

Влияние аффективных расстройств на течение ишемической болезни сердца: современная модель патогенеза депрессии, патофизиологические и поведенческие механизмы

Т.Г.Нонка, А.Н.Репин, Т.Н.Сергиенко

ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАН, Томск

Резюме. Распространенность депрессивных расстройств на популяционном уровне составляет от 2,5 до 10%, среди больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) – 20%. Наличие депрессивных расстройств у больных с ИБС приводит к гиперсимпатикотонии, снижению вагусной активности, дисфункции эндотелия и свертывающей системы крови, утяжеляя течение заболевания. Наиболее значимыми теориями патофизиологического механизма увеличения смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с аффективными расстройствами являются повышенное тромбообразование и нарушения вегетативной регуляции ритма сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, депрессивные расстройства, патогенез.

The effect of mood disorders on the course of coronary heart disease: a modern model of pathogenesis of depression, pathophysiological and behavioral patterns

T.G.Nonka, A.N.Repin, T.N.Sergienko

Cardiology Research Institute, Siberian Branch of the Academy of Sciences, Tomsk

Summary. The prevalence of depressive disorders at the population level is from 2,5 to 10% among patients with coronary heart disease – 20%. The presence of depressive disorders in patients with coronary artery disease leads to hypersympathicotonia decrease vagal activity, endothelial dysfunction and blood coagulation system, weighing down the disease. The most significant theories of pathophysiological mechanism of increased mortality in patients with cardiovascular disease in combination with mood disorders are increased thrombus formation and disturbance of the autonomic regulation of heart rhythm.

Key words: coronary heart disease, depressive disorders, pathogenesis.

Сведения об авторах

Нонка Татьяна Геннадьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр., врач-кардиолог отд-ния реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями ФГБУ НИИ кардиологии СО РАН. E-mail: ntg@sibmail.com

Репин Алексей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями ФГБУ НИИ кардиологии СО РАН. E-mail: ran@cardio-tomsk.ru

Сергиенко Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями ФГБУ НИИ кардиологии СО РАН. E-mail: orb3@cardio.tsu.ru

В последние 20 лет в клинической медицине особое внимание уделяется изучению аффективных (прежде всего депрессивных) расстройств у пациентов общей медицинской практики. Сочетание депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – хорошо известный в клинической практике и неоднократно подтверждавшийся специальными исследованиями факт [3, 9, 13, 17, 20, 29, 30, 44, 49].

Распространенность депрессивных расстройств на популяционном уровне составляет от 2,5 до 10% [8]. В то же время среди больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) депрессивные состояния констатируются чаще – в 20% случаев, а после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) их частота повышается до 30–38% и коррелирует с тяжестью клинических проявлений заболевания [5, 10].

Имеется множество этиологических теорий депрессии, предусматривающих участие психологических, социальных, эндокринных, биохимических и генетических причинных факторов. Установлен также целый ряд факторов, предрасполагающих к депрессии,

как к первому эпизоду, так и к последующим (при рекуррентной депрессии), включая преморбидные личностные особенности, наследственную отягощенность депрессивными расстройствами, стрессовые жизненные события и детские переживания [12].

Современная модель патогенеза депрессии основана на особенностях нарушений функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) [4, 7, 48, 63], гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной [38] и иммунной [52, 57, 58] систем организма. Большую роль играет также подавление активности серотонинергической системы [11]. При этом практически все исследователи едины во мнении, что нейроэндокринная составляющая стресса регулируется именно этими системами [2]. Стресс, связанный с развитием депрессии, сопровождается выбросом кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) из гипоталамуса [22]. КРФ воздействует на одноименные рецепторы передней доли гипофиза. Последняя отвечает выбросом адренотропного гормона, который стимулирует высвобождение глюкокортикоидов (кортизола) из коры и катехоламинов (норадреналина) из мозгово-

го слоя надпочечников. В норме эти процессы вскоре прекращаются, поскольку ГНС регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Известно, что в передней доле гипофиза локализуются глюкокортикоидные рецепторы, которые играют ключевую роль в торможении ГНС и избыточной секреции глюкокортикоидов в условиях стресса [38]. Однако при депрессии этот механизм обратной связи, по-видимому, нарушается [55]. В результате образуется порочный круг. Избыточная активация ГНС приводит к уменьшению активности мозгового нейротрофического фактора и синтеза гормона роста с последующим развитием дислипидемии. Стресс приводит к ряду патологических изменений в гиппокампе, которые влекут за собой депрессивные изменения [39, 45].

