

PSYCHOSOMATICKÁ A PSYCHOSOCIÁLNÍ PROBLEMATIKA KARDIOVASKULÁRNÍCH CHOROB

prof. MUDr. Jaroslav Šimon, DrSc.

Centrum preventivní medicíny, II. interní klinika LFUK v Plzni

Je známo, že depresivní symptomy a anxiózní příznaky jsou časté ve všeobecné, interní i kardiologické praxi. Zvyšují riziko vzniku choroby i riziko její recidivy. Podáním antidepressiv je možno zlepšit kvalitu života těchto osob. SSRI kromě vysoké účinnosti u velkých depresí spadajících do psychiatrické péče mají mnohem širší indikace a mohou odstranit řadu somatizačních poruch, jimiž se projevují larvované deprese. Zlepšení kvality života touto léčbou je nepochybné, nemáme však dostatečný průkaz, že léčba depresivních syndromů snižuje i morbiditu a mortalitu po IM, i když existuje dostatečně plausibilní vysvětlení jejich příznivého působení v prevenci ICHS a komplikací atreosklerózy. Je třeba si uvědomit, že tito nemocní skutečně trpí, hledají pomoc, a když dojdou k názoru, že jsou jejich potíže bagatelizovány a lékaři na obtíž, často, ke své škodě vyhledávají alternativní léčebné praktiky.

Klíčová slova: koronární srdeční nemoci, deprese, anxieta, antidepressivní terapie.

PSYCHOSOMATIC AND PSYCHOSOCIAL ISSUES OF CARDIOVASCULAR DISEASES

It is well known, that depressive symptomatology and anxious states are highly prevalent in general internal and cardiologic practice. They increase both, the risk of the development of diseases and its recurrence as well. Antidepressive treatment may improve the quality of life of these patients. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), besides the effectiveness in the therapy of major depressions in specialized psychiatric practice have broader indications to influence somatization disorders experienced in hidden depressions. Improvement of the quality of live by this therapy is evident, however it does not exist sufficient evidence that antidepressive treatment decreases morbidity and mortality of patients after myocardial infarction. In spite of it, pharmacodynamics of SSRI provide plausible phenomenological explanation for the expected favorable influence in terms of primary and secondary prevention of coronary heart disease. Clinicians should be aware that these patients evidently suffer, seek help and finally, when suspecting the doctor to depreciate their complaints look for alternative medical practices leading sometimes to harmful consequences.

Key words: coronary heart diseases, depression, anxiety, antidepressant therapies.

Nemocní vyhledávají lékaře všech oborů pro své potíže a ti se jim snaží poskytovat vyšetření ke zjištění etiologie choroby a léčbu k úlevě potíží. Nejčastějšími potížemi, pro něž jsou lékaři vyhledáváni, jsou:

- bolesti svalů a kloubů
- bolesti v zádech
- bolesti hlavy
- bolesti na hrudi
- palpitace srdeční
- celková slabost a únavnost
- dušnost
- nespavost
- závratě
- horní a dolní typy dyspepsie.

Klinická zkušenost učí, a bylo to potvrzeno i několikrát analýzou nejčastějších potíží, s nimiž se nemocní prezentovali v lékařských ordinacích v USA, že organickou příčinu potíží v praxi se podaří najít jen asi v 10% případů (1).

Tam, kde nezjistíme organickou příčinu potíží, označujeme je jako funkční. Takováto diagnóza řadu nemocných neuspokojí, a tak často vyhledávají další lékaře a domáhají se vyšetření a léčby. Navíc jednotlivé funkční potíže se překrývají nebo jeden z typů přechází do jiného, takže nemocný paralelně vyhledává odborníky různých oborů. I funkční potíže mají svoji etiologii v genetické nebo získané poruše mozkových

neurotransmiterů, která bývá multifaktoriálně zakotvena v celkové konstituci individua.

