

Anksioznost in koronarna bolezen srca

Anxiety and coronary heart disease

Anja Kokalj, Brigita Novak Šarotar

Univerzitetna
psihiatrična klinika
Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Anja Kokalj,
e: anja.kokalj@gmail.com

Ključne besede:

anksioznost;
koronarna bolezen
srca; soobolevnost;
antidepresivi

Key words:

anxiety; coronary heart
disease; comorbidity;
antidepressants

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017;
86:523–31.

Prispelo: 8. 11. 2016
Sprejeto: 30. 8. 2017

DOI 10.6016/
ZdravVestn.2430

Izveček

Simptomi anksioznosti se pri bolnikih s koronarno boleznijo pogosto spregledajo, saj se lahko zelo prekrivajo s simptomi telesne bolezni. Anksioznost je pogosta v splošni populaciji kot tudi pri bolnikih s koronarno boleznijo. Patofiziologija povezave še ni povsem pojasnjena, zanesljivo pa anksioznost pomeni višje tveganje za obolevnost in smrtnost zaradi koronarne bolezni ter znižuje kakovost življenja.

Abstract

In patients with coronary heart disease anxiety is often overlooked. Symptoms of anxiety are often similar to coronary heart disease symptoms. The prevalence of anxiety in general population and coronary heart disease patients is very high. While the underlying pathophysiology of the connection remains unclear, anxiety lowers the quality of life and is a factor for a higher risk of morbidity and mortality due to coronary heart disease.

1. Uvod

Vedno več je zanimanja za raziskovanje povezav med psihopatološkimi pojavi in koronarno boleznijo srca. Pri bolnikih s koronarno boleznijo je negativni psihološki stres pogost in dolgotrajen, zato je povezan s slabšim izidom bolezni, vključno z zmanjšanim funkcioniranjem, ponavljajočimi se srčnimi dogodki in smrtnostjo (1). Depresivnost in anksioznost sta simptoma, ki sta pri bolnikih s koronarno boleznijo zelo pogosti (2). Povezani sta z visoko obolevnostjo in smrtnostjo zaradi koronarne bolezni (1,2). Medtem ko je vpliv depresivnosti znano in zelo raziskovano področje, pa je vpliv anksioznosti še vedno slabo raziskan. Pri bolnikih z akutnim koronarnim dogodkom je depresija povezana z 2- do 2,7-krat večjim tveganjem za

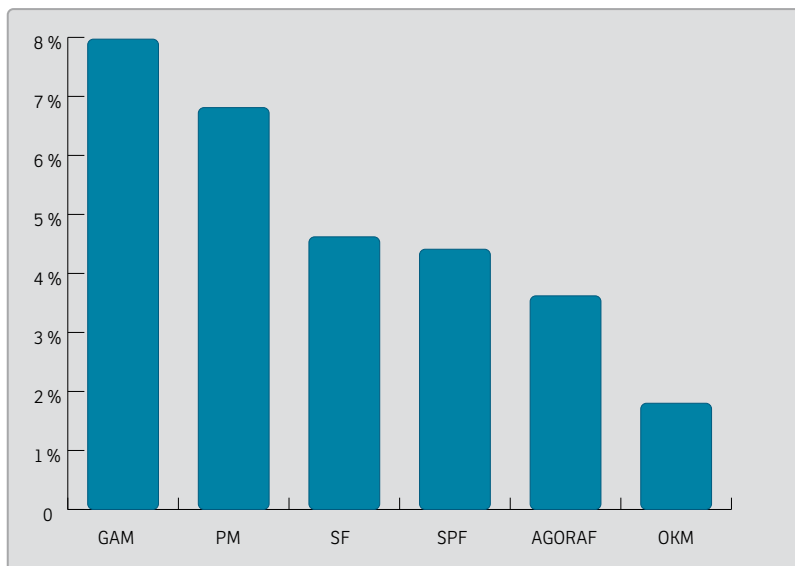
smrt. Ameriško združenje kardiologov je tako opredelilo depresivnost kot dejavnik tveganja za slabši izid po akutnem miokardnem infarktu, zato je priporočilo rutinsko testiranje za depresivnost pri bolnikih s koronarno boleznijo (1-4).

