

ZNAČAJ PSIHOSOCIJALNIH FAKTORA U NASTANKU I POGORŠANJU KORONARNE BOLESTI

Sažetak: Ispitivanje uloge psihosocijalnih faktora u nastanku i razvoju koronarne bolesti je započeto polovinom prošlog veka. Do danas su izdvojeni oni faktori koji imaju nesumnjivu ulogu u nastanku ateroskleroze. U njih ubrajamo hostilnost u sklopu tipa A ličnosti, depresiju i anksioznost, socijalnu izolovanost i profesionalno okruženje. Ovi faktori mogu delovati pojedinačno ali je češće ispoljeno njihovo sadejstvo. Poznavanje mehanizama kojima ovi faktori dovode do pojave i razvoja koronarne bolesti omogućavaju adekvatniji pristup u prevenciji i lečenju srčanog oboljenja.

Abstract: The relationship of psychosocial factors to heart disease has been a subject of intellectual and practical interest in medicine for hundreds of years. A psychosocial factor may be defined as a measurement that potentially relates psychological phenomena to the social environment and to pathophysiological changes. In healthy populations, prospective cohort studies show a possible aetiological role for type A/hostility, depression and anxiety, social support psychosocial work characteristics. Psychosocial factors may act alone or combine in clusters. Hostility, a major attribute of the type A behavior pattern, has received considerable attention as a potential "toxic" element in this personality construct. An accumulating body of evidence also suggests multiple pathophysiological mechanisms by which hostility may be linked to coronary artery disease. Also, evidence suggests that hostile individuals are more likely to exhibit hypercortisolemia and high levels of circulating catecholamines. Cardiovascular disease frequently coexists with psychiatric disorders – depression and anxiety. Depressed individuals are more likely to develop angina, or fatal or non-fatal myocardial infarction, than their non-depressed counterparts. Depression is associated with abnormalities of platelet function, blood coagulation, immune function, the hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis, autonomic balance, folate/homocysteine metabolism, and endothelial function, all of which may play a role in the atherosclerotic disease process. The association between anxiety and sudden death, but not myocardial infarction, suggests that ventricular arrhythmias may be the mechanism for cardiac death among individuals with anxiety disorders. Like other psychosocial factors, social support influences the extent to which individuals engage in such high-risk behaviors as smoking, fatty diet intake, and excessive alcohol consumption. In addition, social factors may exert direct pathophysiological effects, including hypercortisolemia, and increase urinary levels of epinephrine. Exactly that social factors promote atherogenesis through activation of the autonomic nervous system. Chronic work related stress appears to exert direct pathophysiological effects, including elevation of arterial blood pressure and neurohumoral arousal. The reviewed evidence suggests that each of these risk factors is associated with specific pathophysiological characteristics. The assessment of various levels of psychosocial risk factors and their pathophysiological correlates may therefore help to improve the risk stratification of patients with cardiac disease and may guide the development of future intervention strategies.

Povećanje učestalosti koronarne bolesti, u drugoj polovini prošlog veka, bio je razlog da se multidisciplinarno pristupi determinisanju faktora rizika odgovornih za njen nastanak. Sedamdesetih godina prošlog veka objavljena su prva iskustva o značaju psihosocijalnih faktora u pojavi i progresiji koronarne bolesti.

Pedesetih godina Friedman i Rosental su prvi ukazali na ulogu tipa ličnosti u nastanku koronarne bolesti /1/. Usledili su radovi kojima je dokazano da pojedina specifična psihijatrijska oboljenja i afektivna stanja kao što su depresija, anksioznost i hronična ljutnja predstavljaju moguću osnovu za razvoj koronarne bolesti /2/. Utvrđeno je i da, ne manji, značaj u pojavi koronarne bolesti imaju i socijalni činioci

i okruženje /3/. Tokom poslednje tri decenije posebna pažnja je posvećena ispitivanju individualnih razlika u psihološkom i bihevioralnom odgovoru na psihosocijalne faktore i njihovoj vezi sa koronarnom bolešću /4/.