Funkční potíže mohou:

- nezávisle provázet organická onemocnění
- být komplikací organické poruchy, např. mozkového iktu nebo srdečního infarktu (IM)
- exacerbovat potíže vyvolané somatickou chorobou a snížit úroveň jejich percepce.

Úloha psychosociálních faktorů v patogeneze kardiovaskulárních chorob je studována po řadu let, nebylo však dosaženo shody do jaké míry mohou ovlivnit morbiditu a mortalitu u nemocných se srdečními chorobami a zda prospívá psychologická, nebo farmakologická intervence. Byly studovány především následující psychosociální faktory: depresivní poruchy, úzkostné poruchy, osobnostní charakteristiky, sociální izolace a chronický životní stres. Všechny tyto faktory se většinou vzájemně překrývají a je velmi obtížné posuzovat separovaně jejich vliv na celkovou i kardiovaskulární úmrtnost a na prevalenci a incidenci kardiovaskulárních chorob a chronické ischemické choroby srdeční (ICHS).

Osobnost

Osobnost je známým nezávislým prediktorem dlouhodobé mortality u nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Podobně jako u nemocných trpících

i jinými chronickými chorobami také kardiaci mívají velmi často subjektivní pocity nejen úzkosti a deprese, ale i hněvu a hostility. Tyto negativní emoce nepříznivě ovlivňují schopnost nemocného vyrovnat se se svou nemocí a zhoršují kvalitu jeho života. Průkaz o tom, že osobnostní typ vyznačující se hostilitou a agresivitou negativně ovlivňuje prognózu ICHS, byl získán pouze ve studiích, které zahrnovaly mužskou populaci (2, 3). Hostilita je nejdůležitější charakteristikou typu chování, který je označován jako typ A. Zdá se, že zvýšené riziko u žen je způsobeno zcela rozdílným typem osobnosti. Ten je charakterizován celkovou pomalostí, nízkou reaktivitou na okolní stresy a prožíváním pocitů bezmocnosti a nízkou psychosociální podporou (4, 5). Byl definován osobnostní typ D (Distress personality). Ten je charakterizován tendencí k potlačování společenských interakcí a projevů vlastní osobnosti a tendencí intenzivně prožívat negativní emoce. Typ D byl studován u mužů i žen s angiograficky dokumentovanou ICHS (6). Tato studie zahrnovala 268 mužů a 35 žen sledovaných po dobu 6–10 let. U těchto nemocných byl stanoven jejich osobnostní typ D pomocí standardních dotazníků STAI (State – Trait Anxiety Inventory) a HPPQ (Heart Patients Psychological Questionnaire) (7, 8). Pomocí těchto psychologických dotazníků byla stanovena úroveň emočního stresu a pocitů pohody. Osobnostní typ D má tendenci prožívat neustálé negativní emoce a inhibovat projevy vlastní osobnosti.

Tito lidé se neustále o něco strachují, cítí se nešťastní, negativně a depresivně posuzují události ve svém okolí a prožívají chronické duševní napětí. Citovaná studie (6) ukázala, že osoby Typu D měly významně zvýšenou celkovou mortalitu, a to více než 4krát ve srovnání s nemocnými, kteří neměli Typ D. Zvýšení celkové i kardiovaskulární úmrtnosti zůstávalo významné, i když se do výpočtu rizika zahrnula dysfunkce levé komory srdeční a rozsah koronární obstrukce. Potvrdila to také nedávná metaanalýza personality typu D. Typ D je těsně propojen s dalšími psychickými projevy, tj. anxiózou a depresí (9).

Bylo prokázáno, že poruchy afektivity, zejména deprese a anxióza jsou významným a nezávislým rizikovým faktorem úmrtnosti u nemocných po infarktu myokardu v prvním měsíci po propuštění z hospitalizace. Negativní emoce a deprese tedy zvyšují relativní riziko úmrtí po infarktu myokardu na stejné úrovni, jako dysfunkce levé komory nebo recidiva IM (10).