Сравнительно недавно были получены клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о роли иммунитета, в первую очередь гиперсекреции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин – ИЛ-6 и др.), в манифестации и течении депрессии [46, 52, 54, 57]. У больных с депрессией и ССЗ отмечается также снижение концентрации противовоспалительного ИЛ-10 и повышение концентрации растворимого медиатора апоптоза [19], а также уровня острофазных белков и цитокинов. В исследовании АТТИСА оценивали взаимосвязь наличия депрессии и повышения риска развития ССЗ у 953 пациентов [16]. Оказалось, что депрессия при учете других факторов риска (включая возраст, пол, курение, диабет и уровень физической активности) ассоциируется с достоверным повышением уровней С-реактивного белка, лейкоцитов и фибриногена как у мужчин, так и у женщин.

Доктор J.Empana и соавт. (Hospital Paul Brousse, Villejuif, Франция) проанализировали данные проспективного исследования PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction): в него были включены 8758 здоровых мужчин среднего возраста – жителей Ирландии и Франции [27]. Исходно у всех участников оценивалась выраженность симптомов депрессии с помощью вопросника Welsh depression subscale. За 5–6 лет наблюдения ИБС (стенокардия, нефатальный ИМ, коронарная смерть) развилась у 304 человек. В сопоставимую по основным параметрам группу контроля вошли 585 человек, у которых ИБС не развилась. В целом у участников с ИБС вероятность наличия депрессивной симптоматики была на 50% выше, чем в группе контроля. Кроме того, у мужчин с депрессией [4-й квартиль – 5,75 (4–12) балла] были выше уровни маркеров воспаления – С-реактивного белка, ИЛ-6, молекул межклеточной адгезии-1 – на 46, 16, 10% соответственно. Связь между уровнями маркеров воспаления и депрессией сохранялась независимо от наличия патологии сердца даже после поправки на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как курение, ожирение, сахарный диабет, гипертонию, гиперхолестеринемию [50]. Интересным в этом плане представляется исследование Y.Young-Xu и соавт., показавшее снижение риска развития депрессии и тревожного расстройства у больных с ИБС на фоне применения статинов, обладающих противовоспалительным эффектом [43].

У пациентов с аффективными расстройствами отмечается активация симпатoadrenalовой системы (САС), что подтверждается повышенным уровнем норадреналина и его метаболитов в плазме крови и моче [44, 55, 58]. Показано, что гиперактивация САС ведет к прогрессированию ССЗ, сопровождаясь уве-

личением частоты сердечных сокращений (ЧСС), усилением вазоконстрикции и задержкой натрия [32]. При гиперсимпатикотонии повышается не только базальный уровень катехоламинов в крови, но и продукция их в ответ на стрессовые ситуации [18]. Уровень активации симпатической нервной системы в ответ на стресс индивидуален и может сильно колебаться [56]. Однако чем интенсивнее стрессовое воздействие, тем более выражена реактивность сердечно-сосудистой системы.

Несбалансированная симпатическая стимуляция сердца предрасполагает к развитию желудочковых аритмий [28, 54, 60, 61].

Патофизиологическим субстратом аритмии при депрессивных расстройствах является избыточная продукция надпочечниками кортизола, обладающего выраженным аритмогенным действием [48, 56]. У пациентов с депрессивными расстройствами увеличена вариабельность интервала Q–T на электрокардиограмме (ЭКГ), что в свою очередь повышает у них риск внезапной коронарной смерти [36, 51]. Была показана также большая изменчивость интервала Q–T при наличии депрессии у лиц, перенесших ИМ [24]. При проведении холтеровского мониторинга ЭКГ (ХМЭКГ) обнаружено снижение вариабельности ритма сердца (ВРС), при этом степень коррелирует с выраженностью симптоматики [1, 6, 21, 32, 34, 53]. R.Carney и соавт. при проведении ХМЭКГ у участников исследования ENRICHED (311 пациентов с депрессией и недавно перенесенным ИМ в анамнезе в сравнении с 367 больными без депрессии) выявили низкие показатели ВРС, обусловленные депрессией [23]. Низкая ВРС объясняла около 25% риска смерти у пациентов с депрессивными расстройствами.

