

## فرآیندهای واسطه‌ای بین افسردگی و رویدادهای قلبی

رضا باقریان سرارودی (PhD)\*<sup>۱</sup>، حمید صانعی (MD)<sup>۲</sup>، حمید کلانتری (MD)<sup>۳</sup>

۱- مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- گروه قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳- گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دریافت: ۸۹/۹/۲، اصلاح: ۸۹/۱۱/۲۰، پذیرش: ۹۰/۲/۷

### خلاصه

بروز علائم افسردگی پس از انفارکتوس میوکارد یک مشکل روانشناختی بسیار شایع در بین بیماران انفارکتوس میوکارد است که بر پیش‌آگهی بیماری قلبی این بیماران تأثیرات منفی دارد. مطالعات این ادعا را مورد تأیید قرار داده‌اند که افسردگی یک عامل خطر مستقلی برای پیش‌آگهی بد در بیماران پس از سکته قلبی است. مقالات مختلف در مورد ساز و کارهای احتمالی بین افسردگی پس از سکته قلبی و پیامدهای ناگوار مورد بررسی قرار گرفت. سپس با جمع‌بندی حاصل از مرور آنها، در این مقاله مسیرهای متفاوت که احتمالاً در این ارتباط درگیر هستند بیان گردید. مرور نتایج مطالعات مختلف نشان داد که مکانیزمهای متعدد رفتاری، عصبی-هورمونی، ایمنی‌شناختی، آریتمی و انعقادپذیری به عنوان راههایی مطرح می‌باشند که از طریق آنها افسردگی می‌تواند دارای پیامدهای جدی بوده و سبب افزایش مرگ و میر بیماران انفارکتوس میوکارد شوند. به نظر می‌رسد که به ویژه افزایش انعقادپذیری و آریتمیها می‌توانند به طور مستقیم سبب افزایش مرگ و میر در بیماران قلبی افسرده شوند. این مطالعه مروری اهمیت نقش مسیرهای روانشناختی و زیست‌شناختی را در افزایش مرگ و میر و پیامدهای ناگوار در بیماران مبتلا به افسردگی پس از سکته قلبی مورد تأکید قرار می‌دهد.

**واژه‌های کلیدی:** افسردگی، سکته قلبی، پیامدهای ناگوار قلبی، مکانیزمهای رفتاری، مکانیزمهای زیست‌شناختی.

### مقدمه

افسردگی در سراسر جهان یکی از عوامل اصلی تعیین‌کننده طول زندگی افراد ناتوان و بیمار است. اما افسردگی در بیماران مبتلا به بیماریهای قلب و عروق، به طور ویژه سبب افزایش مرگ و میر ناشی از این بیماریها می‌شود (۵ و ۷). تحقیقات نشان داده که افسردگی پس از MI صرفاً یک واکنش گذرا به یک رویداد استرس‌زا نیست، بلکه بیماران مبتلا به علائم افسردگی تا مدت‌ها بعد از MI از افسردگی رنج می‌برند (۸). مطالعات متعدد نشان داده که علائم افسردگی بعد از MI یک عامل خطر ساز مستقل برای مرگ و میر بیماران می‌باشد (۹). به گونه‌ای که پیامدهای آن قابل مقایسه با تأثیر عملکرد بطن چپ (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) و ضعف در مراقبتهای پزشکی و بهداشتی است (۱۰-۱۲). یک مطالعه اخیر رابطه قوی بین افسردگی و نرخ مرگ و میر طی ۲ سال بعد در بیماران پس از سکته قلبی را نشان داد (۱۳). خطرپذیری ناخالص (بدون کنترل سایر عوامل خطر) مرگ و میر طی شش ماه بعد از MI در بیماران دچار علائم افسردگی در مقایسه با بیماران فاقد علائم افسردگی حدود ۶ برابر بیشتر است و این خطر بالای مرگ و میر تا ۱۸ ماه بعد از

