

# Psikolojik faktörlerin koroner kalp hastalığına etkisi: Olumsuz psikolojik faktörlere müdahale edilmeli mi?

*Impact of psychological factors on development and course of coronary heart disease: should be negative psychological factors altered?*

Mutlu Vural, Emrullah Başar\*

Kırşehir Devlet Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Kırşehir, Türkiye  
\*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye

## ÖZET

Psikolojik faktörler koroner kalp hastalığı (KKH) gelişim ve seyrini etkilemektedir. Bu ilişkiden sorumlu önemli psikofizyolojik mekanizmalar arasında hipotalamik-pituiter-adrenal aksında uyumsuzluk, otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğu, immün fonksiyonunda bozulma ve trombosit fonksiyonunda değişimler sayılabilir. Bu derlemede psikolojik faktörlerin uzun ateroskleroz gelişim sürecine bir çok noktadan katılma olasılıkları bulunduğundan KKH'yi önlemek ve KKH olanlarda da hastalığın seyrini iyileştirmek için olumsuz psikolojik faktörleri değiştirmenin önemi tartışılmaktadır. Bu yeni tedavi stratejisi KKH hastaları için geleneksel tedaviyi tamamlayan farklı bir yaklaşım ve hoş bir umut olabilir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 55-9*)

**Anahtar kelimeler:** Psikolojik faktörler, koroner kalp hastalığı

## ABSTRACT

Psychological factors effect the development and course of coronary heart disease (CHD). Hypothalamic-pituitary-adrenal dysregulation, reduced heart rate variability, diminished baroreflex sensitivity, impaired immune function and altered platelet function are proposed as significant psychophysiologic mechanisms to explain this association. Because psychological factors may influence several different stages of long atherosclerosis period, interventional studies aiming to alter negative psychological factors by behavioral and medical ways, expecting to prevent or improve CHD, have been discussed. Complementary to the traditional treatment, this new treatment strategy could be a different perspective and a nice promise for CHD patients. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 55-9*)

**Key words:** Psychological factors, coronary heart disease

## Giriş

Tarih boyunca kalp ile duygular arasında edebiyat ve günlük yaşamda bağlantı kurulmuş olmasına karşın bu bağlantının bilimsel açıdan geçerliliği için uzunca bir süre beklemek gerekmiştir. Özellikle son on yıl içinde büyük ölçekli, iyi kontrollü ve ileriye yönelik takip çalışmalarında psikolojik faktörlerden depresyonun miyokard infarktüsü (MI) ve kardiyovasküler mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (1, 2). Depresyon yanında anksiyete ve öfke/düşmanlık gibi psikolojik faktörler de koroner kalp hastalığı (KKH) ile ilişkilidir (3).

Ülkemizde kardiyovasküler hastalık prevalansının sanıldan daha ciddi boyutlarda olduğu anlaşılmıştır (4). Psikolojik kökenli rahatsızlıkların oranı da oldukça yüksek olup bir çalışmada Türk toplumunda depresif semptom oranı %20, klinik depresyon prevalansı ise %10 bulunmuştur (5). Yeni askere gelen genç erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada ise depresif semptom prevalansı %29.9 gibi oldukça yüksek bir düzeydedir (6). Deprem ve ekonomik krizler sonrası kullanılan psikotrop

ilaç miktarının önemli ölçüde arttığı bilindiğinden ülkemiz insanında sınırdan anksiyete veya depresyondan bahsedilebilir. Bu durum anksiyete ya da depresyona içsel bir yatkınlık olarak da değerlendirilebilir. Bu derlemede sıklığı oldukça yüksek olan depresyonun ve bazı psikososyal faktörlerin KKH gelişim ve seyrine etkisi ve altta yatan patofizyolojik mekanizmalar yanında bu olumsuz psikososyal faktörlere yönelik müdahaleci çalışmaları tartışacağız.