Letna prevalenca anksioznosti v splošni populaciji je 10,6 % in doživljenjska 16,6 %, s čimer spadajo anksiozne motnje med najpogostejše psihiatrične motnje (5,6). Anksiozne motnje prizadejejo do 20 % bolnikov v različnih fazah koronarne bolezni, kar je potrdila tudi metaanaliza iz leta 2014, ki je pokazala prevalenco 16 % (4,7,8). Najpogostejša anksiozna motnja pri bolnikih s koronarno boleznijo je generalizirana anksiozna motnja s prevalenco približno 8 %, sledi ji panična motnja in socialna fobi-

ja (Slika 1) (8). Približno 50 % bolnikov s koronarno boleznijo ima tudi depresivnost in anksioznost (8). Pri anksioznih bolnikih je tveganje za koronarno bolezen za 26 % višje, za 48 % višje pa je tveganje za srčno smrt (9,10). Bolniki s hudimi simptomi depresivnosti in anksioznostjo so imeli najvišjo prevalenco koronarne bolezni (11). Čeprav se simptomi depresije in anksioznosti pogosto prekrivajo, potrebnost diagnosticiranja anksioznosti oz. anksioznih motenj pri bolnikih s koronarno boleznijo še ni zapisana v uradnih smernicah.

2. Anksioznost in prsna bolečina

Prevalenca prsne bolečine v splošni populaciji je 12–16 %, medtem ko naj bi bila prevalenca prsne bolečine, o kateri poročajo bolniki družinskim zdravnikom 7–24 % (12). Tako bolniki, ki imajo koronarno bolezen, kot bolniki, ki je nimajo, se podobno soočajo s prsno bo-



Slika 1: Prevalenca posameznih anksioznih motenj pri bolnikih s koronarno boleznijo.

GAM – generalizirana anksiozna motnja, PM – panična motnja, SF – socialna fobija, SPF – specifična fobija, AGORAF – aforafobija, OKM – obsesivno kompulzivna motnja.

lečino. Vendar pa uporabljajo urgentno službo v večji meri bolniki, ki nimajo pomembne srčne bolezni. Najpogosteje imajo ti bolniki panično motnjo ali pa generalizirano anksiozno motnjo (12,13).

Angina pectoris pri neobstruktivni koronarni bolezni ostaja velik izziv za klinično prakso. Približno dve tretjini žensk in ena tretjina moških, ki so prvič na koronarografiji zaradi angine pectoris, imajo koronarne arterije brez ali skorajda brez sprememb. Kljub normalnemu koronarogramu pa je tveganje za pomembne kardiovaskularne dogodke povišano (14). Dolgotrajna in vztrajajoča angina pectoris po koronarografiji je povezana s kar 3-krat višjo prevalenco depresije in 2-krat višjo prevalenco anksioznosti. Z jakostjo angine pectoris se okrepi tako anksioznost kot depresivnost. Zato se poslabša kakovost življenja in zmanjša telesna zmogljivost pri bolnikih, ki so preboleli miokardni infarkt ali imajo stabilno koronarno bolezen (15–17). Ena od hipotez o nastanku angine pectoris v vsakdanjem življenju je koronarna mikrovaskularna disfunkcija, na katero naj bi vplivali različni psihosocialni in nevrobiološki mehanizmi, med drugim tudi subjektivno doživljanje stresa in fiziološke spremembe v nevroendokrinem in žilnem okolju (14,17).

3. Anksioznost, koronarografija in aortokoronarni obvod

Koronarografija je zlati standard pri diagnosticiranju koronarne bolezni. Postopek sam je zelo nizko tvegan, a kljub temu kar 24–72 % bolnikov občuti klinično pomembno anksioznost (Slika 2) (18). Na raven anksioznosti vpliva tudi čakalna doba na koronarografijo. Bolniki s kratko čakalno dobo so imeli nižjo anksioznost kot tisti, ki so na poseg čakali

tedne ali mesece (19,20). Če so bili bolniki pred posegom še psihoeducirani, je anksioznost med posegom upadla (21). Prav tako je anksioznost pomembno upadla po uspešno izvedeni perkutani koronarni intervenciji (*angl.* percutaneous coronary intervention, PCI) (22).