افسردگی به عنوان یک اختلال بسیار شایع با اثرات زیان‌بار در درصد قابل توجهی از بیماران سکته قلبی (Myocardial Infarction, MI) گزارش شده است (۱ و ۲). گرچه گزارشات از شیوع افسردگی پس از سکته قلبی با توجه به جمعیت‌های مختلف و ابزارهای مورد استفاده متفاوت بوده است اما آنچه مسلم است بروز افسردگی به طور چشمگیر در بیماران پس از سکته قلبی افزایش می‌یابد. افسردگی در بیش از ۴۵ درصد بیماران سکته قلبی بروز می‌کند (۳ و ۴). همچنین برآورد کلی از مطالعات مختلف نشان می‌دهد که افسردگی اساسی در ۲۰٪ بیماران بستری بعد از سکته قلبی (۵) و افسردگی خفیف یا علائم افسردگی در حدود همین مقدار بروز می‌کند به عبارت دیگر به طور کلی افسردگی (اساسی و خفیف) در ۳۵ درصد تا ۵۰ درصد موارد بیماران سکته قلبی گزارش شده است (۳ و ۴). افسردگی و خطر مرگ میر در بیماران پس از سکته قلبی: افسردگی شامل مجموعه از اختلالات خلقی با گرایش به مزمن شدن و علت بسیاری از ناتوانیهای جسمی و روانشناختی می‌باشد و شیوع آن در جمعیت عمومی در طی زندگی بین ۱۷ تا ۱۹ درصد می‌باشد (۶). مطالعات سازمان جهانی بهداشت نشان داده که

\* مسئول مقاله:

آدرس: اصفهان، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، تلفن: ۰۳۱۱-۶۶۹۵۲۹۲

e-mail: bagherian@med.mui.ac.ir

می توان در دو مقوله کلی مکانیزمهای رفتاری و مکانیزمهای زیست شناختی دسته بندی نمود. احتمالا ترکیبی از این دو دسته مکانیزم موجب افزایش خطر مرگ و میر در این بیماران می شود.

**مکانیزمهای رفتاری:** افسردگی یک متغیر پیش بینی کننده اصلی و مهم کیفیت پائین زندگی در سال بعد از MI است (۲۳). افسردگی پس از MI با تعلق و فقدان انگیزه در پیگیری برنامه های توانبخشی قلبی و افزایش رفتارهای پرخطر ارتباط دارد (۲۶-۲۴). همچنین افسردگی پس از MI می تواند موجب کاهش پذیرش درمان توسط بیمار و عدم پیروی از برنامه های پیشگیری و رژیم درمانی ویژه بیماران قلبی شده (۲۰) و از این طریق درمان بیماری سکتة قلبی را پیچیده تر سازد (۲۹-۲۷). افسردگی می تواند سایر ریسک فاکتورهای سکتة قلبی را تشدید نماید. به عنوان مثال افسردگی نیز ممکن است سبب افزایش مصرف سیگار، الکل، غذاهای پرچرب، سبک زندگی ناسالم و افزایش برخی رفتارهای پرخطر گردد (۳۱ و ۳۰). یک مطالعه اخیر رابطه بین بدبینی و رفتارهای پرخطر را به عنوان مکانیزمهای واسطه ای بین شرایط روانشناختی و فرآیندهای فیزیوپاتولوژیکی بیماریهای قلبی مورد تایید قرار داد. همچنین افسردگی می تواند سبب بیخوابی و خستگی مفرط شده و از این طریق با رویدادهای قلبی ارتباط یابد (۳۲).

**مکانیزمهای زیست شناختی:** علاوه بر پیامدهای رفتاری افسردگی، برخی مکانیزمهای فیزیولوژیکی احتمالی بین علائم روان شناختی افسردگی و مرگ میر بیماران MI مطرح می باشند (۱۴). در این مقاله به برخی از این مکانیزمهای فیزیولوژیکی اشاره خواهد شد.