## Psikolojik Faktörler ile KKH İlişkisi

Bu derlemede ağırlıklı olarak KKH ile ilişkisi birçok araştırma ile desteklenmiş olan depresyon, anksiyete ve öfke/düşmanlık (A tipi kişilik yapısının prognostik açıdan anlamlı kabul edilen ögesi) üzerinde durulacaktır. Bunlardan majör depresyon uyku düzensizliği, kilo alma ya da kilo verme, yoğunlaşma ve karar vermede güçlük şeklinde davranışsal ve idrak değişiklikleri ile giden çok hüzünlü ruh hali ve zevk veren uyarılara azalmış yanıt ile karakterizedir.

Depresyon KKH olanlarda yaygın olup depresyonla ilişkili semptomlar MI sonrası hastaların yüzde 65'inde görülür ve bunların yüzde 16-22'si majör depresyon düzeyindedir. Miyokard infarktüsü takip eden birinci yılda hastaların üçte birinde majör depresyon gelişir. Oysa Amerikan toplumu genelinde majör depresyon prevalansı yüzde 5' in altındadır (7). Türk toplumunda ise yüzde 10 civarında kabul edilebilir (5).

Sonuçta depresyon üstesinden gelemediğimiz stresli olaylara (ağır hastalık gibi) verdiğimiz doğal bir tepkidir ve izlendiğinde MI sonrası tespit edilen depresyonların yarısının kendiliğinden remisyona girdiği ya da çalışmalarda plasebo grubunun depresyonun tedavisinde oldukça etkin olduğu görülmektedir (8). Özellikle akut kardiyak olayı izleyen ilk günlerde birçok hasta yorgunluk, iştah ve uyku bozukluklarından bahsettiklerinden bedensel şikayetler depresyonu düşündürmemelidir. Öyleki majör depresyonu çoşkusal ve bilişsel şikayetler temel alınarak tanı konulan olguların bedensel semptomların tanı kriteri olarak kullanıldığı olgulara göre daha riskli olduğu görülmüştür (9).

Todaro ve ark. (2) yapmış olduğu çalışmada (Normative Aging Study) sağlıklı yaşlı bireylerde 3 yıllık takip sonucunda olumsuz çoşkusalığın anlamlı olarak KKH insidansını belirlediği görülmüştür. Koroner kalp hastalığı olanlarda ise depresif şikayetleri olan ve olmayan hastaların iki yıllık takiplerinde depresyonun MI, anjina, anjiyoplasti ve koroner baypas sıklığını artırdığı görülmüştür. Ek olarak, geçmişte depresyon geçirmiş olmak kardiyak olay sırasında depresyonu olsun ya da olmasın hastaların daha fazla risk altında olduğu anlamına gelmektedir. Örneğin Lesperance ve ark. (10) yeni akut MI geçiren hastalardan depresyon öyküsü olanların %40 oranında bir yıl içinde hayatlarını kaybettiklerini, ancak kardiyak olayla birlikte hayatlarının ilk depresyonunu geçiren olgularda bu oranın yalnızca %10 olduğunu göstermişlerdir.

Öfke hafif sinirlilik halinden tam bir hiddetlenmeye kadar gidebilen hissi bir deneyimdir. Düşmanlık ise kişilere zarar verme ya da eşyaları tahrip etme şeklinde saldırgan davranışı teşvik eden tavır şekli olarak tanımlanır. Rosenman ve Freidman'ın 1950 yılında A tipi kişilik yapısı (ATKY) ile KKH arasındaki ilişkiyi tanımlamasının ardından araştırmacılar (Western Collaborative Group Study) 8.5 yıllık izlem sonunda ATKY' nin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak KKH gelişimini iki kat artırdığını göstermişlerdir (11). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda benzer bir ilişki gösterilemediğinden çalışmanın ayrıntılı analizi yapıldığında ATKY' yi oluşturan değişkenlerden öfke/düşmanlık takımının anlamlı olduğu görülmüştür.

