, с одной стороны, и органических кардиальных нарушений, с другой стороны, в группах этого континуума различно. В группе ВСД преобладают аффективные и вегетативные проявления, в группе ХСН – соответственно органические изменения сердечно-сосудистой системы. Рассмотрение различных форм сердечно-сосудистой патологии в этом континууме позволяет изучить влияние депрессивных и тревожных нарушений в развитии различных форм кардиальной патологии, а также исследовать особенности терапевтической динамики в процессе комплексной терапии (сочетание базовой терапии сердечно-сосудистыми средствами и антидепрессантами).

Всего в группу исследования вошли 238 пациентов в возрасте от 22 до 65 лет.

Клинико-психопатологическое исследование проводилось с использованием комплекса методик, включавшего клинико-психопатологическую карту, содержащую 146 параметров, разработанную профессором В.Н. Красновым и специально модифицированную для проведения обследования пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями; клинические шкалы депрессии и тревоги Гамильтона (HDRS, HARS).

Распределение пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями по группам на основании критериев МКБ-10 представлено в таблице 1.

¹ Выделяется в качестве функциональных расстройств (в МКБ-10 данная категория не представлена)

Таблица 1. Распределение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по диагностическим группам (МКБ-10)

Группа	ВСД		ИБС		АГ		ХСН	
	n	%	n	%	n	%	n	%
F 32	17	16,67	9	17,65	10	17,86	4	13,79
F 33	16	15,69	9	17,65	5	8,93	2	6,90
F 34,0	18	17,65	7	13,73	5	8,93	6	20,69
F 34,1	35	34,31	22	43,14	27	48,21	10	34,48
F 41.2	10	9,80	4	7,84	9	16,07	7	24,14
F 45	6	5,88	0	0	0	0	0	0
Всего	102	100	51	100	56	100	29	100

Сравнение распределения по диагностическим критериям МКБ-10 между кардиологическими группами выявило достоверные различия ($p = 0,015$). Наиболее значимые различия выявлены между группами ВСД и АГ ($p = 0,0034$).

При попарном сравнении других групп статистически значимых различий не выявлено.

В целом, дистимия (F34.1) являлась наиболее часто диагностируемой категорией (41,34 % всех обследованных). Первичный депрессивный эпизод (F32) выявлялся у 16,93 %, циклотимия (F34.0) – у 14,17 %, смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2) – у 12,6 %, рекуррентное депрессивное расстройство (F33) – у 12,6 %.

Средняя величина длительности депрессивных и тревожных расстройств колебалась от 40,6 месяцев в группе АГ до 50,1 месяца в группе ИБС. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Назначение препаратов пациентам проводилось в соответствии с клинической картиной заболевания, выраженностью депрессивных и тревожных проявлений, из числа психофармакологических средств, не обладающих кардиотоксическим эффектом.

Распределение пациентов различных кардиологических групп в зависимости от проводившейся терапии представлено в таблице 2.

Тианептин назначался в дозе от 18,75 мг до 37,5 мг/сут, сертралин от 25 до 50 мг/сут, миансерин от 7,5 до 15 мг/сут, алпрозолам от 0,25 до 0,5 мг/сут.

Оценка состояния пациентов проводилась при включении в исследование, через 1 и 2 месяца терапии.

Предварительное сравнительное изучение терапевтической динамики при использовании указанных препаратов не выявило значимых различий. В соответствии с целью нашего исследования предметом рассмотрения явилась эффективность терапии депрессивных нарушений в различных кардиологических группах.

Статистическому анализу подвергались результаты обследования пациентов, полностью завершивших исследование. Статистическая обработка результатов проводилась в программе Statistica 6.0. Соотношение между кардиологическими диагнозами и диагностическими категориями МКБ-10 (аффективные, невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства), динамика числа респондеров в кардиологических группах анализировались с помощью таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат. При анализе

Таблица 2. Терапия пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями

ССЗ	Тианептин, n	Сертралин, n	Миансерин, n	Алпрозолам, n	Всего
ВСД	29	13	16	44	102
ИБС	9	7	14	21	51
АГ	25	17	7	7	56
ХСН	17	12	–	–	29
Всего	80	49	37	72	238