**آرتمی:** برخی شواهد نشان می دهد که به خصوص فعال شدن مسیرهای استرس شامل دو سیستم سمپاتیک و محور (Hypophyseal-Pituitary Axis, HPA) (۳۳) و همچنین فرآیندهای التهابی دخیل در فیزیوپاتولوژی آترواسکلروز (۳۴)، مکانیزمهای واسطه ای بین افسردگی و رویداد های قلبی می باشند. افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک، کاهش تغییرپذیری ریت قلب و افزایش سطح کورتیزول در بیماران افسرده تایید شده است (۳۳).

سیستم اعصاب اتونوم قابلیت بالائی برای انطباق دارد و به ارگانیزم اجازه می دهد تعادل خود را در هنگام تجربه فشار و استرس حفظ نماید. برعکس فقدان این انعطاف پذیری می تواند منجر به آسیبهای جسمی و روانشناختی گردد. تحقیقات نشان داده است که آرتمی احتمالا یکی از مکانیزمهای است که می تواند رابطه بین عوامل روان شناختی نظیر علائم افسردگی و مرگ قلبی ناگهانی را تبیین نماید (۳۵). مطالعات متعددی رابطه بین تغییرپذیری ریت قلب در بیماران پس از سکتة قلبی و افزایش ریسک رویدادهای قلبی - عروقی شامل آرتمیهای بطنی و مرگ ناگهانی را نشان می دهد. اخیرا مطالعات نشان داده که بیماران قلبی با اختلالات افسردگی و اضطرابی در مقایسه با گروه کنترل غیر مبتلا به این اختلالات ناهنجاریهای را در (Heart Rate Variability, HRV) نشان می دهند. بنظر می رسد کاهش HRV نشاندهنده کاهش تونوسیتی عصب واگ (Decreased cardiac vagal tone) و افزایش فعالیت سمپاتیک در بیماران افسرده و مضطرب بوده و بازتابی از نقص در انعطاف پذیری مکانیزمهای فیزیولوژی هیجانی است. همچنین تعدادی از مطالعات نشان داده است که بیوفیدبک با استفاده از کنترل تنفسی، تکنیکهای آرام سازی و مراقبه می تواند سبب افزایش HRV شود (۳۶).

MI همچنان مشاهده میشود (۹). حتی بعد از کنترل اثرات سایر عوامل اصلی پیش بینی کننده عوارض MI و مرگ و میر پس از آن (نظیر LVEF، طبقه بندی کیلیپ، سن و سابقه MI قبلی) اثر افسردگی پس از MI به عنوان یک متغیر پیش بینی کننده مستقل برای مرگ و میر طی مدت طولانی باقی می ماند (۹ و ۱۴).

تحقیقات نشان دادند که خطر مرگ و میر فقط لزوما در بیماران که با معیارهای (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition, DSM-IV) گیرند بالا نیست، بلکه بیماران که دارای علائمی از افسردگی بوده ولی معیارهای DSM-IV برای تشخیص افسردگی را به صورت کامل دارا نمی باشند، نسبت به بیماران فاقد علائم افسردگی، دارای خطر مرگ و میر بالاتر هستند. یک مطالعه اخیر اختلال دیستایمیک را به عنوان یک ریسک فاکتور رویدادهای قلبی مورد تایید قرار داد (۱۵). حتی شواهد نشان می دهد بروز حداقل علائم افسردگی پس از MI می تواند بر پیش آگهی بیماری قلبی اثر منفی داشته باشد. ارتباط بین علائم خفیف افسردگی با افزایش خطرپذیری مرگ و میر بعد از MI یک یافته جدید است که توجه خاص به افسردگی پس از MI را مورد تاکید قرار می دهد. زیرا علائم خفیف افسردگی بیانگر سطوحی از استرس و هیجان منفی است که بیمار تجربه می کند (۱۶).

