

Психосоматические аспекты ишемической болезни сердца

Ф.И. БЕЛЯЛОВ

Psychosomatic Aspects of Ischemic Heart Disease

F.I. BELYALOV

Кафедра факультетской терапии Иркутского медицинского университета

ИБС является ведущей причиной смерти и инвалидизации, поэтому изучение факторов, влияющих на возникновение и течение этого заболевания, остается актуальной задачей. В настоящем обзоре будет рассмотрено влияние наиболее изученных психологических факторов — тревоги, депрессии, стресса и особенностей личности [1—4]. Исследователи психосоматических отношений отмечают сложность типирования психических расстройств, включающих психо-, соматогенные, личностные, социальные, фармако- и эндогенные факторы [5, 6]. Не случайно в большинстве исследований изучалась выраженность психических симптомов без указания их формы.

Депрессия

Среди амбулаторных и стационарных пациентов депрессия в разных проявлениях встречается у 10—33%, а рекуррентная депрессия — у 2—16% [7, 8]. У амбулаторных пациентов преобладают эндогенные депрессии (38,5%) и дистимии (33,8%), а в стационаре чаще встречаются психогенные депрессии (59,3%), связанные с психотравмирующим влиянием соматического заболевания [6].

Во многих исследованиях изучались связи депрессии и риска развития ИБС в форме инфаркта миокарда, стенокардии и сердечно-сосудистой смерти [9—14]. Во всех исследованиях выявлено повышение риска развития ИБС в 1,2—2,0 раза при умеренной/тяжелой депрессии и в 2,1—4,5 раза при наличии депрессивного эпизода. Аналогичные результаты получены Н. Hemingway и М. Marmot [2] при мета-анализе, включившем более ранние исследования.

Изучалась связь депрессии и прогноза ИБС [15—21]. Наибольший риск осложнений отмечен при наличии депрессивного эпизода — наиболее тяжелой формы депрессии. В этих случаях частота смерти от ИБС возросла в 4,3—8,0 раза. Среди депрессивных симптомов наибольшее прогностическое значение, по-видимому, имеют снижение настроения и чувство безнадежности [18]. Депрессия также является большим фактором риска повышения общей смертности, наиболее выраженного при наличии депрессивных эпизодов [22—29].

Хотя инфаркт миокарда и летальный исход являются важными критериями неблагоприятного влияния депрессии, не следует забывать и о влиянии депрессии на другие аспекты жизни пациентов: способность получать удовольствие от жизни, интерес к окружающим

событиям, энергичность и т.д. Например, у пациентов, подвергшихся коронарной ангиопластике, с депрессией (дистимия, рекуррентное депрессивное расстройство) функциональная способность была значительно ниже, чем у пациентов без депрессии [3].

Значительно хуже изучено влияние депрессии на течение стенокардии. В исследовании F. Lesperance и соавт. [21] показано, что при наличии депрессии у больных с нестабильной стенокардией летальность в течение 1 года повышалась в 6,7 раза.

Механизмы, через которые депрессия реализует свое влияние на заболеваемость и смертность, можно разделить на прямые патофизиологические и поведенческие. Важную патогенетическую роль при депрессии отводят повышению активности симпатико-адреналовой системы, приводящей к увеличению ЧСС, АД, сократимости миокарда и соответственно потребления миокардом кислорода. У пациентов с депрессией не только повышен базальный уровень циркулирующих катехоламинов, но и увеличена их продукция в ответ на эмоциональный стресс [31—33]. Косвенно о симпатикотонии свидетельствуют также снижение среднеквадратического отклонения интервалов R—R, повышение низкочастотных составляющих интегральной ЭКГ и ЧСС [34, 35]. При депрессии выявлено также снижение вагусной активности, которая оценивалась по изменению барорефлекторного ответа и снижению высокочастотных составляющих интегральной ЭКГ [35—37]. У пациентов с ИБС и депрессией находили повышенную агрегационную способность тромбоцитов [38, 39]. А. Appels и соавт. [40] у пациентов с острыми коронарными синдромами и депрессией выявлены более высокие титры антител против *S. pneumoniae* и цитомегаловируса в плазме крови, а также более высокий уровень интерлейкина-1 и опухолевого некротического фактора в плазме крови и биоптате бляшки.

