

EWELINA DOBRZYŃSKA, TOMASZ PAWŁOWSKI, ANDRZEJ KIEJNA

## Współwystępowanie objawów lękowych i depresyjnych z chorobą niedokrwienną serca

### Co-morbidity of Anxiety, Depression and Coronary Artery Disease

Katedra i Klinika Psychiatrii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

W pracy omówiono współwystępowanie objawów lękowych i depresyjnych z chorobą niedokrwienną serca. Już w czasach starożytnych zauważono, że depresji często towarzyszy lęk. Z kolei Janikowski, Bleuler oraz Bilikiewicz zwrócili uwagę na powszechność występowania lęku przedsercowego w depresji. Okazuje się, że lęk i depresja nie tylko wiążą się ze sobą, ale mają także wpływ na układ krążenia. Przez zaburzenie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza objawy lękowe i depresyjne prowadzą między innymi do zmniejszenia zmienności rytmu serca, obniżonej wrażliwości odruchu z baroreceptorów, zaburzeń aktywności płytek krwi oraz układu immunologicznego. Te patofizjologiczne zmiany mogą przyczyniać się do rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Autorzy przedstawili także dane epidemiologiczne oraz kliniczne konsekwencje współistnienia depresji, lęku i choroby wieńcowej, m.in. zwiększone ryzyko nagłej śmierci sercowej. Podkreślono konieczność holistycznego, interdyscyplinarnego podejścia do pacjenta. Ważne jest nie tylko badanie internistyczne, ale także ocena jego stanu psychicznego (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 5, 1071–1076).

**Słowa kluczowe:** lęk, depresja, choroba niedokrwienna serca.

#### Abstract

In the paper co-morbidity of anxiety, depression symptoms and coronary artery disease (CAD) was described. Since ancient times it is known that depression can be often accompanied by anxiety. In later times Janikowski, Bleuler and Bilikiewicz have written about common precordial anxiety in depression. It turned out that anxiety and depression are not only connected with themselves but also with circulatory system. Anxiety and depression symptoms through hypothalamic-pituitary-adrenal dysregulation lead among the others things to diminished heart rate variability, reduced baroreflex sensitivity, altered blood platelet and immune function. That pathophysiological changes may contribute to CAD development. Epidemiological evidence and clinical consequences like increased risk of sudden cardiac death connected with co-morbidity of depression, anxiety and CAD have been discussed. The necessity of the holistic, interdisciplinary approach to the patient (including internal investigation and mental state evaluation) has been stressed (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 5, 1071–1076).

**Key words:** anxiety, depression, coronary artery disease.

Już w czasach starożytnych zauważono, że objawom depresji często towarzyszy lęk i próbowano znaleźć przyczynę ich współwystępowania. Galen na przykład był zdania, że lęk w melancholii jest powodowany przez ciemne opary powstające z czarnej żółci i unoszące się do mózgu [1]. W wiekach późniejszych o powiązaniach objawów depresyjnych i lękowych pisali m.in. Janikowski, Bleuler i Bilikiewicz. Zwrócili uwagę na powszechność występowania lęku przedsercowego w depresji. Z kolei Kępiński uważał, że „gdy smutek jest głęboki, prawie zawsze towarzyszy

mu lęk. Jest to zrozumiałe, gdyż ciemności często lęk towarzyszy; im ciemność większa, tym i lęk większy. Najczęściej bywa to lęk nieokreślony” [2]. Współczesne klasyfikacje chorób psychicznych (ICD-10, DSM-IV) nie uwzględniają lęku w opisach zaburzeń afektywnych, jednak w praktyce klinicznej pozostaje nadal częstym, choć niespecyficznym objawem depresji [3, 4].