Endişe, kaygı ya da kuruntu anlamına gelen anksiyete de kalp üzerine olumsuz etkisi olan bir başka psikolojik faktördür (12). Amerika'da sağlıklı topluluk üzerinde yapılan çalışmaları konu alan derlemelerde KKH gelişimi ve kardiyak olay oluşumu ile endişe arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (13). Koroner kalp hastalığı olanlarda ise endişe sıklıkla karşılaşılan, yaşam kalitesini azaltan, semptom ve yeti yitimini arttıran, gereksiz sağlık hizmeti kullanımına neden olan ve hastaneye tekrar yatışları belirleyen bir durumdur (14,15). Ayrıca endişe ilişkili göğüs ağrısı, nefes darlığı, baş dönmesi ve çarpıntı gibi semptomlar iskemik kalp hastalığının semptomları ile örtüşebileceğinden anksiyetenin tanı ve tedavisine özel önem verilmesi gerekmektedir. Amerika'da 11 Eylül olayları sonrası ilk 30 günde implantabl kardiyoverter defibrilatör (İCD) takılan hasta-

larında ölümcül aritmiler nedeni ile sistemin devreye girme sıklığının iki kattan daha fazla arttığı gözlenmiştir (16,17). Bunun yanında deprem sonrası yaşlı popülasyonda KKH ölüm oranında artış olduğu ve bu riskin birkaç ay devam ettiği gösterilmiştir (18).

Bu alandaki önemli araştırmalardan biri olan INTERHEART çalışması 52 ülkede 11.119 vaka ve 13.648 kontrol grubu arasında psikososyal risk faktörleri ile akut MI riski arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılmıştır. Dört olay sorgulanmıştır: İşte stres, evde stres, parasal stres ve son bir yılda stresli yaşamsal bir olay varlığı. Akut MI geçiren hastalarda dört stres faktörlerinin tamamının sıklığı daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.0001$ ). Miyokard infarktüsü gelişen hastalarda son bir yıl içinde kontrol grubuna göre stresli olay geçirme ve depresyonun da daha sık olduğu tespit edilmiştir (19).

### Patofizyolojik Mekanizmalar

Kardiyovasküler reaktivite (KVR) kan basıncı ve nabız hızının sıkça, belirgin ve uzun süreli artışı; kalp kasının sempatik yolla fazla uyarılması, parasempatik yavaşlama, kalp debisinde ve damarsal uç dirençte artmayı içeren karmaşık bir olay topluluğu olup KKH'yi başlatabileceği ya da hızlandırabileceği düşünülen kilit patofizyolojik mekanizmalardan biridir (20, 21).

Depresyona bağlı otonom sinir sistemi ve hipotalamus-pituitar-adrenal aksta (nöroendokrin) bozulma kan kortizol düzeyinde artış, plazma ve idrar katekolamin düzeyinin artışı, platelet fonksiyonunda bozulma, artmış kalp hızı, azalmış kalp hızı değişkenliğine neden olur ki tüm bu olaylar KKH sonuçlarını olumsuz etkilemektedir (22). Psikoimmünoloji ve psikonöromimmünoloji terimlerinin tıp literatürüne girdiği günümüzde psikolojik faktörlerin lökosit adezyonu, agregasyonu ve fagositik aktivite; T hücre aktivasyon belirleyicileri ve inflamatuvar sitokinleri gibi immün sistemin bir çok alanını etkilediği bilinmektedir (23, 24). Bu immün etkilenme endotel fonksiyon bozukluğu, koroner arter duvarına makrofaj göçü, lipid peroksidasyonu ve depozisyonu gibi yollarla KKH gelişimini tetikleyebilir ya da varolan aterosklerotik plakların çatlamasına ve istikrarsızlaşmasına katkıda bulunabilir (25).

Öfke/düşmanlık sempatik sinir sisteminin süregelen aşırı uyarılması ile ilişkili olup artmış sempatik aktivite arteriyel büzüşme, yüksek kalp hızı ve kan basıncı, ventrikül fonksiyonunda değişkenlik (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu: LVEF, ventriküler duvar hareket bozukluğu), kan katekolamin ve kortikosteroid düzeyinde yükselme, serbest yağ asidi salınım ve platelet agregasyonunda artış ile birliktedir (26, 27). Strese bağlı olarak artan katekolaminler ciddi sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu veya akut miyokard infarktüsünü taklit ederek miyokardiyal "stunning" e yol açabilir (28).