Psihosocijalni faktori različitim mehanizmima učestvuju u nastanku i progresiji koronarne bolesti, a individualni odgovor predstavlja preduslov težine ispoljavanja njihovog nepovoljnog delovanja.

Odgovor kardiovaskularnog sistema na delovanje psihosocijalnih faktora

Mehanizmi delovanja psihosocijalnih faktora određuju odgovor kardiovaskularnog sistema. Neki od njih svojim hroničnim delovanjem vode postepenoj progresiji koronarne bolesti, Drugi epizodnim javljanjem u periodu od dva meseca do dve godine dovode do pojave koronarne bolesti, a od posebnog su značaja oni koji akutno, unutar jednog časa od njihove pojave, dovode do akutnog koronarnog sindroma /5/.

Hronična izloženost psihosocijalnim faktorima dovodi povećanom simatičkom stimulacijom do povećanja vrednosti arterijskog krvnog pritiska, povećanja nivoa lipida i indirektnog učešća u razvoju koronarne bolesti.

Za psihološke faktore epizodnog karaktera karakteristično je da svojim nekontrolisanim ponavljanjem rezultuju stanjem iscrpljenosti, koje karakteriše gubitak energije, povećanje iritiranosti i demoralizacija. U osnovi pojave koronarne bolesti kod ovih pacijenata pored simpatičko-parasimpatičkog disbalansa ulogu ima povećana agregacija trombocita i inflamacija. U skladu sa navedenim mehanizmima, učestalost javljanja akutnog infarkta srca kod osoba sa znacima vitalne iscrpljenosti je dva puta veća u odnosu na populaciju zdravih /5/. Ispoljavanje koronarne bolesti kod ove grupe pacijenata je najčešća u prvoj godini od početka delovanja nepovoljnih psiholoških faktora i smanjuje se kasnije uprkos nesmanjenoj izloženosti ponavljanim nepovoljnim stimulusima. Kao model za utvrđivanje uticaja iscrpljenosti uslovljene ponavljanim dejstvom psiholoških činilaca na razvoj koronarne bolesti iskorišćeni su bolesnici kod kojih je učinjena perkutana transluminalna angioplastika. Nađeno je da je kod pacijenata sa iscrpljenošću postojao dva puta veći rizik od ponovnog koronarnog događaja /6/.

U žiži interesovanja kardiologa je akutni stres i njime uzrokovana miokardna ishemija. Stres se može definisati kao nemogućnost prilagođavanja na novonastalu situaciju što dovodi do prekomernog „opterećenja” organizma. U akutnom stresu dolazi do povećanja vrednosti arterijskog krvnog pritiska, ubrzanja srčanog rada, ubrzanja respiracija, povećanja nivoa hormona stresa i nivoa homocisteina /7/.

Uloga akutnog stresa u nastanku koronarne bolesti je uglavnom ispitivana kod osoba sa dokazanom koronarnom bolešću. Tako, mentalnim stresom (mental-stres test) ishemija biva indukovana kod 30 do 60% obolelih od koronarne bolesti. Ona nastaje prvenstveno zbog povećanje aktivnosti simpatičkog sistema sa ubrzanjem srčanog rada, povećanjem vrednosti arterijskog krvnog pritiska i manifestnim povećanjem potrebe za kiseonikom. Tome se pridružuje posledična endotelna disfunkcija sa povećanom trombocitnom aktivnošću a u naprasnom umiranju značajno mesto imaju maligni poremećaji ritma. Značaj akutnog psihološkog stresa i njegove konsekvence je dokazan u laboratorijskim uslovima detekcijom EKG promena, ispadima u segmentnoj kinetici otkrivenim ehokardiografski ili radionukleidnom ventrikulografijom ali i samom selektivnom koronarografijom /6/.

Takođe, u većini slučajeva, efikasnost naučene adaptacije na akutni stres je dokazana u sklopu sekundarne prevencije koronarne bolesti. Praćenjem bolesnika u okviru The Ischaemic Hert Disease Life Stress Monitoring Program pokazano je da kontrola stresa ima značajno mesto u smanjenju srčanog mortaliteta i prevenciji nefatalnih akutnih koronarnih događaja /8, 9/.