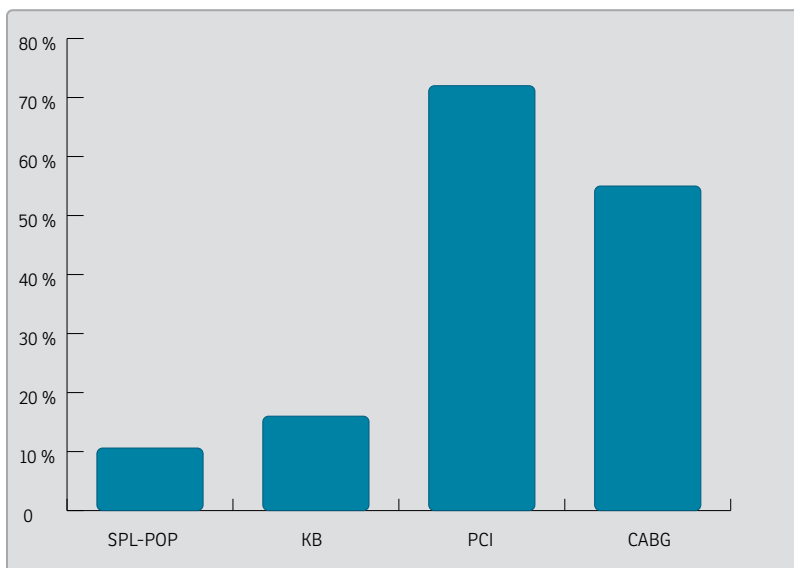
Kar 65 % bolnikov, ki so bili anksiozni 6 mesecev po PCI, je ostalo anksioznih tudi 12–18 mesecev po intervenciji (23,24). Sočasno prisotna simptomatika anksioznosti in depresivnosti je bila pomemben napovedni dejavnik slabšega zdravstvenega stanja eno leto (25) in deset let po PCI (26). Samo simptomi anksioznosti pa naj bi bili povezani s kar 50-odstotnim višjim tveganjem za smrtnost 10 let po PCI (27). Nasprotno pa je pokazala raziskava pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo po elektivni PCI, da je bila anksioznost klinično pomemben dejavnik boljšega preživetja z manj zapleti koronarne bolezni (28).

PCI lahko povzroči močnejšo anksioznost, a se ob zadostni psihološki pod-

pori po posegu negativno čustvovanje lahko zmanjša (29). Prav tako naj bi bila za zmanjšanje depresivno-anksiozne simptomatike po PCI primerna kognitivno-vedenjska terapija (30).

V primeru hude koronarne bolezni, ko PCI ni uspešna, se svetuje operacija srca oz. aortokoronarna premostitev (*angl.* coronary artery bypass graft surgery, CABG). CABG lahko sproži številne neugodne čustvene in telesne simptome. Anksioznost se pojavlja pri 20–55 % bolnikov (Slika 2), ki potrebujejo CABG (31). Je napovedni dejavnik za slabšo napoved izida (32). Bolniki z anksioznostjo pred posegom so imeli večje tveganje za smrtnost (32,33), subjektivno poslabšanje, senzorično bolečino in telesne simptome 12 mesecev po operaciji (34). Pooperativna anksioznost naj bi bila prav tako dejavnik tveganja za višjo smrtnost, akutni miokardni infarkt in ponavljajoče se hospitalizacije (34,35). Bolniki, ki so vabljeni na CABG, so starejši, starost pa je dejavnik tveganja za višjo smrtnost ob operaciji. Mlajši bolniki so bili pred CABG bolj anksiozni, po operaciji pa je anksioznost močno upadla, medtem ko je ostala pri starejših anksioznost bolj ali manj enaka. Avtorji to razlagajo s hipotezo, da je anksioznost pri mlajših povezana s strahom pred smrtjo med operacijo in ne toliko z manjšo telesno simptomatiko koronarne bolezni, česar si želijo predvsem starejši (31). Bolniki pod 65 leti imajo večje tveganje za pooperativni strah in anksioznost, zato sta pomembna prepoznavna anksioznosti in nudenje ustrezne pomoči pred operacijo (36).

Na Sliki 2 prikazujemo, kako se prevalenca anksioznosti ob obeh invazivnih posegih izrazito poveča glede prevalenco v splošni populaciji in pri vseh bolnikih s koronarno boleznijo. Na to povečanje prevalenca najverjetneje vplivajo številni neugodni čustveni in telesni simptomi



Slika 2: Prevalenca anksioznosti pri koronarni bolezni, koronarografiji in aortokoronarnem obvodu glede na splošno populacijo. SPL-POP – splošna populacija, KB – koronarna bolezen srca, PCI – koronarografija (*angl.* percutaneous coronary intervention), CABG – aortokoronarni obvod (*angl.* coronary artery bypass graft).

ter anksioznost, ki je normalen pojav ob invazivnih posegih v telo (31).

