

**Белялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2017;8:104–109.**

**РЕЗЮМЕ**

В аналитической работе обобщены результаты последних исследований связи депрессии, тревоги и стресса с ишемической болезнью сердца. Показано, что психические расстройства ассоциируются с возрастанием риска ишемической болезни сердца и могут ухудшить течение коронарного заболевания. Антидепрессанты и психотерапевтическое лечение улучшают контроль психических расстройств, качество жизни и в ряде случаев оказывают положительное влияние на течение коронарной болезни.

*Ключевые слова:* депрессия, тревога, стресс, ишемическая болезнь сердца.

Прогнозы свидетельствуют, что в связи с постарением населения вклад ишемической болезни сердца (ИБС) в заболеваемость и смертность населения будет только возрастать. Поэтому изучение факторов, влияющих на возникновение и течение заболевания, важно для медицинской науки и практики. В настоящем обзоре рассмотрены психосоматические отношения между тревогой, депрессией, стрессом и ИБС, включая психотропную терапию.

По сравнению с предыдущим обзором, опубликованным 15 лет назад, представлены новые исследования, которые позволяют существенно уточнить ряд позиций [1]. Также учтены рекомендации по психическим расстройствам у пациентов с соматическими заболеваниями, разработанные авторитетными профессиональными сообществами.

**ДЕПРЕССИЯ**

По данным крупнейших европейских и американских эпидемиологических исследований депрессивное расстройство в течение года регистрировали у 6.7–6.9% населения [2, 3]. Среди пациентов врачей общей практики депрессивное расстройство выявляли чаще — в 8.4–11.2%, а дистимию — в 5% [4, 5, 6].

ИБС ассоциировалась с повышением частоты психических расстройств, по сравнению с отсутствием коронарной болезни (35 vs 26%), в том числе

депрессивных и тревожно-депрессивных (16 vs 14%) в исследовании ELSA-Brasil [7]. Среди выживших после инфаркта миокарда критерии депрессивного расстройства определили у 20%, а симптомы депрессии по шкалам BDI и HADS-D у 16–31% [8].

В большинстве работ для скрининга депрессивных расстройств использовались стандартизированные опросники из которых более популярны PHQ-9 ( $\geq 10$ ), BDI-II ( $\geq 14$  или  $\geq 16$ ), and HADS-D ( $\geq 4-5$ ) с минимальной чувствительностью и специфичностью 0.54 и 0.90, 0.88 и 0.74, 0.77 и 0.69 соответственно [9]. В то же время, целесообразность скрининга депрессии у всех пациентов с ИБС надежно не доказана [10].

Хорошо изучены связи депрессии и риска последующего развития инфаркта миокарда, стенокардии и сердечно-сосудистой смерти. Мета-анализы проспективных когортных исследований показали, что у пациентов без коронарного заболевания депрессия повышает частоту появления ИБС в 1.3–1.5 раза, независимо от соматических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12]. Риск ИБС был тем выше, чем более выражены симптомы депрессии в исследовании Whitehall II [13]. Четырехлетнее тайваньское исследование, включавшее более 1 млн пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами, показало, что риск развития ИБС значительно снижался при увеличении возраста, а после 65 лет риск не возрастал [14].

Установлено негативное влияние коморбидной депрессии на течение ИБС. По данным мета-анализа проспективных когортных исследований депрессия в стационаре или после выписки увеличила смертность пациентов в 1.8–2.1 раза [15]. У пациентов в возрасте до 40 лет с депрессией и суицидальными попытками при наблюдении в течение 15 лет риск ранней смерти от ИБС был выше в 3.7 и 7.1 раза соответственно в исследовании NHANES III [16].

У пациентов с ИБС при сопутствующей депрессии число госпитализаций было выше в 1.2–1.7 раза [17]. Стенокардия во время ишемии

миокарда, вызванной стресс-тестом, регистрировалась в 3 раза чаще в случаях коморбидной депрессии [18].

Хотя смертность и сердечно-сосудистая заболеваемость являются важными критериями неблагоприятного влияния депрессии на течение ИБС, для пациентов очень важно хорошее качество жизни, включая способность получать удовольствие от жизни, интерес к окружающим событиям, физическую активность. Психическое расстройство может снизить качество жизни в большей степени, чем коронарное заболевание. Например, после коронарного шунтирования функциональные возможности пациентов с депрессией были существенно ниже, чем без депрессии [19].