Кроме того, негативное влияние депрессии на прогноз ИБС связывают с поведенческими факторами, например нежеланием пациентов принимать медикаментозные препараты и соблюдать предписанный режим [41]. Все описанные выше механизмы вместе или независимо друг от друга могут повысить риск развития ишемии миокарда и острых коронарных синдромов.

Для лечения депрессии в настоящее время широко применяют антидепрессанты и когнитивно-поведенческую психотерапию.

Пока недостаточно ясно влияние антидепрессантов на течение ИБС. В одном из ранних исследований В.А. Райского и соавт. [42] ниламид снижал частоту стенокардии среди пациентов с депрессией в 86% случаев,

без депрессии только в 52%. При лечении трициклическими антидепрессантами (амитриптилин, мелипрамин, доксерин), по данным Н. Cohen и соавт. [43], риск инфаркта миокарда у больных с ИБС повысился в 2,9 раза, а в работе L. Pratt и соавт. [9] отрицательного влияния трициклических антидепрессантов не выявлено. В настоящее время для лечения депрессии при сопутствующей ИБС предпочитают использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые лишены холинолитического эффекта, не нарушают внутрижелудочковую проводимость и существенно не влияют на интервал $Q-T$. В работе S. Roose и соавт. [44] показана достоверно более низкая частота сердечных осложнений (2%) при лечении депрессии пароксетином по сравнению с нортриптилином (18%). Более определенную оценку влияния селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на течение и прогноз ИБС можно дать после окончания крупного рандомизированного исследования *SADHERT*.

Когнитивная психотерапия и социальная поддержка больных способствует снижению выраженности симптомов депрессии и тревоги, снижают факторы риска и ослабляют дистресс, однако их влияние на заболеваемость и смертность не доказано [18, 45–48]. В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование *ENRICHD* [49], которое позволит уточнить влияние психосоциальных мер на заболеваемость и смертность пациентов с острыми коронарными синдромами.

Таким образом, хотя имеются доказательства существенного влияния депрессии на риск возникновения и прогноз ИБС, эффективность лечения депрессии пока неясна.

Тревога

Тревога встречается у больных ИБС чаще, чем среди всего населения. Например, паническое расстройство регистрировали у 10–34% пациентов с ИБС, в то время как общая распространенность расстройства составляет 1,5–4% [50, 51]. Выраженную тревогу выявили у 50% госпитализированных пациентов с острыми коронарными синдромами [52].

В пяти из шести исследований тревоги при ИБС показано повышение риска развития этого заболевания в 1,5–3,8 раза при выявлении тревожных расстройств или умеренной/сильной тревоги по специальным шкалам [53–58]. Исключение составило исследование *WISE* [58], в котором при наличии в анамнезе тревожного расстройства значительно снижалась вероятность значимого коронарного атеросклероза по результатам коронарной ангиографии. Такое отличие может быть объяснено включением в исследование только женщин, а также иной целью исследования.

Из трех исследований влияния тревоги на течение ИБС в двух показано повышение риска осложнений в 2,5–4,9 раза [17, 52, 59]. В исследовании J. Denollet и D. Brustsaert [17] при наблюдении в течение 6–10 лет за пациентами, перенесшими инфаркт миокарда, выявлена связь между ИБС в форме инфаркта миокарда и сердечной смерти, с одной стороны, и выраженностью тревоги — с другой. В то же время тревога не являлась независимым фактором риска и рассматривалась в качестве отражения особенностей личности типа *B*.

Среди путей влияния хронической тревоги на возникновение и течение ИБС выделяют следующие: усиление атерогенеза, провокацию острых коронарных эпизодов и изменение поведения [57]. Например, у пациентов с тревогой определяется дисбаланс вегетативной нервной системы с активизацией симпатического отдела и увеличением образования катехоламинов [32]. Отмечают также снижение вагусного контроля, проявляющееся изменением барорефлекторного ответа и снижением среднеквадратического отклонения интервалов $R-R$ [36, 59]. Повышенная частота удлиненного интервала $Q-T$ у пациентов с тревогой может увеличить риск желудочковых аритмий и внезапной смерти [60].

В исследовании В.А. Райского и соавт. [42] показана эффективность лечения тревоги при ИБС: в 23,7–31,8% случаев стенокардия, зависевшая от эмоционального стресса, прекращалась после назначения бензодиазепинов. В то же время при стенокардии напряжения, вызываемой физической нагрузкой, эти транквилизаторы были неэффективными. E. Rossetti и соавт. [61] показали антиангинальный эффект диазепам, который значительно увеличивал время появления электрокардиографических признаков ишемии во время нагрузочного теста. Однако рандомизированные контролируемые исследования влияния лечения тревоги на течение ИБС не проводились.