Depresivní poruchy

Poruchy afektivity se běžně dělí na depresivní a anxiózní poruchy. I když se překrývají a nedají se od sebe vždy oddělit (11). Důležitou otázkou je, zda také deprese a negativní emoce, které zažívají jinak zdravé osoby, zvyšují koronární riziko. Tato otázka byla řešena v rámci studie NHANES (National Health and Nutrition Examination Study) v USA. Zjistilo se, že depresivní symptomy v anamnéze zvyšují relativní riziko fatálního IM asi o 50% ve srovnání s osobami bez těchto symptomů (12). V jiné studii prováděné u lékařů ve Spojených státech, kteří sami uváděli depresivní příznaky, bylo relativní riziko pro fatální a nefatální ICHS zvýšeno více než 2krát (13). Otázka není zatím jednoznačně vyřešena, protože existují práce, které výrazné ovlivnění koronárního rizika depresivními poruchami nepotvrdily (14, 15). Pratt a spol. (16) si položili otázku, zda zvýšené riziko akutní ICHS bylo vyvoláno samotnou depresivní poruchou, nebo spíše antidepressivní medikamentózní léčbou. Vyšetřili soubor 3500 osob z populační kohorty v Baltimoru. Skríningové vyšetření včetně zjišťování psychosociálních faktorů proběhlo v letech 1980–1983 a celá kohorta byla sledována 10 let. Zjistili, že respondenti s projevy depresivní epizody měli 2,6× vyšší relativní riziko infarktu myokardu než respondenti bez deprese. Použití tricyklických antidepressiv nebo benzodiazepinů nezvýšilo koronární riziko. V mnohočetném logistickém modelu nebyl rozdíl mezi muži a ženami, avšak u osob starších 55 let bylo relativní riziko až 10 krát vyšší.

Otázkami vlivu depresivních symptomů na riziko IM a na celkovou mortalitu se zabývala i dánská studie Barefoota a Schrollové (17). Zjistili, že depresivní symptomy jsou nezávislým rizikem pro srdeční infarkt i celkovou úmrtnost u obou pohlaví. Také studie SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Program), která zahrnovala 4700 mužů a žen, sledovala pomocí standardních psychologických dotazníků skóre pro deprese a demenci, a to opakovaně v půlročních intervalech (18). Pětiletá incidence depresivních syndromů byla významně vyšší u žen (14,0%) než u mužů