Veština i pravovremena primena kontrole stresa smanjuje učestalost aritmija, grudnog bola u značajnijoj meri od primene propranolola /10/. U grupi pacijenata kod kojih je načinjena kardiohirurška revaskularizacija miokarda dokazano je da vežbe kontrole stresa dovode do smanjene reaktivnosti koja se ogleda u povećanju visine arterijskog krvnog pritiska a rezultuju i smanjenjem nivoa triglicerida /11/.

Duseldorp i saradnici su analizom 37 studija ukazali da program kontrole stresa kroz psihoterapeutske i potporne intervencije relaksacionog treninga rezultuju smanjenjem kardiovaskularnog

mortaliteta za 34% i smanjenjem ponovnog infarkta za 29% kao i da dovode do regulacije vrednosti arterijskog pritiska, nivoa holesterola, redukcije težine, prekida pušenja /12/.

Patel i saradnici su ukazali na značaj kontrole stresa i u primarnoj prevenciji koronarne bolesti. Oni su u svom radu dokazali da vežbe disanja i meditacije u okviru primarne prevencije kod osoba sa najmanje dva faktora rizika redukcijom visine arterijskog krvnog pritiska učestvuju u smanjenju ukupnih kardiovaskularnih događaja /13/.

Jasno definisana veza psihosocijalnih faktora i koronarne bolesti u svetlu različitih mehanizama delovanja biće dopunjena prikazom osnovnih karakteristika faktora koji su izdvojeni po svojoj zastupljenosti kod osoba obolelih od koronarne bolesti.

Psihosocijalni faktori i njihova povezanost sa koronarnom bolešću

Na osnovu afirmativnih rezultata o značaju pojedinih faktora, sagledanih sa različitih aspekata, izdvojena su četiri osnovna i to: hostilnost u sklopu psihološkog tipa ličnosti A, patopsihološka stanja u formi depresije ili anksioznosti, socijalna izolacija i potpora i profesionalni status /14/.

Psihosocijalni faktori direktno učestvuju u nastanku i razvoju koronarne bolesti i indirektno utiču na druge promenljive faktore u negativnom smislu /14-16/. Oni delom određuju prognozu postojeće koronarne bolesti.

Tip ličnosti A

Kao što je navedeno, kasnih pedesetih godina prošlog veka Fridman i Rosenman su identifikovali tip A ponašanja kao sindrom koji karakterišu takmičarski duh, neprijateljsko raspoloženje, prenaplašena radna aktivnost /1/. Veliko interesovanje za ovaj tip ličnosti, kao mogući faktor rizika u nastanku koronarne bolesti, ispoljilo se nakon objavljenih rezultata Western Collaborative Group Study, kojom je nađeno da kod ovog tipa ličnosti postoji dva puta veći rizik od pojave koronarne bolesti a pet puta veći rizik od reinfarkta srca /17/. Doprinos u razmišljanju o povezanosti ovog šablona ponašanja i koronarne bolesti dala je Framinghamska studija u kojoj je taj tip ličnosti izdvojen kao nezavistan faktor rizika u nastanku koronarne bolesti /18/. Studijama koje su usledile isključena je uzročna povezanost tipa A ličnosti i koronarne bolesti. Nekonzistentnost u dobijenim rezultatima je objašnjena stavom da tip A ličnosti predstavlja klinički sindrom. Drugo objašnjenje se temeljilo na tvrdnji da je tip A ličnosti u značajnoj meri povezan sa drugim aterogenim faktorima kao što su pušenje, neadekvatna ishrana, alkoholizam, gojaznost kao i socijalna izolovanost. Neadekvatna stratifikacija pacijenata na osnovu pridruženosti, odnosno odsustva pomenutih faktora u ispitivanih pacijenata je navedena kao razlog različitih rezultata o značaju ovog faktora. Najuverljivije objašnjenje o tome da tip A ličnosti nema značaja u nastanku koronarne bolesti zasniva na tvrdnji da nisu sve komponente ponašanja u tipu A ličnosti odgovorne za nastanak koronarne bolesti već da neprijateljsko raspoloženje povećava rizik od srčane smrti, akutnog infarkta srca, angine pectoris restenoze nakon interventne kardiološke procedure – perkutane transluminalne angioplastike /19-22/.