4. Anksioznost in akutni miokardni infarkt

Ljudje lahko na raven anksioznosti vplivamo sami z lastnimi mehanizmi spopadanja s problemi. Raziskave so pokazale, da ob izpostavitvi stresnemu dogodku (miokardni infarkt) ženske močnejše doživijo stres in so zato anksiozne, imajo pa boljšo sposobnost prilagajanja in soočanja s posledicami koronarnega dogodka (37,38). Moški imajo slabše mehanizme za soočanje s stresom, zato je njihova fiziološka, vedenjska in psihična prilagodljivost slabša. Tako pogosteje zanikajo jezo, so depresivni in anksiozni (37,38). Leta 2010 je bila objavljena švedska raziskava, v katero so vključili približno 50.000 moških, starih 18–20 let, ki so jih spremljali 37 let. Ob vključitvi so strokovnjaki postavili diagnozo depresije ali anksioznosti. Nato so spremljali nastanek koronarne bolezni. Ugotovili so, da je prisotna anksioznost predstavljala 2-krat večje tveganje za koronarne dogodke kasneje v življenju (39). Anksioznost naj bi bila tako neodvisni dejavnik tveganja za miokardni infarkt pri moških (40) in posledično tudi višjih stroškov zdravljenja (41). Simptomi depresije, anksioznosti ali mešana anksiozno-depresivna simptomatika povečajo tveganje za akutni miokardni infarkt za 20–30 % (42). Udeleženci, ki so imeli v desetih letih pred infarktom vsaj dve epizodi mešane depresivno-anksiozne simptomatike, so imeli za 50 % višje tveganje za miokardni infarkt (42).

Anksioznost po miokardnem infarktu je prehodne narave in naj bi ostala zvišana prvi dve leti po dogodku (37) ter povezana s 50-odstotno višjo smrtnostjo po infarktu (ne glede na vzrok) in ponovni infarkt (43,44). Roest s sode-

lavci je z metaanalizo ugotovil progno-
stično povezavo med anksioznostjo po
miokardnem infarktu in 36-odstotnim
tveganjem za slab izid srčne bolezni (45).
Podobno je ugotovil tudi Larsen s sode-
lavci, a ko so analizo prilagodili za de-
javnike tveganja srčne bolezni (stopnja
srčne bolezni, telesna neaktivnost, de-
presivna simptomatika), se je izkazalo,
da anksiozna simptomatika ni statistič-
no pomembna pri novih kardiovasku-
larnih dogodkih ali smrtnosti (46).

5. Potencialni mehanizmi

Anksioznost in anksiozne motnje se ponavadi kažejo s telesnimi simptomi, kot so povečana srčna frekvenca, palpitacije, povišan krvni tlak, bolečina v prsnem košu, dušenje, vrtoglavica, potenje, težave z odvajanjem blata in napetost v mišicah. Zaradi izražanja anksioznosti preko telesnih simptomov in ob tem spremenjene fiziologije bi lahko anksioznost vplivala tudi na akutne ali kronične kardiovaskularne bolezni. Njena povezava s koronarno boleznijo še vedno ni povsem poznana. Večina potencialnih mehanizmov je predpostavljena na potencialnih mehanizmih vpliva depresije na koronarno bolezen.

Čustveni sprožilec in anksioznost delujeta preko sprememb v hemodinamiki in hemostazi (47). Te spremembe pa vodijo do tromboze koronarnih arterij prek hemodinamskih učinkov na aterosklerotične plake ali aktiviranja protrombogenih faktorjev in *de novo* tromboze (47). Aktivirata živčno-hormonski sistem, hipotalamično-hipofizno-adrenalno os (HHA-os) in simpatični živčni sistem, ki imata sistemske in lokalne učinke (47-49). Zaradi vazokonstrikcije se poviša krvni pritisk, pospeši se prevajanje iz sinusnega vozla in poviša frekvenca srca (47-49). Ob tem se poveča delo in poraba kisika v srčni mišici, kar

lahko vodi do raztrganosti plaka (47-49). Delovanje parasimpatičnega živčevja se ob tem zmanjša, zato se zmanjša tudi variabilnost srčne frekvence, ki je znan dejavnik tveganja za kardiovaskularno obolevnost in smrtnost (47).

Čustveni sprožilec preko kateholaminov vpliva na povečano reaktivnost in agregacijo trombocitov (47). Trombociti naj bi igrali pomembno vlogo pri akutnih koronarnih dogodkih in stabilni koronarni bolezni (47). Serotonin, ki ga sproščajo trombociti, spodbuja njihovo agregacijo in koronarno vazokonstrikcijo, preko česar lahko spodbudi trombotogene in ishemične dogodke (50,51). Ob tem se aktivirajo tudi protrombotogeni faktorji in vnetni citokini, ki destabilizirajo aterosklerotični plak (47-49). Čustveni sprožilci najverjetneje spodbujajo tudi tvorbo fibrinogena v jetrih, ki je pomemben za koagulacijo in povečuje viskoznost krvi (47-49).