(9,3%). Tento časový vzestup incidence depresivních syndromů byl významně spojen se zvýšeným rizikem úmrtí na srdeční infarkt a mozkovou mrtvici, a to zejména u žen. Přesto, že citovaná prospektivní studie prokázala, že depresivní symptomatologie zvyšuje relativní riziko IM ve stejné míře u mužů jako u žen, zdá se, že tyto negativní emoce se uplatňují zejména v post klimakterickém období, kdy jsou mnohem častější u žen, než u mužů. Depresivní poruchy zvyšují riziko nejen kardiovaskulární úmrtnosti, ale i úmrtnosti na jiné chronické choroby. Potvrdila to studie 7518 žen průměrného věku 67 let, které byly dlouhodobě sledovány po dobu 6 let (19). Tato studie také ukázala, že depresivní symptomatologie často unikla pozornosti lékařů a jen velmi málo žen bylo správně léčeno. Existuje řada studií, které jednoznačně prokázaly, že velké deprese definované manuálem DSM MD IV (Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders) zvyšují mortalitu z mnoha rozdílných příčin (20). Ani tyto velké deprese nejsou v obecné populaci vzácné a nepochybně mají velký vliv nejen na zdraví populace, ale i na finanční výdaje na zdravotní péči. Bylo prokázáno, že psychické poruchy včetně demencí a deprese, které se sice podílejí na celkové mortalitě populace (jako bezprostřední příčina úmrtí) jen 2%, spotřebují ze zdravotního rozpočtu rozvinutých ekonomik 35%. Naproti tomu kardiovaskulární choroby a nádory, které jsou příčinou úmrtí 75% populace, spotřebují paradoxně pouze 17% zdravotnického rozpočtu (21). Nedávno byla publikována multicentrická epidemiologická studie provedená pod záštitou SZO (Světové zdravotnické organizace), která sledovala výskyt běžných psychologických poruch u pacientů v ordinacích a centrech primární péče (22). Byla provedena v letech 1991–1992 a zahrnovala údaje o 25916 pacientů v 15 centrech primární péče, ve 14 zemích světa na všech pěti kontinentech. Studie ukázala, že v průměru 10,1% osob, které navštívily svého praktického lékaře, mělo symptomatologii odpovídající velké depresi. U těchto pacientů byla deprese skryta za somatickými potížemi ve 45–95%. U poloviny těchto nemocných byla příčina somatických symptomů nevysvětlitelná. Navíc 11% osob popíralo na přímou otázku jakékoliv psychologické příznaky deprese. Je zajímavé, že kulturní tradice zřejmě ovlivnila prevalenci velké deprese. Nejmenší počet depresivních osob 1–2% byl zjištěn v Japonsku (Nagasaki) a v Číně (Šanghai) a nejvyšší prevalence deprese byla zjištěna v Chile (Santiago de Chile) 27,3% a v Brazílii (Rio de Janeiro) 18,3%. Prevalence deprese 12–15% byla zjištěna v Británii, v Holandsku a Francii.

Často se tedy marně pátrá po organických příčinách potíží, které jsou ve skutečnosti způsobeny skrytou (larvovanou) depresí nebo úzkostnou poruchou. Tyto osoby po dlouhou dobu používají různé typy benzodiazepinů a analgetik (23). Jak udává Regier (24), asi 10% populace starší 18 let je postiženo během jednoho roku některým typem depresivní nálady nebo úzkostné poruchy. Výskyt těchto poruch roste s věkem, je častější u hospitalizovaných pacientů a je nejčastější u nemocných po mozkové mrtvici nebo

infarktu myokardu. Prevalence deprese u těchto stavů činí asi 50%.

Úzkostné poruchy

Deprese je často provázena příznaky úzkosti, fobií a panickou poruchou. Rozlišení není vždy snadné. Hlavní znaky úzkosti jsou: pocit vnitřního napětí, pocit hroziícího nebezpečí a katastrofy, neustálé obavy o výsledek běžných a nedůležitých životních aktivit, poruchy při usínání, potíže se soustředit na životní aktivity, celková podrážděnost a vegetativní symptomy jako palpitace, paroxysmy sinusové tachykardie a supraventrikulární extrasystoly, záchvaty pocení, klidové dušnosti a hyperventilace. Na druhé straně nejvýznačnější příznaky deprese jsou: smutek, pesimismus, neschopnost se z čehokoliv radovat nebo na cokoliv se těšit, pocitu viny, zanedbávání péče o vlastní osobu, ztráta libida, ztráta chuti k jídlu, vtíravé myšlenky a poruchy spánku, charakterizované probouzením se v nočních hodinách po několika hodinách spánku. Při těchto emočních poruchách se běžně vyskytují i somatické potíže: bolesti na hrudi, únavnost, závratě a motání hlavy, bolesti hlavy, bolesti v zádech, dyspepsie a bolesti v horní nebo dolní části abdominální oblasti, jak bylo zmíněno výše. Tyto somatické manifestace deprese často vedou k hypochondrickému chování. U těchto pacientů se opakovaně složitě, nákladně a dlouhodobě pátrá po organické příčině potíží. Výsledky i složitých vyšetřovacích metod bývají většinou negativní.