Kod ovih tzv. neprijateljski raspoloženih – hostilnih osoba nađeno je da postoji povećana simpatička aktivnost i poremećaj lipidnog statusa. Povećanom aktivnošću simpatikusa objašnjava se nalaz bržeg srčanog rada i većih vrednosti arterijskog krvnog pritiska kod izlaganja psihološkim stimulusima. Srednje 24 časovne vrednosti arterijskog krvnog pritiska, kod ovih osoba, veće su nego kod drugih a zbog većih vrednosti tokom dnevne aktivnosti /23/. Vagalna modulacija srčanog rada je, kod njih, redukovana. Za ove osobe karakteristična je hiperkortizolemija a postoje pokazatelji da kod njih postoji i povećana trombocitna aktivnost /24,25/.

Prvo oduševljenje da je nađena povezanost i objašnjenje povezanosti između neprijateljskog ponašanja i koronarne bolesti je opalo kada su se pojavile studije u kojima je i ta povezanost osporena. Uprkos činjenici da se radilo o manjim epidemiološkim studijama, otvoren je novi problem a kao

delimično rešenje ponuđen je odgovor da je ljutnja u sklopu neprijateljskog raspoloženja odgovorna za pojavu koronarne bolesti i da stepen ljutnje korelira sa učestalošću koronarnih događaja.

Depresija i anksioznost

Depresija i anksioznost predstavljaju dobro definisane psihijatrijske bolesti. Brojnim studijama dokazana je značajna povezanost između ove dve bolesti i koronarne bolesti. /14,15,26,27/.

Depresija se viđa kod obolelih od koronarne bolesti sa učestalošću od 16 do 22% što je začajno više nego u opštoj populaciji u kojoj se nalazi sa incidencom od 5% /4/. U tako visokoj povezanosti ukazano je i na kauzalnu vezu između depresije i akutnog infarkta srca, srčane insuficijencije i ukupnog kardiovaskularnog mortaliteta /28,29/. Utvrđeno je da depresija povećava rizik od koronarne bolesti čak dva puta /30/.

Biološka povezanost ove dve bolesti je višestruko dokazana a temelji se na hematološkim, imunološkim i vaskularnim promenama registrovanim kod obolelih od depresije i koronarne bolesti. Nađeno je da kod obolelih od depresije postoje poremećaji funkcije trombocita, koagulacije krvi, imune funkcije, kao i poremećaj ose hipotalamas-hipofiza- nadbubreg, autonomni disbalans, izmenjen metabolizam folat-homocistein kao i endotelna disfunkcija koja ima dominantnu ulogu u procesu ateroskleroze /31/.

Sa prvim dokazima o udruženosti ateroskleroze i inflamatornog procesa javilo se interesovanje da se utvrdi moguća povezanost imflamacije u sklopu depresije i koronarne bolesti. Kod obolelih od depresije nađeno je povećanje nivoa CRP i povećanje nivoa proinflamatornih citokina kao što su interleukin 6, interleukin 1 beta, faktor tumorske nekroze kao i antagonist receptora interleukina 1. Povećanje nivoa proinflamatornih citokina odgovorno je za pojavu simptoma depresije, anoreksije, gubitka težine i poremećaja sna /32/. Sa druge strane, dokazana je njihova uloga u procesu ateroskleroze. Istovremeno, povećane koncentracije intracelularnog adhezivnog molekula, selektina E i monocitnog hemotaktičkog proteina koje su nađene kod osoba sa depresijom mogu imati ulogu u celularnoj infiltraciji uključenoj u proces ateroskleroze.