Lęk i depresja nie tylko często współwystępują ze sobą, ale mogą także sprzyjać powstawaniu zaburzeń układu krążenia. W publikacjach ostatnich lat podkreśla się, że wysoki poziom lęku mo-

że być znaczącym predyktorem nagłych incydentów sercowych (łącznie z arytmia) u pacjentów z poradni kardiologicznych, przez co znacząco zwiększa ich śmiertelność [5]. Sugeruje się też, że z jednej strony depresja jest czynnikiem zachorowania na chorobę wieńcową, a z drugiej u pacjentów z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej częściej niż w populacji ogólnej występuje zespół depresyjny. Ponadto łączne występowanie tych zaburzeń jest uznawane za czynnik niekorzystny. Pacjenci po przebytym zawale mięśnia sercowego, u których obserwuje się symptomy depresji, stanowią grupę wysokiego ryzyka zgonu lub ponownego zawału. Biorąc pod uwagę powyższe zależności, niepokojące wydają się doniesienia o tym, iż zaburzenia depresyjne u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca są prawidłowo rozpoznawane jedynie u około 25%, a tylko połowa z nich otrzymuje jakiekolwiek leczenie [6].

W niniejszej pracy autorzy próbują przedstawić dane epidemiologiczne oraz prawdopodobne patomechanizmy łączące objawy lękowe, depresyjne z chorobą niedokrwinną serca.

## **Lęk a depresja – epidemiologia i klinika**

Częstość występowania objawów lękowych u pacjentów chorych na depresję wynosi według niektórych badań nawet 95% [7], a częstość występowania wtórnej depresji w zaburzeniach lękowych szacuje się na około 65% [8]. Sugeruje się także, iż wszystkie postacie zaburzeń lękowych mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem rozpoznania depresji w późniejszym okresie [9].

Objawy lękowe towarzyszące depresji przyjmują najczęściej postać lęku wolno płynącego (którego najbardziej charakterystyczną lokalizacją jest okolica przedsercowa – tzw. lęk przedsercowy), rzadziej napadów paniki. Jeśli w przebiegu epizodu depresyjnego wystąpią objawy spełniające kryterium zaburzenia lękowego, to mamy do czynienia z podwójnym rozpoznaniem [3]. Najczęściej z depresją współwystępują napady paniki, zaburzenia lękowe uogólnione, fobia społeczna, zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne oraz zaburzenie stresowe pourazowe. Gdy współistniejące objawy lęku i depresji nie są wystarczająco nasilone, by postawić samodzielne lub podwójne rozpoznanie, mówi się o zaburzeniu depresyjnym i lękowym mieszanym [3].

W przypadku depresji maskowanej, obok typowych objawów (m.in. obniżony nastrój, wczesne budzenie się, utrata apetytu), w obrazie dominują nietypowe dla zespołu depresyjnego (np. dolegliwości somatyczne lub zaburzenia zachowa-

nia). Jedną z „masek” depresji mogą być objawy ze strony układu krążenia (np. długotrwały ucisk w klatce piersiowej, niezależny od wysiłku, z uczuciem dławienia za mostkiem), napięciowe bóle głowy i karku czy objawy podobne do zaburzenia lękowego (najczęściej uogólnionego, z napadami lęku lub agorafobii, często obejmujące epizody hiperwentylacji i napadową potliwość). Za rozpoznaniem depresji maskowanej w takich przypadkach może przemawiać występowanie zaburzeń afektywnych w rodzinie oraz charakterystyczna dla depresji cykliczność objawów (np. dobowe wahania nastroju z gorszym samopoczuciem w godzinach rannych lub nasilenie symptomów w okresie jesienno-zimowym) [10].

Okazuje się, iż współwystępowanie objawów depresyjnych i lękowych niesie za sobą istotne konsekwencje kliniczne. Wpływa na wolniejszą i niepełną odpowiedź na leczenie (zarówno farmakologiczne, jak i psychoterapię) oraz zwiększa ryzyko lekooporności i nawrotów choroby [11]. Wiąże się także z nasileniem myśli i tendencji suicydalnych, co z kolei znacząco zwiększa ryzyko samobójstwa dokonanego, które w takim przypadku wynosi 29% [12]. Ponadto pacjenci z objawami depresji oraz lęku częściej nadużywają i uzależniają się od alkoholu i benzodiazepin [13].