Депрессия может реализовать свое влияние на заболеваемость и смертность через поведенческие и физиологические механизмы. Последние включают повышение симпатической активности, эндотелиальную дисфункцию, воспаление, усиление агрегации тромбоцитов, прогрессирование атеросклероза.

Выявлено отрицательное влияние депрессии на факторы, влияющие на риски сердечно-сосудистых заболеваний, — снижена физическая активность, потребление овощей и фруктов, повышена частота курения [20, 21]. При стойкой депрессии частота отказа от курения снижается на 77%, прием кардиотропных медикаментов — на 50%, выполнения физических нагрузок — на 43%, посещение реабилитационных мероприятий — на 50% [22, 23]. Депрессия, но не тревога, препятствовали достижению целевых уровней холестерина, артериального давления и отказу от курения в исследовании EUROASPIRE [24].

В исследовании REGARDS повышенный риск инфаркта миокарда и смерти был связан с влиянием депрессии на поведенческие факторы (курение, физическая активность) [25]. В то же время, программы реабилитации коронарных пациентов, включающие физические нагрузки, уменьшают смертность и симптомы депрессии [26, 27].

Лечение ИБС направлено, в первую очередь, на предупреждение сердечных катастроф, а невыполнение врачебных рекомендаций приводит к повышению частоты сердечных событий и затрат [28, 29]. Известный парадокс «риск-лечение» проявляется снижением приверженности к медикаментозному лечению у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий и в многих случаях объясняется наличием депрессии [30].

При недостаточной эффективности антиангинального лечения и выраженном атеросклерозе эпикардальных коронарных артерий широко используются методы реваскуляризации — стентирование и коронарное шунтирование. Состояние психики также может влиять на результаты хирургического лечения. Мета-анализ исследований выявил повышение отдаленной смертности после коронарного шунтирования в случаях предоперационной депрессии [31].

Выбор программы лечения также определяется риском заболевания — у пациентов высокого риска показана реваскуляризация, интенсивная медикаментозная терапия. В хорошо валидизированную шкалу CALIBER прогноза стабильной ИБС, наряду с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (холестерин, курение, диабет, гипертензия) включены тревога и депрессия.

Антидепрессанты эффективно контролируют депрессию у пациентов с ИБС, однако недостаточно данных о позитивном влиянии препаратов на риск коронарных событий [32, 33]. Возможно такие результаты обусловлены отсутствием учета приверженности к психотропному лечению. В большом когортном исследовании у пациентов с ИБС и хорошей приверженностью к антидепрессантам общая смертность была ниже на 14% [34].

У пациентов с ИБС во многих исследованиях (SADHART, ENRICHED, UBEAT, CREATE, DECARD; K-DEPACS/EsDEPACS, MIND-IT) показана безопасность ряда селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (сертралин, циталопрам, эсциталопрам) и миртазапина. Мета-анализ исследований также подтвердил безопасность селективных ингибиторов

обратного захвата серотонина у пациентов после инфаркта миокарда и даже показал снижение частоты регоспитализаций [35].

В рандомизированном исследовании REMIT у пациентов со стабильной ИБС прием эсциталопрама [стартовая доза 5 мг с титрованием до 20 мг в течение 3 нед] почти в два раза снизил частоту стресс-индуцированной ишемии миокарда, в то же время не повлиял на ишемию миокарда, индуцированную физической нагрузкой [36].

Широко используемые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина обладают свойствами дезагрегантов и способны повлиять на риски тромбозов и кровотечений, особенно при сочетании с другими противотромботическими средствами. Следует также учитывать, что ингибиторы протонной помпы (особенно омепразол, эзомепразол), часто назначаемые вместе с противотромботическими препаратами, повышают экспозицию селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (особенно эсциталопрама) [37].