Patofyziologické mechanismy

Patofyziologické mechanismy, které jsou odpovídající za zvýšené kardiovaskulární riziko u osob s emočními poruchami a depresemi, nejsou dosud jednoznačně objasněny. Psychosociální faktory, negativní emoce a deprese zřejmě zasahují jak do aterogeneze, tak i do trombogeneze. Ví se, že příčinou těchto negativních emocí je porucha v oblasti neurotransmiterů, jako je serotonin, dopamin a acetylcholin (25). V důsledku jejich porušených interakcí se zvyšuje hladina cirkulujících katecholaminů. Aktivita beta-receptorů se nastaví na vyšší úroveň a sníží se aktivita receptorů pro dopamin v oblasti hematoencefalické bariéry. Dochází také ke změnám v koncentraci MAO (monoaminoxidázy) a dalších enzymů, které se podílejí na metabolismu katecholaminů. Důležitou úlohu mají změny v centrální serotoninergické aktivitě. Je zvýšeno vychytávání (up take) serotoninu z presynaptických neuronů. Již před 10 lety bylo prokázáno (26), že je těsný vztah mezi hladinou inzulínu v mozku a centrální serotoninergickou aktivitou. Snížená senzitivita na inzulín, tedy inzulínová rezistence projevující se zvýšenými hladinami cirkulujícího inzulínu velmi pravděpodobně přispívá k rozvoji depresivní symptomatologie. Navíc serotonin v hypothalamických jádrech reguluje pocitu hladu a nutkání zvyšovat příjem potravy. Tímto způsobem dochází k přejídání vedoucí k obezitě. Vzniká circulus vitiosus, kterým se inzulínová rezistence ještě zvyšuje. Porušené regulace neurotransmiterů v hypothalamu vyvolávají vzestup ka-

techolaminů v krvi s následnou endotelální dysfunkcí. Akceleruje se tvorba ateromatózních plátů, zvyšuje se agregace destiček, vzniká elektrická instabilita myokardu a snižuje se variabilita srdeční frekvence (27). Jsou to tedy základní mechanismy vyvolávající akutní formy ICHS a náhlou smrt. Depresivní poruchy jsou provázeny také zvýšenou hladinou kortizolu v krvi, protože selhává zpětná vazba mezi hladinou kortizolu a sekrecí ACTH, resp. s hypotalamickou sekrecí CRF (Corticotrophin Releasing Factor) (28). Bylo také prokázáno, že u osobnostního typu D jsou zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů, zejména TNF alfa (tumor necrosis factor) a také zvýšený počet receptorů pro tento cytokin (9). Bylo také zjištěno ve studii NORO (Neurologic Outcomes Research Group), že deprese významně zvyšovala úmrtnost po aortokoronárním bypasu (29).

Zatím nevíme, jaká léčebná intervence by mohla snížit zvýšené riziko ICHS u osob trpících depresivními poruchami a anxiózními poruchami. Používají se psychotherapeutické techniky nebo psychofarmaka. Nebylo dosud prokázáno, zda léčba negativních emocí může snížit celkovou a koronární mortalitu, nepochybně však může zlepšit kvalitu života postižených osob. Nové léčebné možnosti se otevírají s uvedením antidepressivního typu SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) jako sertalin, paroxetin, fluoxetin a další léky, které jsou již zavedeny do běžné, většinou jen psychiatrické praxe (30). Tyto léky se lépe tolerují než tradiční tricyklická antidepressiva a mají jen málo vedlejších příznaků. Jejich výhodou je především to, že neovlivňují pouze depresivní a úzkostné poruchy nebo dysforie s převahou depresivní symptomatologie, nýbrž jsou účinné i u úzkostných poruch a zejména u panické poruchy. Často používané diazepiny v interní a kardiologické praxi vyvolávají lékovou závislost a zejména u úzkostných poruch a panických atak jsou vhodné pouze pro krátkodobé použití. Naproti tomu SSRI, jejichž účinek se projeví zpravidla až za jeden nebo více týdnů, lékovou závislost nevyvolávají a hodí se k dlouhodobé léčbě. Zatím byly ukončeny dvě randomizované studie k průkazu efektu antidepressivní léčby u osob po infarktu myokardu. Farmakologická studie SADHART (Sertaline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial) prokázala, že sertalin je bezpečná látka při léčbě deprese u nemocných po IM nebo s anginou pectoris. Oproti placebu sertalin snížil výskyt recurence závažných kardiovaskulárních příhod o 30%. Nicméně celkový počet 369 randomizovaných osob po koronární příhodě s projevem deprese nebyl dostatečný pro statistický významný průkaz. K definitivnímu průkazu by bylo třeba randomizovat zhruba asi 4 000 osob. Přesto studie SADHART prokázala snížení potíží nemocných a zlepšenou kvalitu života (31). Druhou randomizovanou studií byla studie ENRICHED (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Randomized Trial). Ta proběhla v letech 1996–2001 u 1 084 žen a 1 397 mužů s prokázaným infarktem myokardu a depresí diagnostikovanou pomocí DISH (Depression Interval and Structured Hamilton Scale). Byli zařazováni ne-