## **Współwystępowanie lęku i depresji z chorobą wieńcową**

### **Lęk a choroba niedokrwienność serca**

Uczucie lęku i niepokoju uznaje się za jeden z podstawowych objawów zawału mięśnia sercowego [14]. Z kolei dolegliwości ze strony układu sercowo-naczyniowego (takie jak kołatanie serca, przyspieszenie akcji serca, ból czy klucie w klatce piersiowej) mogą być objawami zaburzeń lękowych, na przykład lęku napadowego lub uogólnionego. Dawniej takie dolegliwości ze strony układu krążenia nazywano „nerwicą serca”, obecnie w ICD-10 określono je jako zaburzenia nerwicowe związane ze stresem i pod postacią somatyczną [3], a w DSM-IV jako zaburzenia lękowe (*anxiety disorders*) [4]. Szacuje się, że u około 25% pacjentów zgłaszających się na ostry dyżur kardiologiczny z powodu bólu w klatce piersiowej ból ten jest objawem lęku napadowego. Warto pamiętać, że taka przyczyna bólu w klatce piersiowej jest częstsza u młodych kobiet zgłaszających silne uczucie lęku, bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie oraz z atypową lokalizacją bólu [15].

Poważną konsekwencją kliniczną lęku jest to, iż może wiązać się z występowaniem nagłych incydentów sercowych, często prowadzących do śmierci. Ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z zespołem lęku napadowego wzrasta dwukrotnie [16]. W badaniu Frasure-Smith et al. w grupie pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego wysoki poziom lęku okazał się znaczącym predyktorem nawracających incydentów sercowych (łącznie z arytmią) [5]. W badaniu wpływ lęku na późniejsze zaburzenia układu krążenia był niezależny od występowania depresji obecnie lub w przeszłości, a jego wartość prognostyczna była równa czynnikom ryzyka związanym z poprzednim zawałem oraz terapią inhibitorem angiotensyny. Inne badania potwierdziły związek objawów lęku z ryzykiem komplikacji po zawale mięśnia sercowego, łącznie z nagłą śmiercią sercową oraz dodatnią korelacją między poziomem odczuwanego lęku a częstością zgonów. Sugeruje się, że mechanizmem odpowiedzialnym za śmierć sercową u pacjentów z zaburzeniami lękowymi mogą być arytmie komorowe [17].

### **Depresja a choroba niedokrwienna serca**

Przebycie nawet jednego epizodu depresji znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia zawału serca, a rozpoznanie dużej depresji zwiększa takie ryzyko 4-krotnie [18]. Z drugiej strony około 65% chorych po zawale ma obniżony nastrój, a 15–22% osób spełnia kryteria dużej depresji [19, 20]. Współistnienie depresji z chorobą wieńcową (podobnie jak wspomnianego wyżej lęku) uważa się za czynnik pogarszający rokowania chorego. Sugeruje się, że pacjenci z zawałem mięśnia sercowego oraz współistniejącą depresją stanowią grupę wysokiego ryzyka zgonu lub ponownego zawału – w tej grupie chorych ryzyko śmiertelności wzrasta 3,5-krotnie w porównaniu z osobami chorymi na chorobę niedokrwienną bez objawów depresji [21]. Dane te dotyczą zarówno okresu bezpośrednio po zawale, jak i dalszego przebiegu choroby.

W niektórych przypadkach depresja pojawiająca się po zawale może być psychologiczną reakcją na wiadomość o chorobie serca i o zagrożeniu życia. Zmiana stylu życia, statusu społecznego, a także sama hospitalizacja, niesprawność oraz zależność od personelu medycznego może powodować uczucie smutku, przygnębienia lub zniechęcenia. Dotyczy to nie tylko chorych na chorobę niedokrwienną – szacuje się, że u około 20–33% pacjentów przebywających w szpitalach z różnych przyczyn somatycznych występują objawy depresyjne [22].