Таблица 3. Средние величины показателей шкал депрессии и тревоги Гамильтона

Показатель	Группа				Досто- верность различий
	ВСД	ИБС	АГ	ХСН	
HDRS	20,74 ± 3,1	20,78 ± 2,9	18,97 ± 3,0	17,86 ± 3,4	$p = 0,005$
HARS					
Психическая тревога	12,11 ± 2,5	11,92 ± 1,9	12,49 ± 2,6	11,83 ± 3,2	$p = 0,037$
Соматическая тревога	14,36 ± 2,8	14,47 ± 2,7	13,35 ± 3,8	12,72 ± 3,5	
Суммарный показатель	26,47 ± 4,6	26,39 ± 3,8	26,18 ± 5,1	24,21 ± 6,6	

различий между кардиологическими группами по показателям шкал депрессии и тревоги Гамильтона, а также темпа редукции этих показателей использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование выраженности депрессивных нарушений с использованием шкалы депрессии Гамильтона выявило статистически значимые различия величин средних показателей в кардиологических группах до начала терапии: в группах ВСД (20,74) и ИБС (20,78) они достоверно ($p = 0,005$) выше, чем в группах АГ (18,97) и ХСН (17,86) (табл. 3).

По суммарному показателю шкалы тревоги Гамильтона и по показателю психической тревоги на этом этапе достоверных различий не установлено.

По выраженности показателя соматической тревоги выявлены статистически значимые различия. Оказалось, что пациенты с ВСД и начальной стадией ИБС предъявляют больше жалоб соматического характера, чем пациенты с более тяжелыми формами соматической патологии. Наименьшие показатели отмечены у пациентов с ХСН.

Клинико-психопатологическое исследование выявило положительную динамику со снижением выраженности аффективных, астенических, соматовегетативных проявлений у пациентов всех кардиологических групп. В процессе комплексной терапии (базовая терапия сердечно-сосудистыми средствами в сочетании с терапией антидепрессантами) представляют интерес результаты динамики показателей HDRS и HARS.

Установлено, что во всех кардиологических группах снижение величин показателей HDRS и HARS имеет статистическую значимость (рис. 1 и 2).

В тоже время обращает на себя внимание, что редукция этих показателей в группах АГ и ХСН

Рис. 1. Динамика выраженности показателей HDRS в процессе терапии

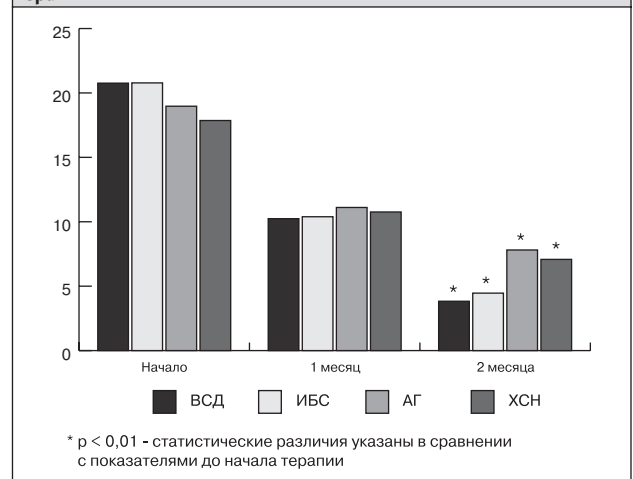


Рис. 2. Динамика выраженности показателей HARS в процессе терапии

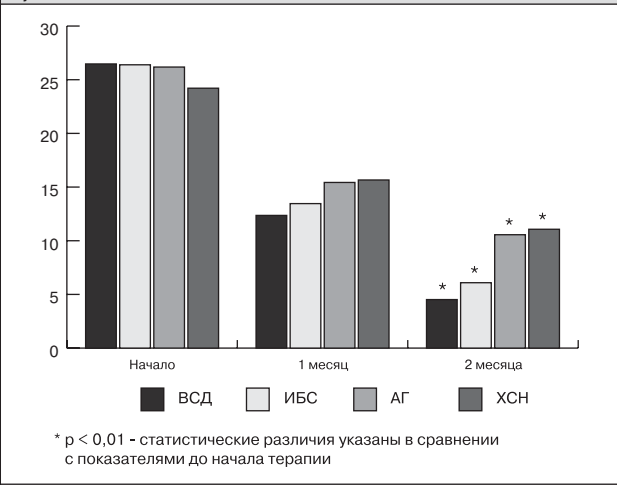


Таблица 4. Темп редукции показателей HDRS

HDRS	ВСД	ИБС	АГ	ХСН	Досто- верность различий
Величина показателя до терапии	20,74 ± 3,1	20,78 ± 2,9	18,97 ± 3,0	17,86 ± 3,4	p < 0,01
Темп редукции показателя через 1 месяц, %	50,64	49,73	40,78	39,81	p < 0,001
Темп редукции показателя через 2 месяца, %	81,36	77,98	58,02	60,79	p < 0,001

происходит достоверно медленнее, чем в группах ВСД и ИБС через 1 и 2 месяца терапии (табл. 4 и 5). На конечном этапе регистрации динамики состояния в группах ХСН и АГ показатели сохраняются на статистически значимо более высоком уровне.