رابطه بین افسردگی و خطر مرگ و میر بصورت یک رابطه درجه بندی شده گزارش شده است. بدین ترتیب هر چه افسردگی شدیدتر باشد خطر مرگ و میر افزایش می یابد، افزایش خطر مرگ و میر از فاصله ۴ ماه تا ۱۰ سال پس از سکتة قلبی در بیماران MI که در زمان بستری افسردگی داشتند، مشخص شده است (۱۷ و ۱۸). گرچه مطالعات بسیار زیادی بر این نکته تاکید دارند که جدای از ویژگیهای MI و عوارض قلبی ناشی از آن، افسردگی یک عامل خطر ساز قوی و مستقل برای مرگ و میر پس از MI است (۱۵)، اما مکانیزمهای واسطه ای بین افسردگی و خطر مرگ و میر بصورت پراکنده در مطالعات مختلف مورد اشاره کلی قرار گرفته است. لذا هدف این مطالعه مروری جمع بندی و بیان فرآیندهای واسطه ای احتمالی بین افسردگی پس از سکتة قلبی و رویدادهای قلبی بعدی بر اساس شواهد تجربی و مطالعات مختلف می باشد.

**مکانیزمهای واسطه ای رابطه افسردگی و رویداد های قلبی:** تحقیقات بیانگر تاثیر عوامل روانی-اجتماعی در ایجاد و پیشرفت بیماریهای قلبی است (۱۹). رابطه بین افسردگی و بیماری قلبی یک ارتباط چند عاملی و دو طرفه است (۲۰). گرچه هنوز هیچ مکانیزم قطعی که بتواند رابطه افسردگی پس از سکتة قلبی و افزایش خطر مرگ و میر را به خوبی تبیین نماید، شناخته نشده است (۲۱). اما شواهد نشان می دهد که بطور بالقوه مکانیزمهای رفتاری و فیزیولوژیکی بسیاری مطرح می باشند که از طریق آنها می توان توضیح داد چگونه افسردگی ریسک بروز بیماری کرونر، عوارض بعدی و مرگ و میر را افزایش می دهد (۲۲). این مکانیزمها شامل اثرات سوء داروهای ضد افسردگی بر قلب، رابطه افسردگی با ریسک فاکتورهای قلبی نظیر افزایش مصرف سیگار، فشار خون، دیابت و کاهش ظرفیت عملکردی قلب، رابطه افسردگی با شدت بیشتر بیماری کرونر، عدم پیروی نسبت به پیشگیری و رعایت رژیم درمانی قلبی، کاهش تغییرپذیری ریت قلب، افزایش انعقادپذیری، فرآیندهای التهابی، اختلال در عملکرد آندوتلیال و تغییرات هورمونی و ناهنجاریهای متابولیک می باشند. مکانیزمهای بالقوه مطرح را

پلاکتها در بیماران دچار افسردگی است. پایه های عصبی - زیستی افسردگی با تغییر گیرنده های سروتونین و راههای انتقال آن ارتباط بسیار نزدیک دارد (۴۵ و ۴۶). گیرنده های پلاکتها در بیماران افسرده دستخوش تغییراتی می شود که یکی از آنها تغییر در گیرنده 5HT<sub>2</sub> است و این تغییر منجر به افزایش سطح فعالیت پلاکتها می شود (۴۷). برخی مطالعات تغییراتی را در سطح سروتونین خون بیماران افسرده نشان دادند (۴۴). همچنین افزایش انعقادپذیری و افزایش سطح خونی سروتونین با افزایش ریسک رویدادهای قلبی در بیماران MI ارتباط داشته است. در یک مطالعه از ۲۵ بیمار با افسردگی پس از MI خواسته شد قبل از شروع مصرف Mirtazapine و یا پلاسبو و بعد از ۸ هفته درمان با داروی مذکور به منظور نمونه گیری خون مراجعه کنند. گروه کنترل شامل ۲۲ بیمار پس از سکنه قلبی بدون افسردگی بودند که با بیماران گروه اول همتا شده بودند. پلاکتها و کل گیرنده های 5-HT خون (اما نه انعقادپذیری) بطور معنی داری در بیماران افسرده پس از سکنه قلبی افزایش یافت. درمان با Mirtazapine کاهش غیر معنی داری در انعقادپذیری و پلاکتهای 5-HT نشان داد (۴۴).