Kod obolelih od depresije nalaze se i hematološke abnormalnosti koje vode protrombotskom stanju. Postoji značajnije povećanje broja leukocita, fibrinogena i faktora VIIc kod depresivnih u odnosu na zdrave osobe. Takođe, koncentracije faktora IV i beta tromboglobulina su povećane. Pomenuto povećanje interleukina 6 je u pozitivnoj korelaciji sa brojem leukocita, neutrofila i T limfocita. Osnovu protrombotskog stanja predstavlja povećana aktivacija trombocita koja je veća u depresivnih osoba sa koronarnom bolešću nego kod osoba bez depresije a sa koronarnom bolešću /33/. Za osobe obolele od depresije i koronarne bolesti karakteristično je povećanje aktivacije glikoproteina IIb/IIIa receptora. Kod obolelih od depresije bez koronarne bolesti postoji signifikantno povećanje 5 hidroksitriptamina koji posreduje u povećanju trombocitne aktivnosti .

Postoje pretpostavke da je depresija uključena u pojavu endotelne disfunkcije /34/. Ne treba smetnuti sa uma da je endotelna funkcija značajno promenjena kod pušača i onih sa smanjenom fizičkom aktivnošću a da se ove loše navike ponašanja često nalaze kod depresivnih osoba.

Iz navedenog se može pretpostaviti da su subklinička forma endotelne disfunkcije, poremećaji hematološke imune i neuroendokrine funkcije karakteristični za depresiju inicijalni pokretači ateroskleroze. Tome doprinos daje i nizak socioekonomski status, stres na poslu i socijalna izolacija koji su karakteristični za osobe obolele od depresije/30/.

Sa druge strane, koronarna bolest može biti uzrok pojave depresije ili anksioznosti Tako, prvi simptomi grudnog bola i dispneje mogu dovesti do pojave ili pogoršanja postojeće depresije. Nezavisno od toga da li je postojala pre ili se javila po pojavi koronarne bolesti, povezana je sa lošim ishodom kod pacijenata sa postojećom koronarnom bolešću /35/. Posebno su ugroženi pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom /36,37/. Za pacijente koji se upućuju na hiruršku revaskularizaciju karakteristična je pojava tranzitorne reaktivne depresije zbog novonastale situacije. I u toj grupi pacijenata je vrlo važno otkriti prve simptome depresije ali neposredni postoperativni skrining bolesnika daje lažno veću učestalost depresije

pa je zaključeno da je optimalno utvrđivanje postojanja depresije mesec dana od intervencije /38/. Na povećanje kardiovaskularnog mortaliteta kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, onih upućenih na interventne kardiološke procedure ili hiruršku revaskularizaciju miokarda utiče težina i trajanje depresije /38/. Zato je vrlo važno blagovremeno otkrivanje i lečenje depresije.

Anksioznost

Dokazi o povezanosti anksioznosti i koronarne bolesti zasnivaju se na nalazu povećane stope mortaliteta od koronarne bolesti kod bolesnika sa anksioznim oboljenjima. Rezultati tri velike studije, u koje je bilo uključeno oko 34000 muškaraca, ukazali su na značajnu povezanost anksioznosti i srčane smrti /39-41/. Ograničenje ova tri istraživanja predstavlja to što su u njih bili uključeni samo muškarci a ne žene iako se zna da je anksioznost češća kod žena. Nezavisno od toga, pokazano je da je anksioznost nije bila udružena sa pojavom akutnog infarkta srca već sa naprasnim umiranjem i da je učestalost srčane smrti u funkciji težine psihijatrijske bolesti. Povezanost anksioznosti i naprasne smrti ali ne i infarkta miokarda navodi na pretpostavku da su maligni poremećaji ritma mogući mehanizam srčane smrti. Potvrda ove hipoteze leži u činjenici da kod anksioznih osoba postoji redukovana varijacija srčane frekvence a u tu promenu je uključena povećana simpatička aktivnost i smanjena vagalna kontrola srčane funkcije. Ukazano je i na redukovanu baroreceptorsku kontrolu srca kao mogući uzrok pojave aritmija.