Anksiyete ise otonom sinir sisteminde bozulmaya neden olarak ölümcül ventriküler aritmeye karşı riski artırır. Akut anksiyete durumlarının koroner vazospazma neden olabileceği bilinmektedir ki bu aterosklerotik plak rüptürüne neden olabilir. Akut ve kronik stresin zaten endotel ve antikoagulan fonksiyonu bozulmuş olan KKH hastalarında hiperkoagülabileteyi kıskırttığı da gösterilmiştir (29). Anksiyeteye sıklıkla eşlik eden hiperventilasyon, iskemik kalp hastalığı olanlar dışında normal kişilerde dahi vazospazm ve aritmeye neden olabilir (30).

Psikolojik faktörlerin fizyolojik etkilerine ilave olarak sigara içiciliği, aşırı yeme hali, artmış alkol ve madde kullanımı gibi davranışsal etkileri sonucu da KKH prognozunu kötüleştirmele-ri söz konusudur. Ayrıca depresyonu olan hastaların önerilen tedaviye uyum ve bağlılığı kötü olduğundan uygun yaşam tarzı değişikliklerini de yerine getiremezler.

## Tedavi Çalışmaları

RCCP (Recurrent Coronary Prevention Project) özgün olarak ATKY'yi hedef alan bir çalışmadır (31). RCCP' de 1021 Mİ sonrası hasta rasgele kardiyak konsültasyon ya da birlikte kardiyak ve ATKY tedavisi şeklinde gruplara ayrılmış, hastalar 4.5 yıl takip edilmiştir. ATKY tedavisi ilk yıl 28 kez 90 dakika süren seanslar, kalan 3.5 yıl da aylık seanslar şeklinde uygulanmıştır. Tedavide hastalara ATKY özelliklerini kavramaları, fiziksel ve psikolojik gevşeme yolları, ATKY davranışlarını değiştirme, hastaların kendilerini güvende hissetmelerini sağlama gibi yöntemler kullanılmıştır. Kardiyak konsültasyonda tedaviyi sürdürme, KKH patofizyolojisi, cerrahi ve medikal tedavinin etkinliği, diyet ve beslenmenin kardiyak olaylarının tekrarını önlemedeki rolü gibi konular 4.5 yıl boyunca 33 seansta işlenmiştir. Tedavinin 3.yılında ilave ATKY tedavisi alan grupta ölümcül ve ölümcül olmayan olay oranı %7.2 iken, sadece kardiyak konsültasyon uygulanan grupta %13 bulunmuştur. ATKY belirgin düzelme olanlarda bu oran %1.7 iken, az ya da hiç düzelme olmayan grupta ise %8.6 olmuştur.

Bir kontrollü klinik çalışmada (Lifestyle Heart Trial) anjiyografik olarak KKH tespit edilmiş olan hastalar genel ya da müdahale grubuna alınmış; müdahale diyet, egzersiz programı, stresle mücadele ve sosyal destek alanlarından oluşturulmuştur. Bir yılın sonunda ortalama arter darlık yüzdesi müdahale grubunda %40'den %37.8'e gerilerken, diğer grupta %42.7'den %46.1 yükselmiştir. Aradaki fark %50'nin üzerindeki darlıklar esas alındığında ve müdahale grubunda tedaviye sıkı bağlanan hasta grubu değerlendirildiğinde daha da belirginleşmiştir. Ayrıca müdahale grubundaki hastalarda total ve LDL kolesterolü düşmüş, göğüs ağrısı şikayeti azalmıştır (32).

ISHDLISM (Ischemic Heart Disease Life Stress Monitoring Study)'de 461 Mİ sonrası erkek hasta standart destek ya da davranışsal müdahale grubuna ayrılmış ve 5 yıla kadar takip edilmiştir. Standart destek alan gruptakilere göre müdahale grubundaki yüksek stres düzeyli hastalarda yeni Mİ gelişimi anlamlı olarak daha az görülmüştür (33,34).