با این حال، در حالیکه بسیاری از مطالعات دریافته اند که بیماران دچار افسردگی دارای انعقادپذیری بالاتری هستند تعدادی از مطالعات دیگر چنین رابطه ای را نشان ندادند و حتی برخی سطح پائین انعقادپذیری را در بیماران دچار افسردگی را نشان دادند (۴۳).

به عنوان نمونه در یک مطالعه اخیر میزان انعقادپذیری در ۱۰۴ بیمار کرونر قلبی (Coronary Heart Disease, CHD) شامل ۵۸ بیمار با افسردگی ماژور و ۴۸ بیمار بدون افسردگی اندازه گیری شد. به آزمودنیها دستور داده شد از مصرف اسپرین به مدت ۷ روز خودداری نمایند. در این مطالعه هیچ شواهدی مبنی بر رابطه افسردگی و افزایش انعقادپذیری مشاهده نشد. یافته های این مطالعه نقش انعقادپذیری را در رابطه افسردگی و بیماری قلبی در بیماران CHD نشان نداد (۴۸). بنابر این مطالعات قویتر با متدولوژی دقیق تر و طولانی تر به همراه روشهای استاندارد اندازه گیری در ارزیابی پلاکتها برای مطالعه چنین موضوعی ضرورت دارد.

**التهاب و مکانیزم سیستم ایمنی:** علاوه بر اثر مستقیم (مسیرهای استرس) افسردگی بر سیستم قلب و عروق، فعال شدن مسیرهای استرس می تواند باعث آزاد سازی سایتوکاینهای التهابی نظیر IL6، TNF $\alpha$  و C-reactive Protein, CRP شود (۳۳). افسردگی ماژور در افراد سالم از نظر جسمی با ناهنجاریهای ایمنی شامل IL6، TNF $\alpha$ ، CRP همراه است. از طرف دیگر در بیماران MI افزایش مارکرهای ایمنی نظیر CRP و TNF $\alpha$  با افزایش رویدادهای قلبی ارتباط دارد (۴۹). بنابراین یکی از راههای تاثیر عوامل روان شناختی در پیشرفت عارضه سکنه قلبی مکانیزمهای سایکونورواپیمونولوژیکی است (۵۰ و ۵۱). در حالی که شواهد پژوهشی تأثیر عوامل روان شناختی بر سیستم ایمنی را نشان می دهد، نقش این سیستم در سیر بیماری عروق کرونر و تظاهرات بالینی آن تأیید شده است. به نظر می رسد بخشی از رابطه بین عوامل روان شناختی و سندرم های عروق کرونر به نقش میانجی سیستم ایمنی مربوط میشود (۷).

ریسک فاکتورهای روان شناختی بیماری عروق کرونر را می توان در سه طبقه اصلی در نظر گرفت. ریسک فاکتورهای مزمن روان شناختی (نظیر خصومت و شرایط اجتماعی-اقتصادی پائین) که می تواند در مراحل اولیه بیماری

فرضیه آریتمیهای قلبی خطرناک در بیماران افسرده با استفاده از مدل افسردگی آزمایشی (بی تفاوتی و کاهش پاسخ دهی به محرکها) در حیوانات مورد آزمون قرار گرفت. گروهی از موشها به مدت ۴ هفته در معرض استرس متوسط و مزمن قرار گرفتند بطوریکه بی تفاوتی و کاهش پاسخ دهی را نشان دادند و با گروه کنترل مقایسه شدند. موشهای گروه آزمایش نسبت به آریتمی های بنطی آسیب پذیری نشان دادند. یافته های این پژوهش نشان داد که وجود علائم افسردگی با کاهش آستانه در برابر آریتمیهای بنطی ارتباط دارد. آریتمیهای بنطی در افزایش ریسک رویدادهای قلبی عروقی در بیماران قلبی دچار افسردگی دخالت دارد (۳۷).