Dolgotrajna anksioznost bi tako lahko podobno kot depresija vplivala na hiperreaktivnost osi HHA. Visoka raven kortizola spodbuja razvoj aterosklerotičnih plakov in preko sproščanja kortikosteroidnih hormonov spreminja serumske lipide. Preko tega vpliva na razvoj arterijske hipertenzije in poškodbo endotela (50). Endotelna disfunkcija igra pomembno vlogo v aterosklerotičnem procesu. Povezali so jo kot dejavnik tveganja pri koronarni bolezni, poleg tega pa je bila ugotovljena tudi povezava z anksioznimi simptomi (52). V študiji ATTICA so ugotovili, da je anksioznost pomembno povezana z vnetnimi in koagulacijskimi faktorji pri ljudeh brez koronarne bolezni, iz česar lahko sklepamo, da bi lahko vplivala tudi pri bolnikih s koronarno boleznijo (53).

Stres in anksioznost pogosto vodita v nezdravo vedenje. Ljudje pogosteje uživajo alkoholne pijače, kadijo, se nezdravo prehranjujejo in se manj gibljejo, kar

so znani dejavniki tveganja za koronarno bolezen (48).

6. Zdravljenje anksioznosti pri koronarni bolezni

Anksioznost zdravimo s farmakoterapijo, kot učinkovita pa se je izkazala tudi kognitivno-vedenjska terapija.

Za zdravljenje anksioznosti oz. anksioznih motenj se uporabljajo benzodiazepini, selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI), inhibitorji prevzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in triciklični antidepresivi. Benzodiazepine se uporablja le krajši čas, da se izognemo njihovemu potencialu odvisnosti. Doslej nobena študija ni preučevala učinka farmakološkega zdravljenja anksioznosti na bolezni srca. Večje študije so preučevale le delovanje SSRI pri depresivnih bolnikih s kardiovaskularno boleznijo, rezultati pa so mešani (54,55). Zaradi varnosti in dobrega prenašanja SSRI v populaciji s kardiovaskularnimi boleznimi (56) bi bili lahko primerni tudi za zdravljenje anksioznosti pri bolnikih s koronarno boleznijo.

Pri predpisovanju antidepresivov moramo biti pri bolnikih s koronarno boleznijo še toliko bolj pozorni na njihov vpliv na podaljšanje intervala QTc (57). Podaljšanje intervala lahko povzroči prekatno aritmijo in nenadno srčno smrt (57). V večji presečni študiji sta bila samo citalopram in escitalopram povezana s podaljšanjem intervala QTc (58), medtem ko je metaanaliza randomiziranih kliničnih raziskav pokazala, da na podaljšanje dobe QTc vplivajo tudi sertralini, paroksetin in fluvoksamin, a manj kot citalopram in escitalopram (59). Citalopram v odmerku 20 mg ali manj je pri starejših od 60 let povečal interval QTc za 20ms (57). Še vedno pa najbolj vplivajo na podaljšanje intervala QTc triciklični antidepresivi (59).

Pri predpisovanju pa moramo paziti na interakcije med zdravili (*angl.* drug-drug interaction, DDI), ki spadajo med stranske učinke zdravil. Delovanje enega zdravila tako spremeni delovanje drugega zdravila. Bolniki s koronarno boleznijo so ponavadi starejši in že imajo predpisana zdravila, zato se pri njih poveča prevalenca DDI (60,61).

7. Zaključek

Anksioznost in koronarna bolezen srca sta pogosto povezani. Patofiziologi-

ja te povezanosti še ni pojasnjena, prav tako še ni raziskav, ki bi ugotovile vpliv zdravljenja anksioznosti na koronarno bolezen. Kljub temu je potrebno zdraviti anksioznost pri koronarni bolezni, pri čemer se uporabljajo antidepresivi. Pri izbiri antidepresiva moramo biti pozorni na njihov vpliv na podaljšanje intervala QTc, zato izbiramo tiste, ki nanj najmanj vplivajo. V klinični praksi je trenutno pomembno tudi to, da diagnosticiramo obe bolezni in ju tudi zdravimo, za kar je pomemben multidisciplinaren pristop.