Kao i ostali psihosocijalni faktori i anksioznost ima prognostičku ulogu kod obolelih od koronarne bolesti. Moser sa saradnicima je zaključio da anksioznost u ranom postinfarktnom periodu povećava učestalost komplikacija i smrti za 4,9 puta /42/. Mehanizam nastanka postinfarktne komplikacije leži u poremećenoj autonomnoj regulaciji ali i činjenici da je anksioznost udružena sa životnim navikama koje utiču na razvoj ateroskleroze.

Socijalna izolacija i nedostatak socijalne sigurnosti i profesionalno okruženje

Dokaz da socijalna potpora predstavlja preduslov psihičkog zdravlja bio je putokaz u ispitivanju njene uloge u nastanku koronarne bolesti. Inicijalno, ispitivanja su bila usmerena na procenu da li odsustvo socijalne potpore kvantifikovane kroz bračni status, broj prijatelja i rad u grupi ima uticaja na nastanak i razvoj koronarne bolesti. Ovi parametri su definisani kao „socijalne veze”. Usledila je evaluacija značaja pojedinih pokazatelja socijalne povezanosti a jedinstveni zaključak je bio da nedostatak emocionalne potpore povećava rizik od koronarne bolesti /43/. Istaknut je i značaj socijalnih faktora u prognozi koronarne bolesti. Utvrđeno je da nedostatak socijalne potpore povećava rizik od ponovnog koronarnog događaja tri puta /15/. Na animalnom modelu je utvrđeno da izolovanost iz grupe dovodi do povećanja stepena ateroskleroze čak deset puta /15/.

Socijalna izolacija dovodi do povećanja nivoa kortizola i reverzibilnog povećanja brzine srčanog rada /44/. Nađena je i inverzna korelacija između kvaliteta socijalne veze i nivoa epinefrina u urinu /15/.

Ispoljavanje ljutnje je povezano sa socijalnom izolacijom a ona se smatra bitnim doprinosom u povećanju rizika od koronarne bolesti. Izostanak socijalne povezanosti je često udružen sa lošim životnim navikama – alkoholizmom, nepravilnim načinom ishrane sa mogućom gojaznošću i pušenjem.

Društvena modernizacija je oglašena, takođe, faktorom rizika u nastanku koronarne bolesti. To je dokazano na primeru Japanaca koji su se naselili u Kaliforniji i koji su život prilagodili novonastalim uslovima i kod kojih je učestalost vaskularne bolesti porasla tri puta u odnosu na one koji su se zadržali svoj tradicionalni način života i koji su imali istovetno nisku stopu morbiditeta onoj u Japanu /15/. U kohezivnim, homogenim zajednicama bez migracionih potresa učestalost koronarne bolesti je manja.

Socijalna izolovanost u profesionalnom okruženju predstavlja doprinos u ispoljavanju tzv. psihosocijalnih faktora epizodnog karaktera. Međutim, osnovu profesionalnog rizika od pojave ili pogoršanja koronarne bolesti predstavlja „radno naprezanje” koje je posledica disproporcije između profesionalnih zahteva i mogućnosti da se na njih odgovori /14/. U uslovima hronične nemogućnosti da se

odgovori na postavljene zadatke, nakon šest godina, rizik od pojave koronarne bolesti se povećava četiri puta /15/.

Primeru radi, kod profesionalnih vojnika najčešći netraumatski uzrok morbiditeta i mortaliteta je upravo koronarna bolest a kao mogući razlog se pominje etička disproporcija između obaveze izvršavanja zadataka i sposobnosti izvršavanja /45/.

Nizak socioekonomski status povećava rizik od nastanka koronarne bolesti i utiče na prognozu obolelih od koronarne bolesti zato što je udružen sa povećanjem učestalosti visoko-rizičnog ponašanja odgovornog za nastanak koronarne bolesti.

Značajan faktor rizika predstavlja i gubitak socioekonomske sigurnosti zbog prekida radnog odnosa.