مقایسه بیماران قلبی افسرده و غیر افسرده که از لحاظ سن و جنس همتاسازی شده بودند، نشان داد که بیماران قلبی افسرده دچار کاهش تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) می شوند (۳۸). کاهش تغییرپذیری ضربان قلب نشانگر تن غیر طبیعی سمپاتیک همراه درونداد پائین (غیر طبیعی) عصبی سیستم پاراسمپاتیک به قلب یا بدون همراهی با درونداد پائین سیستم پاراسمپاتیک به قلب است. این وضعیت می تواند مکانیزم واسطه ای بین افسردگی پس از سکنه قلبی و افزایش قابل توجه خطر مرگ ناگهانی باشد. بیماران مبتلا به افسردگی پس از MI نسبت به بیماران قلبی غیر افسرده دارای میزان انقباضات نابجای بنطی (Premature Ventricular Contraction, PVC) بالاتری هستند (۳۹).

مقایسه بیماران پس از سکنه قلبی دچار افسردگی توام با انقباضات نابجای بنطی قلب (PVC) با بیماران پس از سکنه قلبی بدون این مشکل طی ده ساعت نشان داد که بین علائم افسردگی و انقباضات نابجای بنطی تعامل وجود دارد (۱۴). شواهد حاصل از مطالعه بر نمونه های حیوانی و انسانی (مطالعاتی که رویدادهای قلبی را با عوامل روان شناختی مرتبط ساخته است) نشان می دهد که در مرگ ناگهانی قلبی، مکانیزم آریتمی از اهمیت ویژه برخوردار است (۳۹ و ۴۰). فرض اساسی در پژوهشهای فوق این است که بافتهای عضله آسیب دیده قلب بعد از MI، ایسکمی حاد و برانگیختگی هیجانی به سادگی می توانند موجب آریتمیهای بنطی شوند (۱۴).

اگرچه برخی یافته ها بیانگر آنست که احتمالاً بین ضربانهای زودرس بنطی با افزایش مرگ و میر پس از MI رابطه وجود دارد، اما حتی با کنترل آریتمی مرگ و میر در بیماران افسرده کاهش نمی یابد (۴۱ و ۱۴). یافته های پژوهشی اخیر نشان داده است که بیش از ضرورت تلاش برای کنترل آریتمی، آنچه برای بهبود و افزایش طول زندگی در بیماران با PVC ضرورت دارد، پیشگیری یا درمان افسردگی است (۴۲ و ۴۱ و ۱۴).

**تبادل حیاتی و افزایش انعقادپذیری:** ناهنجاریهای عملکرد پلاکتها و افزایش انعقادپذیری به عنوان دیگر مکانیزم احتمالی بین افسردگی و پیامدهای قلبی ناگوار در نظر گرفته شده است. پلاکتها با توجه به شباهت بیولوژیکی که با سیستم اعصاب مرکزی دارند به خصوص در ذخیره سازی و متابولیسم سروتونین نقش دارند. با در نظر گرفتن این شباهت و نقش پلاکتها در بیولوژی بیماری قلبی عروقی این احتمال بطور قوی مطرح می باشد که پلاکتها نقش مهمی در افزایش ریسک رویدادهای قلبی در بیماران قلبی دچار افسردگی دارند (۴۳). از طرف دیگر افسردگی در بیماران مبتلا به اختلال روانشناختی (غیر جسمی) با افزایش انعقادپذیری ارتباط دارد (۴۴). همچنین برخی شواهد بیانگر افزایش فعالیت

هموسیستئین پائین تر است و افزایش نمرات در بدبینی با افزایش IL6، CRP، فیبرینوژن و هموسیستئین همراه است. بدبینی با سطح بالای مارکرهای التهابی ارتباط دارد. همچنین در مطالعه دیگر Von Kanel و همکاران رابطه علائم افسردگی و افزایش مارکرهای التهابی نظیر IL6 را در بیماران PTSD بعد از سکنه قلبی نشان دادند (۵۷).