Depresyon ile KKH arasındaki karşılıklı ilişkiye bakıldığında depresyonun farmakolojik yolla tedavisinin kardiyovasküler olumsuz etkileri değiştirebileceği düşünülse de bu alanda kullanılabilecek ilaçlardan trisiklik antidepresanlar (TSA)'ın artmış ani ölüm riskine neden olan sınıf I antiaritmik etki yanında kalp hızını arttırmak ve kalp hızı değişkenliğini düşürmek gibi kalp üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Bu yüzden ki TSA'nın kardiyovasküler hastalığı olanlarda dikkatli bir şekilde ve yakın takip altında kullanılması gerektiği otoritelerce önerilmektedir (35). Antidepresan çalışmaların meta-analizi sonucu elde edilen ilk verilerde güvenilirlik ve etkinlik yönünden TCA ile serotonin geri alım inhibitörleri (SSRİ) arasında anlamlı bir fark görülmemiş olsa da (36), ilk uzun süreli takip çalışmasında SSRİ TSA'ya göre güvenilir bulunmuştur (37). Bu çalışmada 2.247 an-

tidepresan ilaç kullanan ve 52,750 kullanmayan sağlık çalışanının 4.5 yıl kadar takipleri yapılmış, antidepresan ilaç kullanmayan gruba göre TSA kullanan grupta Mİ açısından göreceli risk 2.2 (%95 CI 1.2-3.8), SSRİ kullanan grupta 0.8 ( %95 CI 0.2-3.5) bulunmuştur.

Serotonin geri alım inhibitörlerini KKH olanlarda kullanmanın güvenilir olduğunun düşünüldüğü bu dönemde bu ilaçların Mİ sonrası davranışsal tedaviye eklenmesi gündemdedir. Miyokard infarktüsü sonrası hastalarda plasebo kontrollü yapılan iki çalışmada serotonin geri alım inhibitörlerinin güvenilirliği gösterilse de depresyonun kardiyovasküler olumsuz etkilerini azaltma yönünden bu ilaçların etkinliği umut verici olmaktan öteye gidememiştir. Bu çalışmalardan ENRICHD (Enhanced Recovery in Coronary Heart Disease) psikososyal müdahalenin kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine etkisini araştıran toplam 2481 hastanın çalışmaya alındığı çok merkezli randomize bir çalışmadır (38). Kognitif davranışsal tedavi yanında gerektiğinde sertralin ile ilaç tedavisi uygulanmasının olumsuz sağkalm üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. Ancak alt grup analizlerinde beyaz erkeklerin tedaviden anlamlı olarak fayda gördükleri bildirilmiştir (39). Ayrıca ENRICHD'de hafif ya da geçici depresyonu olan vakalar çalışmaya alınmış, kognitif davranışsal tedavi ve sertralin tedavisine dirençli vakalarda Mİ sonrası ölüm riski daha yüksek bulunmuştur (40).

Sertralin ile yapılan SADHART (Sertralin Antidepressant Heart Attack Randomized Trial) çalışmasında ise akut Mİ ya da kararsız anjina pektoris nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda sertralinin etkinliği ve güvenilirliği test edilmiştir. Major depresif bozukluğu olan toplam 369 hasta 50-200 mg sertralin ya da plasebo alacak şekilde gruplandırılmış ve 24 hafta izlenmiştir. Çalışmanın sonucunda sertralin tedavisinin LVEF' ye etkisinin olmadığı, tedavi sırasında ventriküler erken atımlarda artışa neden olmadığı, 450 milisaniyeden uzun QTc aralıklarının sıklığını arttırmadığı ve diğer EKG ölçümlerini etkilemediği gözlenmiştir. Sertralin antidepresan etkinliği CGI-I skorlamasına göre plasebodan üstün, HAM-D şiddet skorlamasına göre ise plasebo ile benzer bulunmuştur. Depresyon yönünden tedavi beklentisi içerisinde olmayıp hastaneye yattıklarında depresyon yönünden değerlendirilen ve tedavi başlanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sertralin alan grupta ciddi kardiyovasküler olay sayısı plasebo grubuna göre %20 daha azdır (8).