Кроме того, снижение вагусной активности способствует изменению рефлексорной барорецепторной реакции, что является независимым фактором, увеличивающим риск смерти при ИБС [62].

Хорошо известно, что стресс вызывает ишемию миокарда, что подтверждается современными высокочувствительными методами визуализации миокарда – радионуклидной вентрикулографией, эхокардиографией, позитронно-эмиссионной томографией, однофотонной эмиссионной компьютерной томографией с ^{99m}Tc [31, 33, 37, 59]. При этом было показано, что примерно у 50% больных с ИБС ишемия миокарда индуцируется психическими нагрузками. Коронарная недостаточность в ответ на психическую нагрузку проявляется в виде так называемой немой ишемии, верифицированной ХМЭКГ, и возникает при незначительном увеличении ЧСС.

Наряду с умеренным повышением ЧСС при депрессии может отмечаться повышение артериального давления, что так же, как и относительная тахикардия, обусловлено гиперпродукцией норадреналина [33]. При этом возрастает потребность миокарда в кислороде.

Другим механизмом ишемии является стрессиндуцированная коронарная вазоконстрикция [40], которая имеет в своей основе эндотелийзависимый механизм [15, 56].

Неблагоприятные воздействия депрессии на ССЗ могут также опосредоваться через дисфункцию в свертывающей системе крови. Известно, что тромбоциты имеют рецепторы для катехоламинов и серотонина (5-НТ). Патофизиологические механизмы проявляются повышением уровней катехоламинов в крови и внутриклеточного свободного кальция, гиперпродукцией IV фактора свертывания крови и

β-тромбоглобулина, что приводит к увеличению риска тромбообразования и обострения ИБС [26, 56]. У таких больных выявляется активация серотониновых рецепторов, что способствует усилению агрегации тромбоцитов за счет увеличения чувствительности их 5-HT_{2A/1B}-рецепторов [25, 41, 47]. Кроме того, продемонстрировано влияние острого психологического стресса на показатели коагуляционного гемостаза, увеличение гемоконцентрации за счет уменьшения объема плазмы [25].

Более того, недавно были обнаружены общие генетические механизмы, предопределяющие развитие депрессии и основных ССЗ. Так, стало известно, что депрессия, артериальная гипертензия и ИБС развиваются не только в результате неблагоприятного воздействия факторов внешней среды, но и общих наследственных факторов. В частности, было установлено, что у каждого из этих заболеваний есть общие гены, отвечающие одновременно за развитие депрессии, артериальной гипертензии и ИБС. Иными словами, развитие депрессии и основных ССЗ отчасти детерминировано одними и теми же генетическими факторами [14].

В свете изложенных данных наиболее значимыми теориями патофизиологического механизма увеличения смертности у пациентов с ИБС в сочетании с депрессией являются повышенное тромбообразование и нарушения вегетативной регуляции ритма сердца.

Важно также помнить и о поведенческих механизмах влияния психических расстройств на ССЗ и прогноз. Исследования свидетельствуют о том, что депрессия существенно ухудшает комплаенс в отношении терапии сердечно-сосудистой патологии, снижает качество жизни: больные нерегулярно принимают рекомендованное лечение, реже придерживаются здорового образа жизни, хуже выполняют врачебные рекомендации по соблюдению диеты, отказу от курения, увеличению физической активности, необходимости ограничения алкоголя, они редко участвуют в мероприятиях по реабилитации и вторичной профилактике [8, 27, 56].

Заключение

Таким образом, представленные патогенетические механизмы депрессивных расстройств свидетельствуют о явной близости патофизиологических механизмов между депрессией и ИБС, что требует более глубокого изучения этой проблемы. С одной стороны, депрессия способствует развитию коронарной болезни и ее грозных осложнений, а с другой – может развиваться вторично как реакция пациента на сердечное заболевание или другие психотравмирующие ситуации.