Literatura

1. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, Healy BC, Roest AM, Huffman JC. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2015 Dec;170(6):1105–15. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.09.013> PMID:26678632
2. Moser DK, McKinley S, Riegel B, Doering LV, Meischke H, Pelter M, et al. Relationship of persistent symptoms of anxiety to morbidity and mortality outcomes in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med.* 2011 Nov-Dec;73(9):803–9. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182364992> PMID:22021458
3. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al.; American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014 Mar;129(12):1350–69. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000019> PMID:24566200
4. Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J, Pop VJ, Neverauskas J, Bunevicius R. Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease [Internet]. *Health Qual Life Outcomes.* 2013 Mar;11(1):37. Available from: <http://www.hqlo.com/content/11/1/37> <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-37> PMID:23497087
5. Moryś JM, Bellwon J, Adamczyk K, Gruchała M. Depression and anxiety in patients with coronary artery disease, measured by means of self-report measures and clinician-rated instrument. *Kardiol Pol.* 2016;74(1):53–60. PMID:26101024
6. Konnopka A, Leichsenring F, Leibing E, König HH. Cost-of-illness studies and cost-effectiveness analyses in anxiety disorders: a systematic review. *J Affect Disord.* 2009 Apr;114(1–3):14–31. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.014> PMID:18768222
7. Tully PJ, Penninx BW. Depression and anxiety among coronary heart disease patients: can affect dimensions and theory inform diagnostic disorder-based screening? *J Clin Psychol.* 2012 Apr;68(4):448–61. <https://doi.org/10.1002/jclp.21828> PMID:22308051
8. Tully PJ, Cosh SM, 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 Dec;77(6):439–48. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.10.001> PMID:25455809
9. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun;56(1):38–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.034> PMID:20620715
10. Emdin CA, Odutayo A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Hunn BH. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol.* 2016 Aug;118(4):511–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.041> PMID:27324160
11. Vogelzangs N, Seldenrijk A, Beekman AT, van Hout HP, de Jonge P, Penninx BW. Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord.* 2010 Sep;125(1–3):241–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.112> PMID:20223521
12. Katerndahl DA. Chest pain and its importance in patients with panic disorder: an updated literature review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2008;10(5):376–83. <https://doi.org/10.4088/PCC.v10n0505> PMID:19158976
13. Tully PJ, Cosh SM. Generalized anxiety disorder prevalence and comorbidity with depression in coronary heart disease: a meta-analysis. *J Health Psychol.* 2013 Dec;18(12):1601–16. <https://doi.org/10.1177/1359105312467390> PMID:23300050