Definisanjem psihosocijalnih faktora rizika i mehanizama njihovog delovanja potvrđena je pretpostavka koja datira od pre dva veka da negativna osećanja imaju ulogu u nastanku koronarne bolesti. Sa spoznajom mehanizama delovanja jasno je da i jake pozitivne emocije mogu dovesti do akutnog koronarnog sindroma. Uprkos naizgled jasno sagledanom problemu sa različitim aspektata, bitan doprinos predstavljaju najavljena istraživanja o mehanizmima i posledicama udruženog delovanja više faktora. To će dovesti do njihovog jednostavnijeg prevazilaženja zasnovanog na timskom radu kardiologa, psihijataru, psihologa i socijalnih radnika.

Literatura:

1. Friedman M, Rosenman RH. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings: blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *JAMA*. 1959;169:1286–1296.
2. Booth-Kewley S, Friedman HS. Psychological predictors of heart disease: a quantitative review. *Psychol Bull* 1987;101:343–362.
3. Orth-Gomer K, Johnson JV. Social network interaction and mortality. *J Chron Dis* 1987;40:949–957.
4. Krantz DS, Manuck SB. Acute physiological reactivity and risk of cardiovascular disease: a review and methodologic critique. *Psychol Bull* 1984;96:435–464.
5. Kop WJ. Chronic and Acute Psychological Risk Factors for Clinical Manifestations of Coronary Artery Disease. *Psychosomatic Medicine* 1999;61:476–487.
6. Kop WJ, Appels AP, Mendes de Leon CF, de Swart HB, Bar FW. Vital exhaustion predicts new cardiac events after successful coronary angioplasty. *Psychosom Med* 1994;56:281–7.
7. Cannon WB. *The wisdom of the body*. New York: Norton, 1939.
8. Suarez EC, Williams RB. Situational determinants of cardiovascular and emotional reactivity in high and low hostile men. *Psychosom Med* 1989;51:404–418.
9. van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ, Staal HA, et al. Physical training and relaxation therapy in cardiac rehabilitation assessed through a composite criterion for training outcome. *Am Heart J* 1989;118:545–552.
10. Gatchel RJ, Gaffney FA, Smith JE. Comparative efficacy of behavioral stress management versus propranolol in reducing psychophysiological reactivity in post-myocardial infarction patients. *J Behav Med* 1986;9:503–513.
11. Turner L, Linden W, van der Wal R, et al. Stress management for patients with heart disease: a pilot study. *Heart Lung* 1995;24:145–153.
12. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, et al. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18:506–519.
13. Patel C, Marmot MG, Terry D, et al. Trial of relaxation in reducing coronary risk: four year follow up. *BMJ* 1985;290:1103–1106.
14. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: Psychosocial factors studies in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort *BMJ* 1999;318:1460-1467.
15. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation*. 1999;99:2192-2217.
16. Shapiro PA. Psychiatric aspects of cardiovascular disease. *Psychiatr Clin North Am*. 1996 Sep;19(3):613-29.
17. Rosenman RH, Brand RJ, Sholtz RI, Friedman M. Multivariate prediction of coronary heart disease during 8.5 year followup in We stern Collaborative Group Study. *Am J Cardiol* 1976;37:903-19.