### **Patomechanizmy łączące depresję i lęk z chorobą niedokrwienną serca**

Depresja oraz lęk wywołują podobne zmiany biologiczne jak przewlekły stres. Polegają one na długotrwałej aktywacji osi stresowej PPN (podwzgórze–przysadka–nadnercza) związanej z nasileniem uwalniania kortykoliberyny (CRH), osłabieniu hamowania zwrotnego między jej strukturami oraz nadaktywności układu noradrenergicznego. Długo utrzymujące się objawy psychopatologiczne depresji, a wśród nich niska samoocena, poczucie mniejszej kontroli, bezradności i bez nadziei same w sobie stanowią silny, przewlekły stresor psychologiczny, a poza tym powodują, iż inne, nawet błahe wydarzenia życiowe stają się czynnikami stresującymi [23]. Depresja i lęk są połączone psychologicznie przez składnik negatywnego afektu, co predysponuje do odczuwania uogólnionego stresu.

Okazuje się, że kortykoliberyna niezależnie od pobudzania kolejnego, niższego „piętra” osi PPN wywiera także wiele działań psychotropowych przypominających zaburzenia obserwowane podczas stresu, depresji i zespołów lękowych [24]. Nadmierna stymulacja adrenergiczna, spowodowana pobudzeniem osi PPN, odgrywa istotną rolę w rozwoju schorzeń układu krążenia przez działanie katecholamin na serce i naczynia krwionośne. Noradrenalina i adrenalina działając przez układ  $\beta$ -adrenergiczny na mięsień sercowy, zwiększają częstość akcji serca oraz jego kurczliwość. Może to powodować zaburzenie równowagi między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen i jego podażą, co z kolei prowadzi do niedokrwienia i dalszych tego konsekwencji. Uznaje się, iż wzrost częstości akcji serca jest znaczącym czynnikiem ryzyka (obok nadciśnienia, podwyższonego BMI, hipercholesterolemii oraz hiperglikemii) niedokrwienia mięśnia sercowego, występowania arytmi i oraz nagłej śmierci sercowej [25]. Dowiedziono także, że tachykardia występuje u pacjentów chorych na depresję bez względu na obecność choroby niedokrwiennej lub wysiłek fizyczny [26].

Wskazuje się także na dalsze konsekwencje nadaktywności układu sympatycznego: obniżoną zmienność rytmu serca oraz osłabioną wrażliwość odruchu z baroreceptorów (BRS – *baroreflex sensitivity*). Zmienność rytmu serca (HRV – *heart rate variability*) odzwierciedla zdolność układu autonomicznego do regulacji długości przerw między kolejnymi skurczami serca w odpowiedzi na zmiany hemodynamiczne. HRV jest definiowana jako fizjologiczne, spontaniczne modyfikacje rytmu za-

tokowego [27] i stanowi wypadkową działania układu sympatycznego i parasympatycznego na węzeł zatokowy. U chorych na depresję stymulacja adrenergiczna i względna przewaga układu współczulnego nad przywspółczulnym powodują obniżenie zmienności rytmu serca. Zjawisko to w połączeniu z bezpośrednim wpływem katecholamin na komórki mięśnia sercowego wyraźnie obniża próg migotania komór. Stąd zmniejszenie HRV u chorych na zawał serca lub niewydolność mięśnia sercowego stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością spowodowaną arytmia [28]. Podobnie osłabiona wrażliwość odruchu z baroreceptorów występująca u osób chorych na depresję także wiąże się z ostrymi incydentami sercowymi. Pacjenci z osłabioną kontrolą akcji serca za pomocą odruchu z baroreceptorów mają mniejszą zdolność do przeciwdziałania fizjologicznym pobudzeniom układu sympatycznego przez aktywację układu parasympatycznego [29].