Таким образом, тревожные расстройства повышают риск развития ИБС и частоту осложнений, в то же время эффективность противотревожного лечения изучена недостаточно.

Стресс

Несмотря на то что при хроническом стрессе отмечают повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности [62–64], в настоящее время эмоциональный стресс не рассматривают в качестве значимого фактора риска ИБС. Признаки стресса выявляются у 75% пациентов с острыми коронарными синдромами [65].

N. Frasure-Smith и соавт. [66] отметили увеличение годовой летальности в 5,5 раза среди пациентов с повышенным уровнем стресса и инфарктом миокарда без зубца Q на ЭКГ, в то время как у пациентов с инфарктом миокарда и наличием зубца Q отрицательного влияния стресса не было выявлено. R. Maou и соавт. [67] также показали, что выраженный внутрибольничный эмоциональный стресс после инфаркта миокарда увеличивает годовую летальность. В то же время стресс не влиял на 3-летний прогноз у 1376 пациентов, перенесших инфаркт миокарда [68].

При моделировании стрессовой ситуации показано, что стресс может вызвать ишемию миокарда у 30–60% больных ИБС [69, 70]. Во время 48-часового мониторинга ЭКГ у 132 пациентов со стенокардией напряжения E. Gullette и соавт. [71] выявили в течение последующего часа после эмоционального стресса повышение частоты ишемических эпизодов в 2 раза. При индивидуальном анализе U. Verthein и T. Kohler [72] регистрировали умеренную корреляцию частоты стенокардии с выраженностью стресса ($r=0,38$) при еженедельной оценке состояния пациентов в течение 1 года, причем действие стресса было кратковременным

и не превышало 1 нед. По данным К. Yoshida и соавт. [73], тест с эмоциональным стрессом провоцировал спонтанную стенокардию так же часто, как и холодный тест (28 и 27% соответственно), и чаще, чем тест с гипервентиляцией (13%). Кроме того, в исследовании *CASIS* ежедневный стресс существенно и достоверно снижал эффект антиангинального лечения, оценивавшийся по данным тредмил-теста и 48-часовой электрокардиографии [74].

Основным механизмом влияния стресса на ИБС считают повышенное выделение катехоламинов, которое приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде вследствие возрастания ЧСС, АД и силы сокращения миокарда [33, 75]. У пациентов с ИБС, испытывавших стресс, отмечали также нарушения сосудистого тонуса эпикардиальных артерий и микроциркуляции [76]. Вызванное стрессом увеличение миокардиального кровотока было достоверно меньшим у пациентов с ИБС, чем у здоровых лиц [77]. Кроме того, при стрессе выявляли повышение агрегации тромбоцитов, секреции фактора 4 и β -тромбоглобулина [38, 78, 79], причем блокада α_1 -адренорецепторов фенксибензаминном, β -адренорецепторов пропранололом и циклооксигеназы аспирином не предупреждала активизации тромбоцитов. При хроническом стрессе регистрировали также снижение фибринолитической активности крови [80].

Использование "агрессивных" техник контроля стресса у пациентов после инфаркта миокарда позволило снизить почти на 50% годовую летальность и частоту повторных инфарктов миокарда в раннем исследовании *Ishemic Heart Disease Life Stress Monitoring Program*, причем наибольший эффект наблюдался у пациентов с высоким уровнем стресса [81, 82]. В группе пациентов с ишемией миокарда, вызывавшейся тестом эмоционального стресса, после 4-месячных занятий по технике снижения стресса J. Blumenthal и соавт. [83] выявили снижение на 74% частоты коронарных событий (смерти, инфаркта миокарда и реваскуляризации). Однако в большом исследовании *M-HART* у пациентов после инфаркта миокарда проведение программы снижения уровня стресса не привело к улучшению прогноза [84]. Не удалось также доказать положительного влияния лечения стресса с помощью поведенческих методов на частоту повторных госпитализаций в течение 1 года у 380 пациентов с ИБС [48]. В большом многоцентровом исследовании, включившем 2823 пациента после

инфаркта миокарда, программа психологической реабилитации (контроль стресса, релаксация) через 1 год не изменила частоты тревоги, депрессии, осложнений и летальности, хотя несколько снижались частота приступов стенокардии (3 против 4 в неделю) и употребление медикаментов [85].