При наличии ИБС могут быть опасны трициклические антидепрессанты, которые обладают холинолитическим эффектом, замедляют движение электрических импульсов на дистальных участках проводящей системы сердца и увеличивают интервал QTc. Например, в шотландском исследовании на фоне приема трициклических антидепрессантов было выявлено повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, исходно отсутствовавших, на 35% в период наблюдения от 4 до 12 лет [38]. Неблагоприятный прогноз при использовании трициклических антидепрессантов не был связан с тяжестью психического расстройства. Трициклические антидепрессанты повысили риск внезапной сердечной смерти у пациентов с острой ишемией миокарда [39].

Важно учитывать, что для антидепрессанты, как препараты других классов, обладают эффектом плацебо, величина которого превышает собственно психотропный эффект [40]. При нетяжелой депрессии вклад собственно антидепрессивного действия препаратов оказался минимальным, относительно плацебо [41].

Необходимо учитывать также, что многие антидепрессанты, особенно amitriptilin, mirtazapin и paroksetin, вызывают повышение массы тела [42].

Психологическая терапия, включая программы контроля стресса, у пациентов с ИБС уменьшили депрессию и тревогу, но оценки влияния на смертность и частоту реваскуляризации оказались противоречивыми по данным ряда мета-анализов [43, 44, 45]. Тем не менее, в поздних исследованиях (SUPRIM; SWITCHD; ENHANCED) программы контроля стресса и когнитивно-поведенческая терапия улучшили прогноз ИБС.

Положительный эффект психотерапевтических программ может быть связан не только с влиянием на эмоциональное состояние, но и на поведенческие факторы (приверженность к медикаментозному лечению, диета, курение, физические нагрузки).

## ТРЕВОГА

Среди населения Европы и США тревожные расстройства встречаются значительно чаще депрессивных — в 14–18.1% [2, 3].

В исследовании ELSA-Brasil у пациентов со стабильной стенокардией генерализованная тревога, тревожно-депрессивное расстройство, но не фобии и паническое расстройство, регистрировались чаще, чем у пациентов без стенокардии [7].

Для скрининга тревожных расстройств можно использовать психометрические шкалы, имеющие различную точность. Например, шкала HADS-A показала лучшие специфичность и положительный прогноз, по сравнению со шкалами Spielberger [46]. При этом достаточно высокая частота ложноположительных результатов требует проведения клинического опроса, которые также позволяет определить вид тревожного расстройства.

По данным мета-анализов исследований тревога ассоциировалась с повышением риска ИБС на 26–41%, а сердечно-сосудистых заболеваний на 52% при длительном наблюдении [47, 48, 49]. В большом тайваньском

когортном исследовании продемонстрировано значительное повышение риска ИБС у молодых, но не у пожилых пациентов с тревожным расстройством [14].

Мета-анализ исследований после корректировки других факторов риска не установил негативного влияния тревоги на смертность у пациентов с ИБС [50]. Возможно, что влияние симптомов тревоги и тревожных расстройств может отличаться в подгруппах пациентов с различными формами коронарного заболевания. Например, в 5-летнем исследовании тревога у пациентов с ИБС ассоциировалась со уменьшением смертности на 30%, в то время как у пациентов после инфаркта миокарда существенного влияния тревоги не определялось, и только в случаях сниженной фракции выброса левого желудочка смертность повышалась на 32% [51].

Тревога может увеличить риск инфаркта миокарда и других острых сердечных событий у пациентов со стабильной ИБС [52, 53, 54].

Генерализованное тревожное расстройство ассоциировалось с повышением на 74–109% числа сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС [55, 56].

В ряде случаев тревога может оказать и позитивное влияние через частое обращение к врачам и обследования, повышение приверженности к приему препаратов. Так у пациентов после коронарного стентирования с тревогой в течение 5 лет смертность и частота сердечно-сосудистых событий были значительно ниже, чем у пациентов без тревоги [57].

Важным представляется оценка влияния эмоциональных нарушений на выраженность ангинозных болей. Было показано, что в группе больных со стабильной ИБС и высоким уровнем тревоги пациенты оценивали выше интенсивность боли при ангинозных приступах [58].

Качество жизни пациентов, обусловленное нестабильной стенокардией, в большей степени было связано с тревогой и депрессией, нежели с соматическими факторами [59].

Полагают, что симпатическая гиперактивность, повышающая потребность миокарда в кислороде, увеличение активности тромбоцитов,

усиление воспаления, ассоциированные с тревогой, могут оказать негативное влияние на течение ИБС.