Britanya'nın GPRD (General Practice Research Database) üzerinden 1995 ve 2001 yılları arasında ilk kez Mİ geçiren hastalardan antidepresan kullanan 8.688 hasta (<90 yaş) ve 33.923 kontrol grubunun karşılaştırıldığı araştırma değerli sonuçlar vermiştir. Bu çalışmada antidepresanlar SSRİ, SSRİ dışı ve diğer antidepresanlar olarak üç grup altında toplandığında SSRİ kullananlarda Mİ riskinin 0.63 (p=0.02), SSRİ olmayan ilaç kullananlarda 0.92 (p=0.32), diğer antidepresanlarla 0.59 (p=0.14) kat olduğu görülmüştür. En yüksek oran olan SSRİ dışı grubunun karakteristik özelliği TSA'nın bu grupta yer almasıdır. Bu çalışmanın geçmişte SSRİ kullananların kullanmamış olanlara göre riskinin 1.42 (p=0.04) kat arttığını göstermesi de anlamlıdır. Bu inceleme önceden SSRİ kullanmanın geçmişte depresyon varlığını gösterdiğini ve bunun bir risk faktörü olduğunu belirtmekte, hali hazırda SSRİ kullanıyor olmanın ise hafif derecede akut Mİ riskini azalttığını vurgulamaktadır (41).

ENRICHED ve SADHART çalışmalarının sonuçları beklentilerin daha çok risk azalması üzerine odaklanmasından dolayı tatmin edici olmamış olsa da (42) yazara göre akut koroner sendrom (AKS) dahil KKH hastalarında gelişen depresyonun tedavisinde antidepresan ilaçlar hastanın duyduğu acıyı dindirmek, yaşam kalitesini yükseltmek, tedaviye uyumunu arttırmak ve sağlık harcamalarını azaltmak gibi ikincil kazanımlar da dikkate alınarak kullanılmalıdır.

Bu alanda daha güçlü ve güvenilir antidepresan ajan araştırmaları da devam etmektedir. Güçlü antidepresan özelliği olduğu düşünülen mirtazapine plasebo kontrollü olarak Mİ sonrası gelişen depresyonun tedavisinde MIND-IT (Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial) çalışmasında denenmektedir (43).

Tüm bu bilgilerin ışığında psikolojik faktörlerin bir çok yolla KKH gelişimine katkısı olduğu, KKH olanlarda sonuçları olumsuz etkilediği görüldüğünden sağlıklı bireylerde ve KKH olanlarda olumsuz psikolojik faktörlere davranışsal yöntem, farmakolojik tedavi ya da her ikisi ile müdahale edilmelidir. Serotonin geri alım inhibitörlerinin yardımı ile sağlıklı bireylerde ve KKH olanlarda olumsuz psikolojik durumu düzeltmenin KKH gelişimini önlediği ya da KKH sonuçlarını iyileştirdiğine dair kesin verilere ulaşmak için geniş ölçekli çalışmaların planlanması gerekmektedir.