mocní s malou i velkou depresí podle DSM IV a randomizováni byli rozděleni do skupiny s normální péčí a do skupiny v níž se prováděla psychologická terapie kognitivní a behaviorální. Psychologická intervence zlepšila depresivitu a nedostatečné vnímání sociální podpory (low perceived social support – LPSS). Nicméně se nepodařilo ovlivnit morbiditu a mortalitu (32). Přes v podstatě negativní výsledky studií SADHART a ENRICHED je nutno negativní emoce, zejména deprese a typ D osobnosti, považovat za významný cíl intervence jak primární, tak sekundární prevenci ICHS. Léky typu selektivních inhibitorů reuptaku serotoninu se z fenomenologického hlediska zdají být indikovány u depresivních poruch po infarktu myokardu nebo u chronické ICHS. Bylo totiž nedávno prokázáno, že tato antidepressiva s relativně vysokou afinitou pro transport serotoninu se uplatňují v prevenci tím, že snižují nejen reuptake serotoninu v mozkových buňkách,

ale i v trombocytech, a tím snižují agregaci trombocytů. Tím zasahují do patogenese infarktu myokardu a vývoje trombózy na nestabilních aterosklerotických plátech (33). Jako vedlejší účinek může docházet při zvýšené afinitě k transportu serotoninu v oblasti gastrointestinálního traktu i k enteroragii. V této studii bylo prokázáno, že osoby ve věku 40–75 let, které udávaly používání SSRI, měly během 3letého sledování o 41 % nižší riziko akutního IM než osoby kontrolní. Na základě zatím fenomenologického, nikoliv definitivního epidemiologického průkazu můžeme předpokládat, že psychologická nebo farmakologická intervence, především za použití SSRI u osob s anxiózními depresivními poruchami může významně ovlivnit riziko akutních koronárních příhod jak v primární, tak i v sekundární prevenci. Proto by se kardiologové a internisté měli ve své praxi více věnovat negativním emocím a depresivním poruchám u svých pacientů (34).