Более глубокий анализ эффективности комплексной терапии аффективных расстройств на различных этапах у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями проведён с использованием таблиц сопряжённости числа респондеров (пациентов со снижением 50 % и более от исходного уровня по шкалам HDRS и HARS). Результаты представлены в табл. 6.

Установлено, что показатели числа респондеров по шкалам HDRS и HARS (в %) имеют примерно одинаковые значения. При этом в группе ВСД и ИБС эти показатели по обоим шкалам достоверно выше, чем в группах АГ и ХСН как через один, так и через два месяца терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что на начальном этапе обследования имелись

Таблица 5. Темп редукции показателей HARS

HARS	ВСД	ИБС	АГ	ХСН	Досто- верность различий
Величина показателя до терапии	26,47 ± 4,6	26,39 ± 3,8	26,18 ± 5,1	24,21 ± 6,6	нет
Темп редукции показателя через 1 месяц, %	53,31	49,49	40,75	34,22	p < 0,001
Темп редукции показателя через 2 месяца, %	84,64	77,04	58,22	53,53	p < 0,001

статистически значимые различия между кардиологическими группами по показателям HDRS и соматического компонента HARS: в группах пациентов с ВСД и ИБС без симптомов сердечной недостаточности они были достоверно выше, чем в группах АГ и ХСН, т. е. в группах с выраженной сердечно-сосудистой патологией.

При сравнении показателей психического компонента и суммарного показателя тревоги отмечены такие же тенденции, однако различия между группами не достигали уровня статистической значимости.

Следует также отметить, что во всех группах показатели соматического компонента тревоги имели более высокие значения по сравнению с показателями психического компонента тревоги. Эти данные свидетельствуют, что пациенты с тяжёлыми формами кардиальной патологии (АГ и ХСН) и сопутствующими депрессивными и тревожными нарушениями предъявляли меньше жалоб, чем пациенты с функциональными формами нарушений сердечно-сосудистой системы (группа ВСД) и с ИБС со стабильной стенокардией без симптомов сердечной недостаточности, то есть пациенты, у которых в развитии заболеваний значительную роль играли депрессивные, тревожные, вегетативные нарушения.

Полученные результаты вполне согласуются с концепцией континуума психосоматических соотношений при органичных неврозах, предложенной А.Б. Смулевичем [2]. Мы, однако, в нашем исследовании при рассмотрении депрессивных и тревожных расстройств использовали диагностические категории МКБ-10: аффективные расстройства, невротические, связанные со стрессом, соматоформные расстройства.

Динамика показателей шкал депрессии и тревоги Гамильтона в процессе терапии антидепрессантами свидетельствует, что редукции подвергались депрессивные, тревожные и связанные с ними соматовегетативные проявления, а соматические симптомы, обусловленные органической патологией сердечно-сосудистой системы сохраняются. Меньше удельный вес аффективных и вегетативных проявлений в группах АГ и ХСН, по сравнению с группа-

Таблица 6. Динамика числа респондеров

Показатель	Группа								Достоверность различий
	ВСД		ИБС		АГ		ХСН		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
HDRS									
Респондеры через 1 месяц, %	58	56,86	27	52,94	26	36,11	7	24,14	p < 0,01
Респондеры через 2 месяца, %	94	92,16	44	86,27	48	66,67	21	72,41	p < 0,01
HARS									
Респондеры через 1 месяц, %	68	66,67	30	58,82	24	33,33	6	20,69	p < 0,01
Респондеры через 2 месяца, %	94	92,16	46	90,20	50	69,44	21	72,41	p < 0,01

ми ВСД и ИБС, объясняет более медленную редукцию показателей HDRS и HARS в группах АГ и ХСН, по сравнению с группами с ВСД и ИБС без признаков сердечной недостаточности.