14. Jespersen L, Abildstrøm SZ, Hvelplund A, Prescott E. Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris. *Clin Res Cardiol.* 2013 Aug;102(8):571–81. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0568-z> PMID:23636227
15. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2012 Mar;33(6):734–44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr331> PMID:21911339
16. Ketterer MW, Bekkouche NS, Goldberg AD, McMahon RP, Krantz DS. Symptoms of anxiety and depression are correlates of angina pectoris by recent history and an ischemia-positive treadmill test in patients with documented coronary artery disease in the Pimi study. Article (ID): *Cardiovasc Psychiatry Neurol*; 2011. 7 pp. [Internet]. <https://doi.org/10.1155/2011/134040>.
17. Pimple P, Shah AJ, Rooks C, Douglas Bremner J, Nye J, Ibeanu I, et al. Angina and mental stress-induced myocardial ischemia. *J Psychosom Res.* 2015 May;78(5):433–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.02.007> PMID:25727240
18. Trotter R, Gallagher R, Donoghue J. Anxiety in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Heart Lung.* 2011 May-Jun;40(3):185–92. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2010.05.054> PMID:20723986
19. Astin F, Jones K, Thompson DR. Prevalence and patterns of anxiety and depression in patients undergoing elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Heart Lung.* 2005 Nov-Dec;34(6):393–401. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2005.05.002> PMID:16324958
20. Uzun S, Vural H, Uzun M, Yokusoglu M. State and trait anxiety levels before coronary angiography. *J Clin Nurs.* 2008 Mar;17(5):602–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2007.02018.x> PMID:18279293
21. Gallagher R, Trotter R, Donoghue J. Preprocedural concerns and anxiety assessment in patients undergoing coronary angiography and percutaneous coronary interventions [Internet]. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2010 Mar;9(1):38–44. <https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2009.09.001> PMID:19846343
22. Chaudhury S, Srivastava K. Relation of depression, anxiety, and quality of life with outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2013;Article ID(5 pages):2013. Available from: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1155/2013/465979>.
23. Spindler H, Pedersen SS, Serruys PW, Erdman RA, van Domburg RT. Type-D personality predicts chronic anxiety following percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *J Affect Disord.* 2007 Apr;99(1–3):173–9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.09.009> PMID:17049996
24. Pedersen SS, Smith OR, De Vries J, Appels A, Denollet J. Course of anxiety symptoms over an 18-month period in exhausted patients post percutaneous coronary intervention [Internet]. *Psychosom Med.* 2008 Apr;70(3):349–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378871> PMID:18378871
25. Pedersen SS, Denollet J, Spindler H, Ong AT, Serruys PW, Erdman RA, et al. Anxiety enhances the detrimental effect of depressive symptoms on health status following percutaneous coronary intervention. *J Psychosom Res.* 2006 Dec;61(6):783–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.06.009> PMID:17141666
26. van den Berge JC, Utens EM, Dulfer K, Hartman EM, van Geuns RJ, Daemen J, et al. Can anxiety and depression, separately or in combination predict subjective health status 10 years post-PCI? [Internet]. *Int J Cardiol.* 2015;186:57–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.147> PMID:25814344
27. van Dijk MR, Utens EM, Dulfer K, Al-Qezweny MN, van Geuns RJ, Daemen J, et al. Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Mar;23(5):552–8. <https://doi.org/10.1177/2047487315571889> PMID:25665581
28. Meyer T, Hussein S, Lange HW, Herrmann-Lingen C. Anxiety is associated with a reduction in both mortality and major adverse cardiovascular events five years after coronary stenting. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 Jan;22(1):75–82. <https://doi.org/10.1177/2047487313505244> PMID:24045768
29. Zhang P. Study of Anxiety/Depression in Patients with Coronary Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention. *Cell Biochem Biophys.* 2015 Jun;72(2):503–7. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0495-2> PMID:25575895
30. Lv J, Zhang X, Ou S, Gu S, Su Z, Tong S, et al. Influence of Cognitive Behavioral Therapy on Mood and Quality of Life After Stent Implantation in Young and Middle-Aged Patients With Coronary Heart Disease. *Int Heart J.* 2016;57(2):167–72. <https://doi.org/10.1536/ihj.15-259> PMID:26973262
31. Krannich JH, Weyers P, Lueger S, Herzog M, Bohrer T, Elert O. Presence of depression and anxiety before and after coronary artery bypass graft surgery and their relationship to age [Internet]. *BMC Psychiatry.* 2007 Sep;7(1):47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2034548/> <https://doi.org/10.1186/1471-244X-7-47> PMID:17850655
32. Tully PJ, Baker RA, Knight JL. Anxiety and depression as risk factors for mortality after coronary artery bypass surgery. *J Psychosom Res.* 2008 Mar;64(3):285–90. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.09.007> PMID:18291243
33. Tully PJ, Winefield HR, Baker RA, Denollet J, Pedersen SS, Wittert GA, et al. Depression, anxiety and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients following coronary artery bypass graft surgery: a five year longitudinal cohort study [Internet]. *Biopsychosoc Med.* 2015 May;9(14):14. Available from: <https://bpsmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13030-015-0041-5> <https://doi.org/10.1186/s13030-015-0041-5> PMID:26019721
34. Poole L, Ronaldson A, Kidd T, Leigh E, Jahangiri M, Steptoe A. Pre-surgical depression and anxiety and recovery following coronary artery bypass graft surgery [Internet]. *J Behav Med* (2017) 40:249. <https://doi.org/10.1007/s10865-016-9775-1> PMID:27552993