Таким образом, стресс способствует ухудшению течения ИБС, а результаты применения методов контроля стресса в проведенных исследованиях оказались противоречивыми.

Личностные факторы

Широко изучалась роль в возникновении ИБС типа личности *A*, характеризующегося агрессивностью, враждебностью, амбициозностью и честолюбием, хроническим чувством нехватки времени [86—91].

Результаты оказались противоречивыми: в двух самых ранних исследованиях риск ИБС повышался, в трех последующих связи не было выявлено, а Н. Tunstall-Pedoe и соавт. [91] показали даже снижение риска ИБС у женщин.

При исследовании связи личностных особенностей и течения ИБС не было выявлено повышения риска осложнений при типе личности *A* в отличие от типа *D*, характеризующегося тенденцией подавлять эмоциональный дистресс [17, 67, 88, 89, 92, 93].

Задача изменения поведения и способов реагирования личности, включая те, которые могут повысить риск ИБС, представляется весьма далекой от решения. Осложняет решение задачи неустойчивость предсказания ИБС при описанных выше изменениях личности, выявленная во многих исследованиях.

М. Friedman и соавт. [94] у 10 пациентов с типом личности *A* в течение 14 мес осуществляли консультативную поддержку, направленную на уменьшение чувства враждебности и нехватки времени. После этого проводили повторное 24-часовое мониторирование ЭКГ и установили, что число ишемических эпизодов сократилось с 6,6 до 3,1 за сутки. Другие попытки модификации неоптимального поведения лиц с типом *A* не дали положительных результатов [95].

Таким образом, различные психические факторы — депрессия, тревога, стресс и, по-видимому, некоторые особенности личности могут быть связаны с повышением риска ИБС и неблагоприятным прогнозом течения этого заболевания. В то же время эффективность коррекции психических расстройств пока изучена недостаточно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губачев Ю.М. Эмоциогенные изменения и психогенные расстройства кровообращения. В кн.: *Болезни сердца и сосудов*. М 1992;4:223—249.
2. Hemingway H., Marmot M. Evidence based cardiology: Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999;318:1460—1467.
3. Januzzi J.L., Stern T.A., Pasternak R.C., DeSanctis R.W. The Influence of Anxiety and Depression on Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease. *Arch Intern Med* 2000;160:13.
4. Lavoie K.L., Fleet R.P. The impact of depression on the course and outcome of coronary artery disease: review for cardiologists. *Can J Cardiol* 2000;16:653—662.
5. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. Ст-Петербург 1995.
6. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. М 2000;160.
7. Lyketsos C.G., Taragano F., Treisman G.J. et al. Major depression and its response to sertraline in primary care vs. psychiatric office practice patients. *Psychosomatics* 1999;40:70—75.
8. Ustin B.T., Sartorius N. Mental illness in general health practice. An international study. New York 1995.
9. Pratt L.A., Ford L.E., Crum R.M. et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction: prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996;94:3123—3129.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губачев Ю.М. Эмоциогенные изменения и психогенные расстройства кровообращения. В кн.: *Болезни сердца и сосудов*. М 1992;т.4:223-249.
2. Hemingway H.,Marmot M. Evidence based cardiology: Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999; 318: 1460-1467.
3. Januzzi J.L.,Stern T.A.,Pasternak R.C.,DeSanctis R.W. The Influence of Anxiety and Depression on Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease. *Arch Intern Med* 2000;160:13.
4. Lavoie K.L., Fleet R.P. The impact of depression on the course and outcome of coronary artery disease: review for cardiologists. *Can J Cardiol* 2000;16(5):653-662.
5. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб 1995.
6. Смулевич А.Б. Депрессии в общеймедицинской практике. М 2000;160.
7. Lyketsos C.G.,Taragano F.,Treisman G.J. et al. Major depression and its response to sertraline in primary care vs. psychiatric office practice patients. *Psychosom* 1999;40:70-75.
8. Ustin B.T.,Sartorius N. Mental illness in general health practice. An international study. NY 1995.
9. Pratt L.A., Ford L.E., Crum R.M. et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction: prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996; 94: 3123-3129.
10. Barefoot J.C., Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996;93:1976-1980.
11. Ford D.E.,Mead L.A.,Chang P.P. et al. Depression Is a Risk Factor for Coronary Artery Disease in Men. The Precursors Study. *Arch Intern Med*.1998;158:1422-1426
12. Sesso H.D.,Kawachi I.,Vokonas P.S.,Sparrow D. Depression and the risk of coronary heart disease in the normative aging study. *Am J Card* 1998;82:851-856.
13. Ferketich A.K.,Schwartzbaum J.A.,Frid D.J.,Moeschberger M.L. Depression as an Antecedent to Heart Disease Among Women and Men in the NHANES I Study. *Arch Intern Med* 2000;160:1261-1268.
14. Ariyo A.A.,Haan M.,Tangen C.M. et al. Depressive Symptoms and Risks of Coronary Heart Disease and Mortality in Elderly Americans. *Circulation* 2000;102:1773.
15. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819-1825.
16. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
17. Denollet J., Brutsaert D.L. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(2):167-173.
- 18a. Barefoot J.C., Helms M.J., Mark D.B. et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1996;78:613-617.
18. Barefoot J.C.,Brummett B.H.,Helms M.J. et al. Depressive Symptoms and Survival of Patients With Coronary Artery Disease. *Psych Med* 2000;62:790-795.
19. Irvine J.,Basinski A.,Baker B. et al. Depression and Risk of Sudden Cardiac Death After Acute Myocardial Infarction: Testing for the Confounding Effects of Fatigue. *Psych Med* 1999;61:729-738
20. Horsten M., Mittleman M.A., Wamala S.P. et al. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J* 2000;21(13):1072-1080.