Необходимо подчеркнуть, что даже неглубокий уровень поражения психической деятельности (легкая депрессия) у больных с ИБС влечет за собой ряд неблагоприятных последствий как медицинского, так и социального порядка. Депрессивные состояния ассоциируются с чрезмерным использованием медицинской помощи («синдром большой истории болезни») и, соответственно, с финансовыми затратами. В то же время депрессия ухудшает течение сопутствующего соматического заболевания: повышает риск смерти и повторной госпитализации у больных с ИБС. Учитывая эти данные, не вызывает сомнения необходимость своевременного выявления расстройств депрессивного спектра в общемедицинской сети, и в первую очередь у пациентов с ССЗ.

Литература

1. Соболева Г.Н., Ерылова Е.А., Рябыкина Г.В. и др. Влияние депрессивного состояния на показатели вариабельности ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца и коррекция выявленных нарушений с помощью терапии антидепрессантами тиаанептином. *Кардиология*. 2006; 11: 4–8.
2. Васюк Ю.А., Довженко Т.В. и др. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии. М.: Анахарсис, 2009.
3. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Дробизев М.Ю. и др. Депрессии и возможности их лечения в общемедицинской практике (предварительные результаты программы ПАРУС). *Психич. расстройства в общей медицине*. 2007; 2: 23–5.
4. Дробизев М.Ю. Лечение депрессий в общесоматической сети. *Психиатр. и психофармакотер.* 2003; 5 (5): 8–12.
5. Корнетов Н.А., Лебедева Е.В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Психиатр. и психофармакотер.* 2003; 5: 195–8.
6. Нонка Т.Г. Клиническое течение ишемической болезни сердца, вариабельность ритма сердца, структурные изменения головного мозга у больных с перенесенным инфарктом миокарда в сочетании с депрессией. Томск: LUNA GROUP, 2011.
7. Сыркин А.Л., Смулевич А.Б., Дробизев М.Ю. и др. Особенности патогенеза, клиники и течения психогенно спровоцированных инфарктов миокарда. *Клин. медицина*. 2005; 2: 30–3.
8. Погосова Г.В. Современные подходы к диагностике и лечению расстройств депрессивного спектра в общемедицинской практике. *Кардиоваск. терапия и профилактика. (Прил.)*. 2007; 1.
9. Ретин А.Н., Лебедева Е.В., Сергиенко Т.Н. Клиническое течение заболевания у пациентов с ИБС в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами на фоне длительной терапии антидепрессантами. *Сиб. мед. журн.* 2010; 25 (7): 2: 20–5.
10. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003.
11. Сыркин А.Л. Ишемическая болезнь сердца и соматизированные депрессии: особенности клиники, дифференциальной диагностики и терапевтических подходов. *Cons. Med. (Экспресс-выпуск)*. 2002; с. 7–9.
12. Тювина Н.А. Современные представления о патогенезе депрессии и подходы к антидепрессивной терапии. *Психиатр. и психофармакотер.* 2009; 4: 35–8.
13. Чазов Е.И. Депрессия как фактор развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердечная недостаточность*. 2003; 4 (1): 6.
14. Scherrer JF, Xian H, Buchholz KK et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosomatic Med* 2003; 65: 548–57.
15. Broadley AJM, Korszun A, Jones CJH et al. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart* 2002; 88: 521–3.
16. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysobouou C et al. ATTICA study. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease free people; the ATTICA study. *Eur Heart J* 2004; 25: 492–9.
17. Blumenthal JA. Depression and coronary heart disease: association and implications for treatment. *Cleve Clin J Med* 2008; 75 (Suppl. 2): S48–53.
18. Krantz D, Helmers K, Bairey CN et al. Cardiovascular reactivity and mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Psychosomatic Med* 1991; 53: 1–12.
19. Parissis JT, Adamopoulos S, Rigas A et al. Comparison of circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with chronic heart failure with vs. without symptoms of depression. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1326–8.
20. Sorensen C, Brandes A, Thrane J et al. Depression and acute coronary syndrome, prevalence and significance for survival. *Eur Heart J* 2000; 21: 212.
21. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK et al. Depression, heart rate variability and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 2024–8.