## СТРЕСС

В мета-анализе европейских когортных исследований напряжение на работе увеличило риск ИБС на 23%, в то же время влияние хронического стресса было значительно меньше традиционных факторов риска [60]. Психосоциальные стрессы увеличили риск инфаркта миокарда в 1.3–2.2 раза в многоцентровом исследовании INTERHEART [61].

Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний обнаружено после острых стрессовых событий. Например, после событий 11 сентября 2001 года в Соединенных Штатах Америки частота сердечно-сосудистых заболеваний повысилась на 53% в течение последующих 3 лет [62]. В период футбольной игры сборной команды Германии на чемпионате мира, проигравшей матч, у болельщиков риск неотложных сердечных событий повысился в 2.7 раза, инфаркта миокарда — в 2.5 раза, выраженной аритмии — в 3.1 раза [63].

Кроме того, хронический стресс увеличивал риск развития диабета, гипертензии, курения, являющихся факторами риска ИБС [64].

Посттравматическое стрессовое расстройство ассоциировалось с независимым повышением риска ИБС на 27% согласно мета-анализу D. Edmondson и соавторов [65]. Посттравматическое стрессовое расстройство у военнослужащих после участия в конфликтах в Ираке и Афганистане увеличило на 63–93% частоту появления ИБС за 8 лет наблюдения [66]. Среди пациентов с этим расстройством был выше уровень кальцификации коронарных артерий, свидетельствующий об атеросклерозе, а смертность повышалась независимо от традиционных факторов риска [67].

Стресс может оказать неблагоприятное влияние на течение ИБС. Например, смертность у пациентов с ИБС была выше в 4 раза при высоком психосоциальном стрессе, по сравнению с низким [22% vs 5%] [68].

Стресс-индуцированная ишемия миокарда у пациентов с ИБС удваивает риск сердечно-сосудистых событий или общую смертность по данным мета-анализа [69].

От одной трети до половины пациентов с ИБС имеют ишемию миокарда во время острого психоэмоционального стресс-теста, которая развивается при более низком уровне артериального давления и частоты сердечных сокращений и чаще, чем при традиционном тесте с физической нагрузкой [70]. Кроме того, выявлены отличия в возникновении и локализации ишемии миокарда [71]. Негативное влияние стресса может быть усилено другими факторами. Например, наличие депрессии повышает на 30% риск стресс-индуцированной ишемии миокарда [72].

Связь стресса и ишемии миокарда может объясняться не только увеличением активности симпатической нервной системы, рикошетной ваготонией, возрастанием потребности миокарда в кислороде, но и возрастанием агрегации тромбоцитов, атерогенных фракций липопротеинов в плазме крови, эндотелиальной дисфункцией, усилением воспаления.

Высокий уровень ежедневного стресса снижает эффект антиангинального лечения, проявляющегося в частоте ишемических эпизодов и стенокардии, времени выполнения физической нагрузки при стресс-тесте по данным исследования CASIS. Кроме того, стресс может снизить эффективность лечения депрессии у пациентов с ИБС [73].

Психологическая терапия, включая программы контроля стресса, у пациентов с ИБС помогали уменьшить депрессию и тревогу, но оценки влияния на смертность и частоту реваскуляризации оказались противоречивыми по данным двух мета-анализов [45, 74]. В более поздних исследованиях (SUPRIM, SWITCHD, ENHANCED) программы контроля стресса и когнитивно-поведенческая терапия снизили частоту сердечно-сосудистых событий в 2–3 раза.

Положительный эффект психотерапевтических программ может быть связан как с влиянием на эмоциональное состояние, так и на поведенческие

факторы (приверженность к медикаментозному лечению, диета, курение, физические нагрузки). Пациенты в группе психотерапевтического лечения в 3 раза чаще отказывались от курения. Смертность пациентов с высоким уровнем психосоциального стресса значительно снижается при регулярных физических нагрузках [75].