Литература

- Оганов Р.Г. Материалы симпозиума: «Депрессия в кардиологии: больше, чем фактор риска» // Российский национальный конгресс кардиологов. М.: 2003. С. 1–4.
- Смулевич А.Б. Психосоматическая медицина // Психосоматические расстройства в общей медицине. 2007; 1: 4–10.
- Agelik 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: 139–149.
- Anda R., Williamson D., Jones D. et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of us adults // *Epidemiology.* 1993. Vol. 4. P. 285–294.
- Barefoot J.C., Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample // *Circulation.* 1996; 93: 1976–1980.
- Black D.W., Warrack G., Winokur G. The Iowa record-linkage study III: excess mortality among patients with «functional» disorders // *Arch Gen Psychiatry.* 1985; 42: 82–88.
- Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein P.K. et al. Depression, heart rate variability and acute myocardial infarction // *Circulation.* 2001; 104: 2024–2028.
- Carney R.M., Freedland K.E., Sheline Y.I. et al. Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists // *Clin. Cardiol.* 1997; 20: 196–200.
- Carney R.M., Rich M.W., Tevelde A. et al. Major depressive disorder in coronary artery disease // *Am J Cardiol.* 1987; 60: 1273–1275.
- Carney R.M., Freedland K.E. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease // *Psychosom Med.* 1980; 50: 627–633.
- Dinan T.G. Novel approaches to the treatment of depression by modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2001; 16: 89–93.
- Everson S.A., Goldberg D.E., Kaplan G.A. et al. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer // *Psychosom Med.* 1996; 94: 3121–3129.
- Ford D.E., Mead L.A., Chag P.P. et al. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study // *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1422–1426.
- Glassman A.H., Helzer J.E., Covey L.S. et al. Smoking, smoking cessation and major depression // *JAMA.* 1990; 264: 1546–1549.
- Gold P.W., Chrousos G.P. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocirculatory and somatic consequences // *Proc Assoc Am Physicians.* 1999; 111: 22–34.
- Gorman J.M., Sloan R.P. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders // *Am Heart J.* 2000; 140: 77–83.
- Jackson I.M. The thyroid axis and depression // *Thyroid.* 1998; 8: 951–956.
- Januzzi J.L.Jr., Stern T.A., Pasternak R.C. et al. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease // *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1913–1921.
- Katon W., Sullivan M.D. Depression and chronic mental illness // *J Clin Psychiatry.* 1990; 51: 3–11.
- Koenig H.G. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure // *Gen Hosp Psychiatry.* 1998; 20: 29–43.
- Koob G.F. Corticotropin – releasing factor, norepinephrine and stress // *Biol Psychiatry.* 1999; 46: 1167–1180.
- Kubzansky L.D., Kawachi I., Spiro A. et al. Is worrying bad for your heart? A prospective study of worry and coronary heart disease in the Normative Aging Study // *Circulation.* 1997; 95: 818–824.
- Laghrissi-Thode F., Wagner W.R., Pollock B.G. et al. Elevated platelet factor 4 and beta - thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease // *Biol Psychiatry.* 1997; 42: 290–295.
- Lesperance F., Frasure-Smith N., Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences // *Psychosom Med.* 1996; 58: 99–110.
- Macis M. The immunoregulatory effects of antidepressants // *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2002; 16: 95–103.
- Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff C.B. The relationship of depression to cardiovascular disease // *Arch Gen Psychiatry.* 1998; 55: 580–592.
- Penninx B.W.J., Beekman A.T.F., Honig A. et al. Depression and cardiac mortality // *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58: 221–227.
- Perimutter J.B., Frishman W.H., Feinstein R.E. Major depression as risk factor for cardiovascular disease: therapeutic implications // *Heart Dis.* 2000; 2: 75–82.
- Pratt L.A., Ford D.E., Crum R.M. et al. Depression, psychotropic medication and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up // *Circulation.* 1996; 94: 3123–3129.
- Rozanski A., Berman D.S. Silent myocardial ischemia, I: pathophysiology frequency of occurrence and approaches toward detection // *Am Heart J.* 1987; 114: 615–626.
- Shapiro P.A., Lidagoster L., Glassman A.H. Depression and heart disease // *Psychiatr Ann.* 1997; 27: 347–352.
- Shimbo D., Child J., Davidson K. et al. Exaggerated serotonin – mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes // *Am J Cardiol.* 2002; 89: 331–333.
- Song C. The interaction between cytokines and neurotransmitters in depression and stress: possible mechanism of antidepressant treatments // *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2000; 15: 199–211.
- Von Kanel R., Mills P.J., Fainman C. et al. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? // *Psychosom Med.* 2001; 63: 531–544.
- Wyatt R.J., Portnoy B., Kupfer D.J., Synder F., Engelman K. Resting plasma catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety // *Arch Gen Psychiatry.* 1971; 24: 65–70.
- Young E.A., Haskett R.F., Murphy-Weinberg V. et al. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression // *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48: 693–699.