22. Dinan TG. Blunted serotonin-mediated activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinol* 1997; 22 (4): 261–7.
23. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. ENRICH trial. *Arch Gen Psychiat* 2005; 62: 792–8.
24. Robert MC, Phyllis KS, Lana LW et al. Effects of depression on Q–T interval variability after myocardial infarction psychosomatic. *Medicine* 2003; 65: 177–80.
25. Kanel Von R, Mills P, 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: 531–44.
26. Lagbrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG et al. Elevated platelet factor 4 and b-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiat* 1997; 42: 290–5.
27. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003; 4: S1.
28. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL et al. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991; 325: 618–24.
29. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049–53.
30. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiat* 2003; 60 (6): 627–36.
31. Giubbini R. Effects of mental stress on myocardial perfusion in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1991; 83 (Suppl. 2): 100–7.
32. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 2000; 140: S77–83.
33. Gottdiener JS. Induction of silent myocardial ischemia with mental stress testing: relation to the triggers of ischemia during daily life activities and to ischemic functional severity. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1645–51.
34. Krittayaphong R, Cascio WE, Light KC et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosomatic Med* 1997; 59: 231–5.
35. Schins A, Hogin A, Crijns H et al. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT_{2A} receptor as missing link. *Psychosomatic Med* 2003; 65: 729–37.
36. Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC et al. Increased Q–T variability in patients with panic disorder and depression. *Psychiatry Res* 2000; 93: 225–35.
37. Goldberg AD, Becker LC, Bonsall R et al. Ischemic, hemodynamic, and neurohormonal responses to mental and exercise stress. Experience from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia Study (PIMI). *Circulation* 1996; 94: 2402–9.
38. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid* 1998; 8: 951–6.
39. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991; 12: 118–34.
40. Kop WJ. Effects of mental stress on coronary epicardial vasomotion and flow velocity in coronary artery disease: relationship with hemodynamic stress responses. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (5): 1359–66.
41. Kusumi I, Koyama T, Yamashita I. Serotonin-stimulated Ca response is increased in the blood platelets of depressed patients. *Biol Psychiat* 1991; 30: 310–2.
42. O'Malley PG, David LJ, Irwin MF et al. Lack of correlation between psychological factors and subclinical coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1298–304.
43. Young-Xu Y, Chan KA, Liao JK et al. Longterm statin use and psychological wellbeing. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 690–7.
44. Luukinen H, Laippala P, Huikuri HV. Depressive symptoms and the risk of sudden cardiac death among the elderly. *Eur Heart J* 2003; 24: 2021–6.
45. Manji HK, Drevents WC, Charney DC. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001; 7: 541–7.
46. Pasic J. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med* 2003; 65: 181–93.
47. Padney GN, Padney SC, Janiac PG et al. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiat* 1990; 28: 215–22.
48. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin N Am* 1998; 21: 293–307.
49. Thombs BD, Bass EB, Ford DE et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2006; 21 (1): 30–8.
50. Sykes DH, Arveiler D, Salter CP et al. Psychosocial risk factors for heart disease in France and Northern Ireland: The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1227–34.
51. Nabsoni E, Aizenberg D, Strasberg B et al. Q–T dispersion in the surface electrocardiogram in elderly patients with major depression. *J Affective Disorder* 2000; 60: 197–200.
52. Redwine LS. Cardiac-related hospitalization and/or death associated with immune dysregulation and symptoms of depression in failure patients. *Psychosom Med* 2007; 69: 23–9.
53. Agelik MW, Boz C, Ullrich H et al. Relationship between major depression and heart rate variability: Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatr Res* 2002; 113: 139–49.
54. Jiang W, Alexander J, Christopher E et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1849–56.
55. Wyatt RJ, Portnoy B, Kupfer DJ et al. Resting plasma catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety. *Arch Gen Psychiat* 1971; 24: 65–70.
56. Rozanski A, James AB, Kaplan J. Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192–217.
57. Strouse TB. The relationship between cytokines and pain/depression: a review and current status. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 98–103.
58. Veith RC, Lewis L, Linares OA et al. Sympathetic nervous system activity in major depression: basal and desipramine induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiat* 1994; 51: 411–22.
59. Dakak N, Quyyumi AA, Eisenhofer G et al. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 125–30.
60. Boldoueva S, Shabrov A, Trofimova O, Zbuk V. The influence of psychological factors on heart rate variability after myocardial infarction. *Europ Heart J* 2003; 24: 947.
61. Carney RM, Freedland KE, Rich MW et al. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 1993; 95: 23–8.
62. Walkins LL, Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J* 1999; 137: 453–7.
63. William RL, William G. Psychophysiological reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease. *Psychosomatic Med* 2003; 65: 36–45.