Таким образом, анализ современных исследований показал, что различные психические факторы — депрессия, тревога и стресс могут быть связаны с повышением риска ИБС и неблагоприятным течением коронарного заболевания. В то же время предлагаемые методы лечения психических расстройств недостаточно эффективно влияют на коронарное заболевание и требуют более активного изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белялов Ф.И. Психосоматические аспекты ишемической болезни сердца. Кардиология. 2002;8:63–68.
2. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O. et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM–IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62[6]:617–627.
3. ECNP/EBC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. European Neuropsychopharmacology. 2011;21:655–679.
4. King M., Nazareth I., Levy G. et al. Prevalence of common mental disorders in general practice attendees across Europe. Br J Psychiatry 2008;192[5]:362–367.
5. Grandes G., Montoya I., Arietaleanizbeaskoa M. et al. The burden of mental disorders in primary care. Eur Psychiatry. 2011;26[7]:428–435.
6. Serrano-Blanco A., Palao D.J., Luciano J.V. et al. Prevalence of mental disorders in primary care: results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study [DASMAP]. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 2010;45[2]:201–210
7. Kemp A.H., Brunoni A.R., Nunes M.A. et al. The association between mood and anxiety disorders, and coronary heart disease in Brazil: a cross-sectional

- analysis on the Brazilian longitudinal study of adult health [ELSA-Brasil]. *Front Psychol.* 2015;6:187.
8. Thombs B.D., Bass E.B., Ford D.E. et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med.* 2006;21[1]:30–38.
  9. Ren Y., Yang H., Browning C. et al. Performance of Screening Tools in Detecting Major Depressive Disorder among Patients with Coronary Heart Disease: A Systematic Review. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 646–653.
  10. Thombs B.D., Roseman M., Coyne J.C. et al. Does Evidence Support the American Heart Association’s Recommendation to Screen Patients for Depression in Cardiovascular Care? An Updated Systematic Review. Laks J, ed. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e52654.
  11. Nicholson A., Kuper H., Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763–2774.
  12. Gan Y., Gong Y., Tong X. et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry.* 2014;14[1]:1–11.
  13. Brunner E.J, Shipley M.J., Britton A.R. et al. Depressive disorder, coronary heart disease, and stroke: dose-response and reverse causation effects in the Whitehall II cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21[3]:340–346.
  14. Huang K.L., Su T.P., Chen T.J. et al. Comorbidity of cardiovascular diseases with mood and anxiety disorder: a population based 4-year study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;63[3]:401–409.
  15. Leung Y.W., Flora D.B., Gravely S. et al. The Impact of Premorbid and Postmorbid Depression Onset on Mortality and Cardiac Morbidity Among Patients With Coronary Heart Disease: Meta-Analysis. *Psychosom Med* 2012;74[8]:786–801.
  16. Shah A.J., Veledar E., Hong Y. et al. Depression and History of Attempted Suicide as Risk Factors for Heart Disease Mortality in Young Individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68[11]:1135–1142.
  17. Gasse C., Laursen T.M., Baune B.T. Major depression and first-time hospitalization with ischemic heart disease, cardiac procedures and mortality in

- the general population: a retrospective Danish population-based cohort study. *Eur J Prev Card.* 2014;21:532–540.
18. Arnold S.V., Spertus J.A., Ciechanowski P.S. et al. Psychosocial Modulators of Angina Response to Myocardial Ischemia. *Circulation* 2009;120[2]:126–133.
  19. Morone N.E., Weiner D.K., Herbeck Belnap B. et al. The Impact of Pain and Depression on Recovery After Coronary Artery Bypass Grafting. *Psychosom Med* 2010;72[7]:620–625.
  20. Papasavvas T., Alhashemi M., Micklewright D. Association Between Depressive Symptoms and Exercise Capacity in Patients With Heart Disease: A Meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016 Jul 14.
  21. Doyle F., McGee H., Conroy R. et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis of Sex Differences in Depression and Prognosis in Persons With Myocardial Infarction: A MINDMAPS Study. *Psychosomatic Medicine* 2015;77:419–428.
  22. Kronish I.M., Rieckmann N., Halm E.A. et al. Persistent depression affects adherence to secondary prevention behaviors after acute coronary syndromes. *J Gen Intern Med.* 2006;21(11):1178–83.
  23. Crawshaw J., Auyeung V., Norton S., Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research.* 2016;90:10–32.
  24. Cooney M.T., Kotseva K., Dudina A. et al. Determinants of risk factor control in subjects with coronary heart disease: a report from the EUROASPIRE III investigators. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20[4]:686–691.
  25. Ye S., Muntner P., Shimbo D. et al. Behavioral Mechanisms, Elevated Depressive Symptoms, and the Risk for Myocardial Infarction or Death in Individuals With Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61[6]:622–630.
  26. Gellis Z.D., Kang-Yi C. Meta-Analysis of the Effect of Cardiac Rehabilitation Interventions on Depression Outcomes in Adults 64 Years of Age and Older. *The American journal of cardiology.* 2012;110[9]:1219–1224.
  27. Rutledge T., Redwine L.S., Linke S.E. et al. A Meta-Analysis of Mental Health Treatments and Cardiac Rehabilitation for Improving Clinical Outcomes