Podwyższone poziomy katecholamin przez stymulację receptorów  $\alpha$ 2-adrenergicznych powodują sekrecję zawartości ziarnistości trombocytów, agregację płytek oraz aktywację metabolizmu kwasu arachidonowego, co doprowadza do procesów zakrzepowych. Patomechanizm ten potwierdzają wyniki badania Morrisa et al., którzy u osób po przebytym udarze wykazali, iż obecność depresji zwiększa 3,4-krotnie prawdopodobieństwo nagłego zgonu [30].

W badaniach pacjentów chorych na depresję obserwuje się nadmierne wydzielanie interleukin 1 $\beta$  i 6, TNF- $\alpha$  oraz interferonu [31]. Na tej podstawie Smith oparł swoją makrofagową teorię, według której depresja jest skutkiem nadmiernego wydzielania cytokin [32]. Dowiedziono również, że wydzielania przez makrofagi interleukina 1 $\beta$  pobudza bezpośrednio podwzgórze do sekrecji CRF, a przysadkę do sekrecji ACTH [33]. Poza tym u osób z rozpoznaną depresją zauważa się większą liczbę leukocytów w porównaniu z osobami bez zaburzeń nastroju [34], a wiele komórek odpornościowych (np. neutrofile, makrofagi) wydzielają czynniki aktywujące trombocyty, powodując ich agregację, oraz wydzielają substancje wazoaktywne lub toksyczne dla *endothelium*. Sugeruje się nawet, że leukocytoza jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca (obok m.in. nadciśnienia tętniczego, płci oraz poziomu cholesterolu) [35] oraz czynnikiem złej prognozy po przebytym zawale serca [36].

U pacjentów z objawami lęku występują podobne zaburzenia w regulacji układu sercowo-naczyniowego jak u chorych na depresję. Okazuje się, że lęk może być stresorem, który, podobnie jak w depresji, wywołuje przedłużone pobudzenie

układu sympatycznego. Prowadzi to do wyżej opisanych konsekwencji, m.in. zmniejszenia zmienności rytmu serca oraz osłabienia kontroli pracy serca odruchem z baroreceptorów [37]. Poza tym zarówno objawy lęku, jak i depresji mogą się także łączyć z czynnikami ryzyka poprzedzającymi choroby układu krążenia, na przykład z nadciśnieniem tętniczym lub niewłaściwym stylem życia, obejmującym takie zachowania, jak złe odżywianie, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu i benzodiazepin.

Biorąc pod uwagę wzajemne przenikanie się w obrazie klinicznym depresji i lęku można przypuszczać, iż oba zaburzenia obejmują podobne nieprawidłowości w centralnym układzie nerwowym. Potwierdzają to obserwowane w przypadku obu zaburzeń podobne zmiany anatomopatologiczne – uszkodzenia części bocznej kory przedczołowej [38], a także skuteczność inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) w leczeniu zarówno depresji, jak i zaburzeń lękowych. SSRI (obok innych leków o działaniu przeciwdepresyjnym, takich jak: moklobemid, mianseryna czy tianeptyna) coraz częściej zastępują klasyczne trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne ze względu na dużą ilość działań niepożądanych tych ostatnich, w tym niekorzystny wpływ na układ krążenia. Wcześniejsze doniesienia o występowaniu depresji w wyniku stosowania  $\beta$ -adrenolityków, stosowanych m.in. w chorobie niedokrwiennej serca, nie znajdują potwierdzenia w nowszych badaniach [39].