35. Rosenbloom JI, Wellenius GA, Mukamal KJ, Mittleman MA. Self-reported anxiety and the risk of clinical events and atherosclerotic progression among patients with Coronary Artery Bypass Grafts (CABG). *Am Heart J*. 2009 Nov;158(5):867–73. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.019> PMID:19853710
36. Koivula M, Hautamäki-Lamminen K, Åstedt-Kurki P. Predictors of fear and anxiety nine years after coronary artery bypass grafting. *J Adv Nurs*. 2010 Mar;66(3):595–606. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2009.05230.x> PMID:20423394
37. Bjerkeset O, Nordahl HM, Mykletun A, Holmen J, Dahl AA. Anxiety and depression following myocardial infarction: gender differences in a 5-year prospective study. *J Psychosom Res*. 2005 Feb;58(2):153–61. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.07.011> PMID:15820843
38. Ketterer MW, Denollet J, Chapp J, Thayer B, Keteyian S, Clark V, et al. Men deny and women cry, but who dies? Do the wages of “denial” include early ischemic coronary heart disease? *J Psychosom Res*. 2004 Jan;56(1):119–23.
39. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun;56(1):31–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.033> PMID:20620714
40. Shen BJ, Avivi YE, Todaro JF, Spiro A 3rd, Laurenceau JP, Ward KD, et al. Anxiety characteristics independently and prospectively predict myocardial infarction in men the unique contribution of anxiety among psychologic factors. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan;51(2):113–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.033> PMID:18191733
41. Strik JJ, Denollet J, Lousberg R, Honig A. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov;42(10):1801–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.007> PMID:14642691
42. Ouakinin SR. Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases [Internet]. *Front Psychiatry*. 2016 Feb;7:25. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00025> PMID:26941661
43. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, Watkins L, Mabe S, Kraus WE, et al. Enhancing cardiac rehabilitation with stress management training: A randomized, clinical efficacy trial. *Circulation*. 2016 Apr;133(14):1341–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018926> PMID:27045127
44. Feng H, Chien W, Cheng W, Chung C, Cheng S, Tzeng W. Risk of anxiety and depressive disorders in patients with myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:34(e4464). http://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/08230/Risk_of_anxiety_and_depressive_disorders_in.28.aspx <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004464>.
45. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2010 Jul;72(6):563–9. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181dbff97> PMID:20410247
46. Larsen KK, Christensen B, Nielsen TJ, Vestergaard M. Post-myocardial infarction anxiety or depressive symptoms and risk of new cardiovascular events or death: a population-based longitudinal study. *Psychosom Med*. 2014 Nov-Dec;76(9):739–46. <https://doi.org/10.1097/PSY.000000000000115> PMID:25373894
47. Edmondson D, Newman JD, Whang W, Davidson KW. Emotional triggers in myocardial infarction: do they matter? *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(4):300–6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs398> PMID:23178642
48. Player MS, Peterson LE. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review. *Int J Psychiatry Med*. 2011;41(4):365–77. <https://doi.org/10.2190/PM.41.4.f> PMID:22238841
49. Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Januzzi JL, Fricchione GL. Anxiety, independent of depressive symptoms, is associated with in-hospital cardiac complications after acute myocardial infarction. *J Psychosom Res*. 2008 Dec;65(6):557–63. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.08.001> PMID:19027445
50. Pignay-Demaria V, Lespérance F, Demaria RG, Frasure-Smith N, Perrault LP. Depression and anxiety and outcomes of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jan;75(1):314–21. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)04391-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04391-6) PMID:12537248
51. Zafar MU, Paz-Yepes M, Shimbo D, Vilahur G, Burg MM, Chaplin W, et al. Anxiety is a better predictor of platelet reactivity in coronary artery disease patients than depression. *Eur Heart J*. 2010 Jul;31(13):1573–82. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp602> PMID:20097703
52. Munk PS, Isaksen K, Brønnick K, Kurz MW, Butt N, Larsen AI. Symptoms of anxiety and depression after percutaneous coronary intervention are associated with decreased heart rate variability, impaired endothelial function and increased inflammation. *Int J Cardiol*. 2012 Jun;158(1):173–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.085> PMID:22575625
53. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: the ATTICA study. *Atherosclerosis*. 2006 Apr;185(2):320–6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.001> PMID:16005881
54. Kores-Plesničar B, Plesničar A. Depresija in koronarna bolezen srca. *Zdr Vestn*. 2007;76:329–33.
55. Norlund F, Olsson EM, Burell G, Wallin E, Held C. Treatment of depression and anxiety with internet-based cognitive behavior therapy in patients with a recent myocardial infarction (U-CARE Heart): study protocol for a randomized controlled trial- *Trials*. 2015 Apr;16(1):154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404081/> <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0689-y> PMID:25873137
56. Andrade C, Kumar CB, Surya S. Cardiovascular mechanisms of SSRI drugs and their benefits and risks in ischemic heart disease and heart failure. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013 May;28(3):145–55. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835d735d> PMID:23325305

57. Maljuric NM, Noordam R, Aarts N, Niemeijer MN, van den Berg ME, Hofman A, et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population-based Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):698–705. <https://doi.org/10.1111/bcp.12681> PMID:25966843
58. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ*. 2013 Jan;346 jan29 3:f288. <https://doi.org/10.1136/bmj.f288> PMID:23360890
59. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014 May;75(5):e441–9. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08672> PMID:24922496
60. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Feb;71(2):131–42. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1786-7> PMID:25529225
61. Novak Sarotar B, Lainscak M. Psychocardiology in the elderly. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Dec;128(S7 Suppl 7):474–9. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1139-x> PMID:27896465