and Depression Among Patients With Coronary Heart Disease. *Psychosom Med* 2013;75(4):335–349.

28. Bitton A., Choudhry N.K., Matlin O.S. et al. The Impact of Medication Adherence on Coronary Artery Disease Costs and Outcomes: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine*. 2013;126[4]:357.
29. Chowdhury R., Khan H., Heydon E. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34(38):2940–2948.
30. McAlister F.A., Oreopoulos A., Norris C.M. et al. Exploring the Treatment–Risk Paradox in Coronary Disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1019–1025.
31. Stenman M., Holzmann M.J., Sartipy U. Association between preoperative depression and long-term survival following coronary artery bypass surgery - A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;222:462–466.
32. Pizzi C., Rutjes A.W.S., Costa G.M. et al. Meta-Analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients With Depression and Coronary Heart Disease. *The American journal of cardiology*. 2011;107[7]:972–979.
33. Baumeister H., Hutter N., Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9.
34. Krivoy A., Balicer R.D., Feldman B. et al. Adherence to antidepressant therapy and mortality rates in ischaemic heart disease: cohort study. *The British Journal of Psychiatry* 2015;206:297–301.
35. Mazza M., Lotrionte M., Biondi-Zoccai G. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors provide significant lower re-hospitalization rates in patients recovering from acute coronary syndromes: evidence from a meta-analysis. *J Psychopharm.* 2010;24:1785–1792.
36. Jiang W., Velazquez E.J., Kuchibhatla M. et al. Effect of escitalopram on mental stress–induced myocardial ischemia: results of the REMIT trial. *JAMA* 2013;309[20]:2139–2149.
37. Gjestad C., Westin A.A., Skogvoll E., Spigset O. Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake

- inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline. *Ther Drug Monit.* 2015;37(1):90–97.
38. Hamer M., David Batty G., Seldenrijk A. et al. Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey. *Eur Heart J* 2011;32[4]:437–442.
  39. Honkola J., Hookana E., Malinen S. et al. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J* 2012;33[6]:745–751.
  40. Khan A., Brown W.A. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry.* 2015;14(3):294–300.
  41. Fournier J.C., DeRubeis R.J., Hollon S.D. et al. Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(1):47–53.
  42. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(10):1259–1272.
  43. Linden W., Phillips M.J., Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2972–2984.
  44. Gellis Z.D., Kang-Yi C. Meta-Analysis of the Effect of Cardiac Rehabilitation Interventions on Depression Outcomes in Adults 64 Years of Age and Older. *The American journal of cardiology.* 2012;110[9]:1219–1224.
  45. Baumeister H., Hutter N., Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9.
  46. Bunevicius A., Staniute M., Brozaitiene J. et al. Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2013;11:37.
  47. Roest A.M., Martens E.J., de Jonge P. et al. Anxiety and Risk of Incident Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56[1]:38–46.
  48. Emdin C.A., Oduyayo A., Wong C.X. et al. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Am J Card.* 2016;118[4]:511–519.