21. Lesperance F.,Frasure-Smith N.,Juneau M.,Theroux P. Depression and 1-Year Prognosis in Unstable Angina. *Arch Intern Med.* 2000;160:1354-1360.
22. Covinsky K.E.,Kahana E.,Chin M.H. et al. Depressive Symptoms and 3-Year Mortality in Older Hospitalized Medical Patients. *Ann Intern Med* 1999;130:563-569.
23. Herrmann C.,Brand-Driehorst S.,Kaminsky B. et al. Diagnostic Groups and Depressed Mood as Predictors of 22-Month Mortality in Medical Inpatients. *Psych Med* 1998;60:570.
24. Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *JAMA* 1999;282:2215-2219.
25. Rozzini R,Sabatini T,Frisoni GB,Trabucchi M. Association Between Depressive Symptoms and Mortality in Elderly People. *Arch Int Med* 2001;161:2.
26. Penninx B.W.J.H.,Beekman A.T.F.,Honig A. et al. Depression and Cardiac Mortality. Results From a Community-Based Longitudinal Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:221-227.
27. Roach MJ,Connors AF,Dawson NV, et al. Depressed Mood and Survival in Seriously Ill Hospitalized Adults. *Arch Intern Med.* 1998;158:397-404
28. Furlanetto L.M.,Cavanaugh C.A.,Bueno J.R. et al. Association Between Depressive Symptoms and Mortality in Medical Inpatients. *Psychosomatics* 2000;41:426-432.
29. Cavanaugh S.A.,Furlanetto L.M.,Creech S.D.,Powell L.H. Medical Illness, Past Depression, and Present Depression: A Predictive Triad for In-Hospital Mortality. *Am J Psychiatry* 2001;158:43-48.
30. Sullivan M.D.,LaCroix A.Z.,Spertus J.A. et al. Five-year prospective study of the effects of anxiety and depression in patients with coronary artery disease. *Am J Card* 2000;86:1135-8.
31. Esler M., Turbott J., Scharz R. et al. The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:285-300.
32. Krantz D., Helmers K., Bairey C.N. et al. Cardiovascular reactivity and mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1991;53:1-12.
33. Carney R.M., Freedland K.E.,Rich M.W., Jaffe A.S. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. *Ann Behav Med.* 1995;17:142-149.
34. Carney R.M., Saunders R.D., Freedland K. et al. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1995;76:562-564
35. Rechlin T., Weis M., Aspitzer A., Kaschka H. Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability? *J Affect Disord.* 1994;32:271-275.
36. Watkins L.L., Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J.* 1999;137:453-457.
37. Stein P.K., Carney R.M., Freedland K.E. et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000;48(4-5):493-500.
38. Levine S.P., Towell B.L., Saurez A.M. et al. Platelet activation and secretion associated with emotional stress. *Circulation* 1985;71:1129-1134.
39. Musselman D.L.,Evans D.L.,Nemeroff C.B. et al. The Relationship of Depression to Cardiovascular Disease. Epidemiology, Biology, and Treatment. *Arch Gen Psych* 1998;50:580-592.
40. Appels A.,Badar F.W.,Badar J. et al. Inflammation, Depressive Symptomatology, and Coronary Artery Disease. *Psych Med* 2000;62:601-7.
41. Ziegelstein R.C.,Fauerbach J.A.,Stevens S.S. et al. Patients With Depression Are Less Likely to Follow Recommendations to Reduce Cardiac Risk During Recovery From a Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2000;160:1818-1823.

42. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. М 1988.
43. Cohen H.W., Gibson G. and Alderman M.H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000, 108:2-8.
44. Roose S.P., Laghrissi-Thode F., Kennedy J.S. et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279:287-291.
45. Oldenburg B., Martin A., Greenwood J. et al. A controlled trial of a behavioral and educational intervention following coronary artery bypass surgery. *J Cardiopulm Rehabil.* 1995;15:39-46.
46. Bennett P., Carroll D. Cognitive-behavioral interventions in cardiac rehabilitation. *J Psychosom Res.* 1994;38:169-182.
47. Williams R.B., Littman A.B. Psychosocial factors: role in cardiac risk and treatment strategies. *Cardiol Clin.* 1996;14:97-104.
48. Black J.L., Allison T.G., Williams D.E., et al. Effect of intervention for psychological distress on rehospitalization rates in cardiac rehabilitation patients. *Psychosomatics* 1998;39:134-143.
49. Enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICHD): study design and methods. The ENRICHD investigators. *Am Heart J* 2000;139(1 Pt 1):1-9.
50. Fleet R.P., Dupuis G., Marchand A. et al. Panic disorder in coronary artery disease patients with noncardiac chest pain. *J Psychosom Res* 1998;44(1):81-90.
51. Fleet R., Lavoie K., Beitman B.D. Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature. *J Psychosom Res* 2000;48(4-5):347-356.
52. Moser D.K., Dracup K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? *Psychosom Med* 1996;58:395-401.
53. Coryell W., Noyes R., House J.D. Mortality among outpatients with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1986;143(4):508-510.
54. Haines A.P., Imeson J.D., Meade T.W. Phobic anxiety and ischaemic heart disease. *Br Med J* 1987;295:297-299.
55. Kawachi I., Colditz G.A., Ascerio A. et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 1994;89:1992-1997.
56. Kawachi I., Sparrow D., Vokonas P.S., Weiss ST. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease: the Normative Aging Study. *Circulation.* 1994;90:2225-2229.
57. Kubzansky L.D., Kawachi I, Spiro A III et al. Is worrying bad for your heart? a prospective study of worry and coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Circulation.* 1997;95:818-824.
58. Rutledge T., Reis S.E., Olson M. et al. History of anxiety disorders is associated with a decreased likelihood of angiographic coronary artery disease in women with chest pain: the WISE study. *JACC* 2001;37:780-785.
59. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
60. Fava M., Abraham M., Pava J. et al. Cardiovascular risk factors in depression. The role of anxiety and anger. *Psychosomatics* 1996;37(1):31-37.
61. Rossetti E., Fragasso G., Xuereb R.G. et al. Antiischemic effects of intravenous diazepam in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(1):55-58.
62. Siegrist J., Peter R., Cremer P., Seidel D. Chronic work stress is associated with atherogenic lipids and elevated fibrinogen in middle-aged men. *J Intern Med* 1997;242(2):149-156