Przy rozpatrywaniu patofizjologicznych zależności między lękiem, zaburzeniami nastroju i układem krążenia pojawia się wiele wątpliwości. Czy na patogenzę choroby niedokrwiennej serca większy wpływ mają współwystępujące objawy lęku czy depresji? A może zaburzenie lękowe jest raczej w tych przypadkach jednym z rodzajów depresji atypowej? Z przeprowadzonych badań wynika, że występowanie lęku nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na zawał mięśnia sercowego [40], a jego wartość prognostyczna dla rozwoju incydentów sercowych wydaje się mniejsza niż wartość depresji. Uznaje się jednak, iż lęk może spełniać znaczącą rolę w zależnościach między zaburzeniami depresyjnymi a chorobą wieńcową.

Znajomość wzajemnych powiązań zespołów depresyjnych, lękowych oraz choroby niedokrwiennej okazuje się niezmiernie ważna w praktyce klinicznej. Tym bardziej, że współwystępowanie tych zaburzeń jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo i może znacząco zwiększyć ryzyko nagłych zgonów sercowych wśród pacjentów z chorobą wieńcową. Warto zatem jeszcze raz przypomnieć jak istotne jest holistyczne, interdyscyplinarne podejście do chorego, obejmujące zarówno badanie somatyczne, jak i ocenę stanu psychicznego.



## Piśmiennictwo

- [1] **Siwak-Kobayashi M:** Zaburzenia lękowe uogólnione i napadowe. W: *Psychiatria*, t. II. Red. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J. Urban and Partner, wyd. I, Wrocław 2002.
- [2] **Kępiński A:** *Melancholia*. PZWL, Warszawa 1974.
- [3] **ICD-10.** Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Uniwer. Wyd. Med. „Vesalius”, IPN, wyd. II, Kraków–Warszawa 2000.
- [4] **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM – IV.** American Psychiatric Association, Washington 1994.
- [5] **Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M:** The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *Health Psychol* 1995, 14, 388–398.
- [6] **Dudek D, Zięba A, Dudek D:** Leczenie depresji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. W: *Depresja w chorobie niedokrwienną serca*. Red. Dudek D, Zięba A. Bibl. Psychiatrii Polskiej, Kraków 2001, 25–34.
- [7] **Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS:** Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psych* 1994, 51, 8–19.
- [8] **Gurney C, Roth M, Garside RF, Kerr TA, Schapira K:** Studies in the classification of affective disorders: the relationship between anxiety states and depressive illness. *I Br J Psych* 1972, 121, 147–161.
- [9] **Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M:** Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord* 1997, 45, 19–30.
- [10] **Zięba A, Siwek M, Wróbel A, Dudek D:** Miejsce lęku w obrazie psychopatologicznym depresji. *Lęk i depresja* 2003, 2, 87–97.
- [11] **Sartorius N, Ustun TB, Lecrubier Y:** Depression comorbid with anxiety: Results from the WHO study on “Psychological disorders in primary care health care”. *Br J Psychiatry* 1996, 168, 38–43.
- [12] **Angst J:** Depression and anxiety: implication for nosology, course and treatment. *J Clin Psychiatry* 1997, 58, 3–5.
- [13] **Leibenluft E, Madden PA, Dick SE, Rosenthal NE:** Primary depressives with secondary alcoholism compared with alcoholics and depressives. *Compr Psychiatry* 1993, 34, 83–86.
- [14] **Sadowski Z:** *Choroba niedokrwienna serca*. W: *Choroby wewnętrzne*, t. I. Red. Wojtczak A, Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1995, 498–588.
- [15] **Huffman JC, Pollack MH:** Predicting panic disorder among patients with chest pain: an analysis of the literature. *Psychosomatics* 2003, 44, 222–236.
- [16] **Weissman MM, Markovitz JS, Queller R:** Panic disorder and cardiovascular/cerebrovascular problems: results from a community survey. *Am J Psychiatry* 1990, 147, 1504–1508.
- [17] **Moser DK, Dracup K:** Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? *Psychosom Med* 1996, 58, 395–401.
- [18] **Pratt LA, Ford DE, Crum RM:** Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction: prospective data from Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996, 94, 3123–3129.
- [19] **Hance M, Carney RM, Freedland KE, Skala J:** Depression in patients with coronary heart disease. A 12-month follow-up. *Gen Hospital Psychiatry*, 1996, 18, 61–65
- [20] **Blumenthal JA, Emery CF:** Rehabilitation of patients following myocardial infarction. *J Consult Clin Psychol* 1988, 65, 374–381.
- [21] **Guck TP, Kavan MG, Elsasser GN, Barone EJ:** Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *Am Fam Physician* 2001, 64, 641–648.
- [22] **Rosenberg SJ, Peterson RA, Hayes JR, Hatcher J, Headen S:** Depression in medical in-patients. *Br J Med Psychol* 1988, 61, 245–254.
- [23] **Landowski J:** Zespoły depresyjne – przewlekła aktywacja układu stresu. W: *Depresja w chorobie niedokrwienną serca*. Red. Dudek D, Zięba A. Bibl. Psychiatrii Polskiej, Kraków 2001, 25–34.
- [24] **Kostowski W:** Nowe poglądy na działanie leków przeciwdepresyjnych. *Psychiatria* 2004, 2, 63–71.
- [25] **Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM, Lepper M, Schoenberger JA, Lindberg HA:** Heart rate as a prognostic factor for coronary artery disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980, 112, 736–749.
- [26] **Carney RM, Rich MW, teVelde A, Saini J, Clark K, Freedland KE:** The relationship between heart rate, heart rate variability and depression in patients with coronary artery disease. *J Psychosom Res* 1988, 32, 159–164.
- [27] **Kristal-Boneh E, Raifel M, Froom P, Ribak J:** Heart rate variability in health and disease. *Scand J Work Environ Health* 1995, 21, 85–95.
- [28] **Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC:** Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992, 85, 164–171.
- [29] **Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM, Chedid L:** Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am J Physiol* 1984, 246, R994–R999.
- [30] **Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR:** Association of depression with 10-year post-stroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993, 150, 124–129.
- [31] **Maes M:** Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995, 19, 11–38.
- [32] **Smith RS:** The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991, 35, 298–306.
- [33] **Dunn AJ, Wang J, Ando T:** Effects of cytokines on cerebral neurotransmission: comparison with the effects of