49. Batelaan N.M., Seldenrijk A., Bot M. et al. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *Br J Psych.* 2016;208[3]:223–231.
50. Celano C.M., Millstein R.A., Bedoya C.A. et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2015;170[6]:1105–1115.
51. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of Cardiac Disease Severity in the Predictive Value of Anxiety for All-Cause Mortality. *Psychosom Med.* 2010;72[1]:9–15.
52. Козлова С.Н., Голубев А.В., Крылова Ю.С. и др. Прогноз больных ишемической болезнью сердца с коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами — результаты проспективного четырехлетнего наблюдения. *Обзор психиатрии и медицинской психологии.* 2012;4:44–48.
53. Moser D.K., McKinley S., Riegel B. et al. Relationship of Persistent Symptoms of Anxiety to Morbidity and Mortality Outcomes in Patients With Coronary Heart Disease. *Psychosom Med* 2011;73(9):803–9.
54. Wang G., Cui J., Wang Y. et al. Anxiety and Adverse Coronary Artery Disease Outcomes in Chinese Patients. *Psychosom Med* 2013;75(6):530–6.
55. Martens E.J., de Jonge P., Na B. et al. Scared to Death? Generalized Anxiety Disorder and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease: The Heart and Soul Study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67[7]:750–758.
56. Tully P.J., Cosh S.M., Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. *J Psychosom Res.* 2014;77[6]:439–448.
57. Meyer T., Hussein S., Lange H.W. et al. Anxiety is associated with a reduction in both mortality and major adverse cardiovascular events five years after coronary stenting. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22[1]:75–82.
58. Ибатов А.Д. Влияние тревожных расстройств на течение ишемической болезни сердца. *РМЖ.* 2007;15[20]:1443–6.

59. Белялов Ф.И., Мальцева Л.Е., Ягудина Р.Н. Связь тревоги и депрессии с качеством жизни у пациентов с нестабильной стенокардией. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010;4:20–22.
60. Kivimaki M., Nyberg S.T., Batty G.D. et al. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2012;380:1491–1497.
61. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries [the INTERHEART study]: case-control study. *Lancet* 2004;364[9438]:953–962.
62. Holman E.A., Silver R.C., Poulin M. et al. Terrorism, Acute Stress, and Cardiovascular Health: A 3-Year National Study Following the September 11th Attacks. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:73–80.
63. Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S et al. Cardiovascular Events during World Cup Soccer. *The New England Journal of Medicine* 2008;358:475–83.
64. Gallo L.C., Roesch S.C., Fortmann A.L. et al. Associations of Chronic Stress Burden, Perceived Stress, and Traumatic Stress With Cardiovascular Disease Prevalence and Risk Factors in the Hispanic Community Health Study. *Psychosomatic Medicine*. 2014;76:468–475.
65. Edmondson D., Kronish I.M., Shaffer J.A. et al. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: A meta-analytic review. *American heart journal*. 2013;166[5]:806–814.
66. Crum-Cianflone N.F., Bagnell M.E., Schaller E. et al. Impact of Combat Deployment and Posttraumatic Stress Disorder on Newly Reported Coronary Heart Disease Among US Active Duty and Reserve Forces. *Circulation*. 2014;129:1813–1820.
67. Ahmadi N., Hajsadeghi F., Mirshkarlo H.B. et al. Post-traumatic Stress Disorder, Coronary Atherosclerosis, and Mortality. *The American journal of cardiology*. 2011;108:29–33.
68. Milani R.V., Lavie C.J. Reducing Psychosocial Stress: A Novel Mechanism of Improving Survival from Exercise Training. *The American Journal of Medicine*. 2009;122[10]:931–938.

69. Wei J., Rooks C., Ramadan R. et al. Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 2014;114:187–192.
70. Jiang W., Samad Z., Boyle S. et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia in Patients With Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61[7]:714–722.
71. Hassan M., York K.M., Li Q. et al. Variability of myocardial ischemic responses to mental versus exercise or adenosine stress in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2008;15(4):518–525.
72. Boyle S.H., Samad Z., Becker R.C. et al. Depressive Symptoms and Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia in Patients With Coronary Heart Disease. *Psychosom Med.* 2013;75(9):822–831.
73. Carney R.M., Freedland K.E., Steinmeyer B.C. et al. Clinical predictors of depression treatment outcomes in patients with coronary heart disease. *Journal of Psychosomatic Research.* 2016;88:36–41.
74. Linden W., Phillips M.J, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007;28:2972–2984.
75. Richard V.M., Carl J.L., Mandeep R.M. et al. Impact of Exercise Training and Depression on Survival in Heart Failure Due to Coronary Heart Disease. *The American journal of cardiology.* 2011;107[1]:64–68.