63. McCann B.S., Benjamin G.A., Wilkinson C.W. et al. Plasma lipid concentrations during episodic occupational stress. *Ann Behav Med* 1999;21(2):103-110.
64. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99(16):2192-217.
65. Pignalberi C., Patti G., Chimenti C. et al. Role of different determinants of psychological distress in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(3):613-619.
66. Frasure-Smith N., Lesperance F., Juneau M. Differential long-term impact of in-hospital symptoms of psychological stress after non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:1128-1134.
67. Mayou R.A., Gill D., Thompson D.R. et al. Depression and Anxiety As Predictors of Outcome After Myocardial Infarction. *Psych Med* 2000;62:212-218.
68. Jenkinson C.M., Madeley R.J., Mitchell J.R., Turner ID. The influence of psychosocial factors on survival after myocardial infarction. *Public Health* 1993;107(5):305-317.
69. Deedwania P.C., Carbajal E.V. Silent myocardial ischemia. A clinical perspective. *Arch Intern Med* 1991;151:2373-2382.
70. Krantz D.S., Kop W.J., Santiago H.T., Gottdiener J.S. Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction. *Cardiol Clin* 1996 14:271-287.
71. Gullette E.C., Blumenthal J.A., Babyak M. et al. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 1997;277(19):1521-1526.
72. Verthein U., Kohler T. The correlation between everyday stress and angina pectoris: a longitudinal study. *J Psychosom Res* 1997;43(3):241-245.
73. Yoshida K., Utsunomiya T., Morooka T. et al. Mental stress test is an effective inducer of vasospastic angina pectoris: comparison with cold pressor, hyperventilation and master two-step exercise test. *Int J Cardiol* 1999;70(2):155-163.
74. Rutledge T., Linden W., Davies R.F. Psychological risk factors may moderate pharmacological treatment effects among ischemic heart disease patients. *Psychosom Med* 1999;61(6):834-841.
75. Manuck S., Olsson G., Hjemdahl P., Rehnqvist N. Does cardiovascular reactivity to mental stress have prognostic value in postinfarction patients? a pilot study. *Psychosom Med* 1992;54:102-108.
76. Dakak N., Quyyumi A., Eisenhofer G. et al. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1995;76:125-130.
77. Schoder H., Silverman D.H., Campisi R. et al. Effect of mental stress on myocardial blood flow and vasomotion in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med* 2000;41(1):11-16.
78. Patterson S.M., Krantz D.S., Gottdiener J.S. et al. Prothrombotic effects of environmental stress: changes in platelet function, hematocrit, and total plasma protein. *Psychosom Med* 1995;57(6):592-599.
79. Wallen N.H., Held C., Rehnqvist N., Hjemdahl P. Effects of mental and physical stress on platelet function in patients with stable angina pectoris and healthy controls. *Eur Heart J* 1997;18(5):807-815.
80. Kop W.J., Hamulyak K., Pernot C., Appels A. Relationship of blood coagulation and fibrinolysis to vital exhaustion. *Psychosom Med* 1998;60(3):352-358.
81. Frasure-Smith N., Prince R. Long-term follow-up of the Ischemic Heart Disease Life Stress Monitoring Program. *Psychosom Med* 1989;51:485-513.
82. 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;67:121-127.

83. Blumenthal J.A., Jiang W., Babyak M.A. et al. Stress management and exercise training in cardiac patients with myocardial ischemia. Effects on prognosis and evaluation of mechanisms. *Arch Intern Med* 1997;157(19):2213-2223.
84. Frasure-Smith N., Lesperance F., Prince R. et al. Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction. *Lancet*. 1997;350:473-479.
85. Jones D.A., West R.R. Psychological rehabilitation after myocardial infarction: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 1996;313(7071):1517-1521
86. Rosenman R.H., Brand R.J., Jenkins C.D. et al. Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study: final follow-up experience of 8.5 years. *JAMA* 1975;233:872-877.
87. Haynes S.G., Feinleib M., Kannel W.B. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study, III: eight-year incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1980;111:37-43.
88. Shekelle R.B., Hulley S.B., Neaton J.D. et al. The MRFIT behavior pattern study, II: type A behavior and the incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1985;122:559-570.
89. Ragland D.R., Brand R.J. Type A behavior and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1988;318:65-69.
90. Bosma H., Appels A., Sturmans F. et al. Educational level of spouses and risk of mortality: the WHO Kaunas-Rotterdam Intervention Study (KRIS). *Int J Epidemiol* 1995;24(1):119-126.
91. Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R et al. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: cohort study. *BMJ* 1997;315(7110):722-729.
92. Barefoot J.C., Peterson B.L., Harrell F.E. et al. Type A behavior and survival: a follow up study of 1,467 patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1989;64:427-432.
93. Denollet J., Sys S.U., Stroobant N. et al. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 1996;347(8999):417-421.
94. Friedman M., Breall W.S., Goodwin M.L. et al. Effect of type A behavioral counseling on frequency of episodes of silent myocardial ischemia in coronary patients. *Am Heart J* 1996;132(5):933-937.
95. Brennan A. Efficacy of cardiac rehabilitation 2: smoking and behaviour modification. *Br J Nurs*. 1997;6:737-740.