Literatura

1. Kroenke K, Mangerdorff D. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy and outcome. *Am. J. Med.* 1989; 86: 262–269.
2. Friedman M, Rosenman RH. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. *JAMA* 1959; 169: 1286–1292.
3. Šimon J, Kružel E, Cajzl L, et al. Psychosociální problémy a možnosti modifikace chování nemocných s infarktem myokardu. *Prakt. lék.* 1983; 63: 422–425.
4. Powell LH, Shaker LA, Jones BA, et al. Psychosocial predictors of mortality in 83 women with premature acute myocardial infarction. *Psychosomat. Med.* 1993; 55: 426–433.
5. Berkman LF, Leo-Summers L, Horowitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarctions. *Ann. Int. Med.* 1992; 117: 1003–1009.
6. Denollet J, Sys SU, Strobant N, et al. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 1996; 347: 417–421.
7. Van der Ploeg AM, Defares PB, Spielberger CD. State Trait Anxiety Inventory Lisse, Netherlands, Swets and Zeitlingen 1980.
8. Erdman RA, Duivenvoorden HJ, Verhage F, et al. Predictability of beneficial effects in cardiac rehabilitation: a randomized clinical trial of psychosocial variables. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 1986; 6: 206–213.
9. Pedersen S, Denollet J. Type D personality, cardiac events and impaired quality of life: a review. *EJ Cardiovasc. Prev. Rehab.* 2003; 10: 241–248.
10. Frasure – Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 1819–1825.
11. Shorter E, Tirer P. Separation of anxiety and depressive disorders: blind alley in psychopharmacology and classification of diseases. *BMJ* 2003; 327: 158–160.
12. Anda R, Williamson D, Jonese D, et al. Depressed affect, hopelessness and the risk of ischemic heart diseases in a cohort of US adults. *Epidemiology* 1993; 4: 285–294.
13. Ford DE, Mead LA, Chang PD, et al. Depression predicts cardiovascular disease in men. The Precursor Study. *Circulation* 1994; 90: (Suppl. 1): 1–614.
14. Goldberg EL, Comstock GW, Hornstra RH. Depressed mood and subsequent physical illness. *Am. J. Psychiatry* 1979; 136: 530–534.
15. Vogt T, Pope C, Mullooby J, et al. Mental health status as a predictor of morbidity and mortality: a 15 year follow up of members of a health maintenance organization. *Am. J. Publ. Health* 1994; 84: 227–231.
16. Pratt LA, Ford DE, Crum RM. Depression, psychotropic medication and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 3123–3129.
17. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93: 1976–1980.
18. Wassertheil-Smolter S, Applegate WB, Berge K, et al. Change in depression as a precursor of cardiovascular events. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 553–561.
19. Whooley MA, Browner WS. Association between depressive symptoms and mortality in older women. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 2129–2135.
20. Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Mortality in patients with primary unipolar depression, secondary unipolar depression, and bipolar affective disorder. A comparison with general population mortality. *Int. J. Psychiatry Med.* 1987; 17: 351–360.
21. Bonneux L, Barendregt JJ, Nusselder WW, et al. Preventing fatal diseases increases healthcare costs. *BMJ*. 1998; 316: 26–29.
22. Simon EG, Von Korff M, Piccinelli M. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl. J. Med.* 1999; 341: 1329–1335.
23. Paykel ES, Priest RG. Recognition and management of depression in general practice. Consensus statement. *Brit. Med. J.* 1992; 305: 1198–1202.
24. Regier DA, Myers JK, Kramer M, et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area Program. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984; 41: 934–941.
25. Höschl C. Theorie deprese. *Psychiatrie* 1998; 2: 78–85.
26. Winokur A, Maislin G, Phillips JL, et al. Insulin resistance after oral glucose testing in patients with major depression. *Am. J. Psychiatry* 1988; 145: 325–330.
27. Carney KM, Saunders RD, Freedland KE, et al. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am. J. Cardiology* 1995; 76: 562–564.
28. Osanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192–2217.
29. Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 2003; 362: 604–609.
30. Švestka J. SSRI léky první volby. Maxdorf, Jessenius, Praha 1998.
31. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM. Sertalin treatment for major depression with acute myocardial infarction or unstable angina (SADHART study). *JAMA* 2002; 288: 701–709.
32. Writing Committee for the ENRICHED Investigators. Effect of treating depression and low perceived social support on clinical event after myocardial infarction. *JAMA* 2003; 289: 3106–3116.
33. Bauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 32–36.
34. Šimon J. The need for better care for depression and anxiety in cardiology practice. *Cor Vasa* 1999; 41: 173–175.