- stress. In: Cytokines, stress, and depression. Eds.: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R. Kluwer Academic/Plenum Press, NY 1999, 117–127.
- [34] **Maes M, Van der Planken M, Stevens WJ:** Leukocytosis, monocytosis and neutrophilia: hallmarks of severe depression. *J Psychiatry Res* 1992, 26, 125–134.
- [35] **Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA:** Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987, 257, 2318–2324.
- [36] **Lowe GD, Machado SG, Krol WF, Barton BA, Forbes CD:** White blood cell count and haematocrit as predictors of coronary recurrence after myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1985, 54, 700–703.
- [37] **Watkins LL, Grossman P, Krishnan R, Sherwood A:** Anxiety and vagal control of heart risk. *Psychosom Med* 1998, 60, 498–502.
- [38] **Paradiso S, Chemerinski E, Yazici KM, Tartaro A, Robinson RG:** Frontal lobe syndrome reassessed: comparison of patients with lateral or medial frontal brain damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 67, 664–667.
- [39] **Kaplan HI, Sadock BJ:** Farmakoterapia w zaburzeniach psychicznych. Wyd. I polskie. Red. S. Sidorowicz. Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 1998.
- [40] **Kawashi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST:** Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The normative aging study. *Circulation* 1994, 90, 2225–2229.

### Adres do korespondencji:

Ewelina Dobrzyńska  
ul. Pasteura 10  
50-367 Wrocław  
e-mail: edobrzynska@poczta.fm

Praca wpłynęła do Redakcji: 09.11.2004 r.

Po recenzji: 13.12.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 07.01.2005 r.

Received: 09.11.2004

Revised: 13.12.2004

Accepted: 07.01.2005