## Kaynaklar

- Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1261-8.
- Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, et al. Depressive symptoms and risk of coronary heart disease and mortality at elderly Americans. *Circulation* 2000;102:1773-9.
- Smith TW, Ruiz JM. Psychological influences on the development and course of coronary heart disease: Current status and implications for research and practice. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70: 548-68.
- Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, et al. On yıllık TEKHARF Çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 8-19.
- Kuey L, Gulec C. Depression in Turkey in the 1980s: epidemiological and clinical approaches. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12 (Suppl 2): 1-12.
- Tekbas OF, Ceylan S, Hamzaoglu O, Hasde M. An investigation of the prevalence of depressive symptoms in newly recruited young adult men in Turkey. *Psychiatry Res* 2003; 119: 155-62.
- Robins LN, Reiger DA. *Psychiatric disorders in America*. New York: Free press; 1991.
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, et al. Sertraline treatment for major depression with myocardial infarction or unstable angina. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 701-9.
- Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1785-9.
- Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajik M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med* 1996; 58: 99-110.
- Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins CD, Friedman M, Straus R, Wurm M. Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study: Final follow-up experience of 8.5 years. *J Am Med Assoc* 1975; 223: 872-7.
- Sirois BC, Burg MM. Negative emotion and coronary heart disease. *Behav Modif* 2003; 27: 83-102.
- Kubzansky LD, Kawachi I, Weiss ST, Sparrow D. Anxiety and coronary heart disease: A synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence. *Ann Behav Med* 1998; 20: 47-58.
- Ketterer MW. Cognitive/behavioral therapy of anxiety in the medically ill: Cardiac settings. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999; 4: 148-53.
- Jacqueline JMH, Johan D, Richel L, Adriaan H. 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.
- Shedd OL, Sears SF Jr, Harvill JL, Arshad A, Conti JB, Steinberg JS, et al. The World Trade Center attack: increased frequency of defibrillator shocks for ventricular arrhythmias in patients living remotely from New York City. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1265-7.
- Steinberg JS, Arshad A, Kowalski M, Kukar A, Suma V, Vloka M, et al. Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Center attack. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1261-4.
- Kario K, Ohashi T. Increased coronary heart disease mortality after the Hanshin-Awaji earthquake among the older community on Awaji Island. *Tsuna Medical Association. J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 610-3.
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364: 953-62.
- Waldstein SR, Bachan EA, Manuck SB. Active coping and cardiovascular reactivity: a multiplicity of influences. *Psychosom Med* 1997; 59: 620-5.
- Smith TW, Gerin W. Social psychophysiology of cardiovascular response: An introduction to special issue. *Ann Behav Med* 1998; 20: 243-6.
- Grippe AJ, Johnson AK. Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 941-62.
- Schwarz-Ottersbach E. *Psychoimmunology*. Schweiz Rundsch Med Prax 1989; 78: 362-7.
- Kop WJ. The integration of cardiovascular behavioral medicine and psychoneuroimmunology: new developments based on converging research fields. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 233-7.
- Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Keefe FJ, Catell PJ, Blumenthal JA. Angina pectoris in Type A and B cardiac patients. *Pain* 1986; 27:211-8.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192-217.
- Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *New Engl J Med* 2005; 352: 539-48.
- Kanel RV, Mills PJ, Fainman C, Dimsdale JE. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: A behavioral pathway to coronary artery disease. *Psychosom Med* 2001; 63: 531-44.
- Tennant C, McLean L. The impact of emotions on coronary heart

- disease risk. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 175-83.
31. Thoresen CE, Bracke P. Reducing coronary recurrences and coronary-prone behavior: a structured group treatment approach. In: Spira JL, editor. *Group Therapy for Medically Ill Patients*. New York: Guilford press; 1997: p.92-129.
  32. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 1990; 336: 129-33.
  33. Frasure-Smith N. In-hospital symptoms of psychological stress as predictors of long term outcome after acute myocardial infarction in men. *Am J Cardiol* 1991; 66: 121-7.
  34. Frasure-Smith N, Lesperance F, Juneau M. Differential long-term impact on in-hospital symptoms of psychological stress after non-Q-wave and Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1128-34.
  35. Physician's Desk Reference (PDR). Oradell NJ: Medical economics, Co; 1998.
  36. Glassman AH. Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 13-8.
  37. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000; 108: 2-8.
  38. Froelicher ES, Miller NH, Buzaitis A, Pfenninger P, Misuraco A, Jordan S, et al. The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Trial (ENRICHD): strategies and techniques for enhancing retention of patients with acute myocardial infarction and depression or social isolation. *J Cardiopulm Rehabil* 2003; 23: 269-80.
  39. Schneiderman N, Saab PG, Catellier DJ, Powell LH, DeBusk RF, Williams RB, et al. Psychosocial treatment within sex by ethnicity subgroups in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease clinical trial. *Psychosom Med* 2004; 66: 475-83.
  40. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM, et al. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study. *Psychosom Med* 2004; 66: 466-74.
  41. Schlienger RG, Fischer LM, Jick H, Meier CR. Current use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of acute myocardial infarction. *Drug Saf* 2004; 27: 1157-65.
  42. Sheps DS, Freedland KE, Golden RN, McMahon RP. ENRICHD and SADHART: Implications for future biobehavioral intervention efforts. *Psychosomatic Medicine* 2003; 65:1-4.
  43. van den Brink RH, van Melle JP, Honig A, Schene AH, Crijns HJ, Lambert FP, et al. Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT). *Am Heart J* 2002; 144: 219-25.