18. Haynes SG, Feinleib M, Kannel WB. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham study: 3. Eight year incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1980;111:3758.
19. Matthews, K. A., Glass, D. C., Rosenman, R. H., Bortner, R. W. Competitive drive, pattern A, and coronary heart disease: A further analysis of some data from the Western Collaborative Group Study. *Journal of Chronic Disease* 1977; 30: 489-498.
20. Shekelle RB, Gale M, Ostfeld AM, Paul O. Hostility, risk of coronary heart disease, and mortality. *Psychosom Med.* 1983;45:109 –114.
21. Barefoot J, Dahlstrom WG, Williams RB. Hostility, CHD incidence, and total mortality: a 25-year follow-up study of 255 physicians. *PsychosomMed.* 1983;45:59–63.
22. Mittleman, M. A., Maclure, M., Sherwood, J. B., Mulry, R. P., Tofler, G. H., Jacobs, S. C., et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *Circulation* 1995; 92(7): 1720-24.
23. Suarez EC, Blumenthal JA. Ambulatory blood pressure responses during daily life in high and low hostile patients with a recent myocardial infarction. *J Cardiopulm Rehabil.* 1991;11:169 –175.
24. Pope ML, Smith TW. Cortisol excretion in high and low cynically hostile men. *Psychosom Med.* 1991;53:386 –392.
25. Markovitz JH. Hostility is associated with increased platelet activation in coronary heart disease. *Psychosom Med.* 1998;60:586 –591.
26. Carlos Poston WS, Haddock K, Conard M, Jones P, Spertus J. Assessing Depression in the Cardiac Patient When Is the Appropriate Time to Assess Depression in the Patient Undergoing Coronary Revascularization? *Behavior Modification* 2003; Vol. 27 No. 1, 26-36.
27. Lespérance F, Frasere-Smith N. Depression and coronary artery disease: time to move from observation to trials *JAMC* 2003; 168 (5):570-1.
28. Roose, S. P., Glassman, A. H., Seidman, S. N. Relationship between depression and other medical illnesses. *Journal of the American Medical Association* 2001: 286; 1687-1690.
29. Lawson R. Wulsin, MD and Bonita M. Singal, MD Do Depressive Symptoms Increase the Risk for the Onset of Coronary Disease? A Systematic Quantitative Review *Psychosomatic Medicine* 2003; 65:201-210.
30. Sesso, H. D., Kawachi, I., Vokonas, P. S., Sparrow, D. Depression and the risk of coronary heart disease in the normative aging study. *American Journal of Cardiology* 1998; 82: 851-59.
31. Strike PC, Steptoe A. Depression, stress, and the heart. *Heart* 2002;88:441–443.
32. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, et al. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 1997;9:853–8.
33. Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, et al. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002;89:419–24.
34. Broadley AJM, Korszun A, Jones CJH, et al. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart* 2002;88:521–4.
35. Penninx, B.W.J.H., Beekman, A. T. F., Honig, A., Deeg, D. J. H., Schoevers, R. A., van Eijk, J. T. M., et al. . Depression and cardiac mortality. Results from a community-based longitudinal study. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58: 221-227.
36. Frasere-Smith, N., Lesperance, F., Talajic, M. . Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 91: 999-1005.
37. Frasere-Smith, N., Lesperance, F., Gravel, G., Masson, A., Juneau, M., Talajic, M., et al. Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction. *Journal of Psychosomatic Research* 2000; 48: 471-478.
38. Stansfeld S, Fuhrer R. Depression and coronary heart disease. In: Stansfeld S, Marmot M, eds. *Stress and the heart*. London: BMJ Books, 2002:101–23.
39. Haines AP, Imeson JD, Meade TW. Phobic anxiety and ischemic heart disease. *BMJ.* 1987;295:297–299.
40. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Stampfer MJ, Willert WC. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation.* 1994;89:1992–1997.
41. Kawachi 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.
42. Moser, D. K., Dracup, K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? *Psychosomatic Medicine* 1996, 58, 395-401

43. Blazer DG. Social support and mortality in an elderly community population. *Am J Epidemiol.* 1982;115:684–694.
44. Gerin W, Pieper C, Levy R, Pickering TG. Social support in social interaction: a moderator of cardiovascular reactivity. *Psychosom Med.* 1992;54:324–336.
45. Grenier JL, Swenson JR, Fitz Gibbon GM, Leach AJ. Psychosocial aspects of coronary artery disease related to military patients. *Can J Psychiatry.* 1997 Mar;42(2):176-84.
46. Schwartz AR, Gerin W, Davidson KW, Pickering TG, Brosschot JF, Thayer JF, Christenfeld N, Linden W. Toward a Causal Model of Cardiovascular Responses to Stress and the Development of Cardiovascular Disease *Psychosomatic Medicine* 2003;65:22-35.