افسردگی می تواند سبب تغییرات سیستم ایمنی گردد. همیسته های ایمنی شناختی افسردگی شامل افزایش لوکوسیت های خون محیطی (عمدتا نوتروفیلها و منوسیتها)، کاهش تعداد لنفوسیتها، افزایش غلظت سایتوکاینهای در خون (IL6، TNF- $\alpha$ )، کاهش شاخصهای کارکردی و افزایش پادزهر برای انواع ویروسها از جمله ویروس سیتومگال می باشد (۵۸-۴۹). همچنین فعالیت زیاد سیستم رها ساز کورتیکوتروپین (CRH) به خوبی در افسردگی مشاهده میشود. این مکانیزمها می توانند موجب فرآیندهایی گردند که در تبدیل پلاکهای آترواسکلروتیک از حالت پایدار به ناپایدار درگیر هستند (۵۰). این فرآیندها عوامل احتمالی هستند که اساساً در ایجاد نقش پیش بینی کننده افسردگی در سندرمهای قلبی و پیش آگهی بیماری قلبی در بیماران MI دخالت دارند (۵۰ و ۵۸).

**سایر مکانیزمهای احتمالی:** مکانیزمهای احتمالی دیگری وجود دارند که تاکنون در رابطه افسردگی و افزایش عوارض و مرگ و میر پس از MI مطرح نشده اند. افسردگی با افزایش فعالیت سیستم اعصاب سمپاتیک ارتباط دارد (۵۹). شواهد اخیر نشان داده است که بیماران قلبی افسرده، دچار تغییرات در سرعت ضربان قلبی هستند. لذا این نشانه بیانگر اینست که افسردگی احتمالاً با تغییرات در تعادل بین سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک ارتباط داشته باشد (۶۰). فعالیت سیستم اعصاب سمپاتیک علاوه بر ارتباط با افزایش بروز ایسکمی میوکارد و آریتمی ممکن است سبب افزایش فشار خون، مقاومت انسولین، افزایش آسیب پذیری به عفونت شود (۶۱). همچنین افسردگی با کمبود اسید چرب امگا ۳ و افزایش سطح هموسیستئین که احتمالاً سبب تشدید بیماری قلبی می شود ارتباط دارد و لذا سبب پیامدها و اثرات ناگوار پس از MI می شود (۶۲).

#### نتیجه گیری

مکانیزمهای متعدد رفتاری (به ویژه کاهش پذیرش توصیه های طبی)، عصبی-هورمونی، ایمنی شناختی و انعقادپذیری به عنوان راههایی مطرح شده است که از طریق آنها افسردگی می تواند دارای پیامدهای جدی و خطرآفرینی برای بیماران MI باشد. در مجموع به نظر میرسد که به ویژه افزایش انعقادپذیری یا آریتمیها می توانند به طور مستقیم سبب افزایش مرگ و میر در بیماران قلبی افسرده باشد. با این وجود، در مورد رابطه افسردگی و افزایش انعقادپذیری هنوز انجام مطالعات قویتر با متدولوژی دقیق تر، طولانی تر و همچنین با روشهای استاندارد اندازه گیری در ارزیابی پلاکتها ضرورت دارد.

دخالتهای داشته باشد، عوامل دوره ای (نظیر افسردگی و فرسودگی) که نقش آن ها در انتقال پلاک آترواسکلروتیک پایدار به ناپایدار قابل توجه است و عوامل آشکار سازنده حاد روان شناختی (نظیر استرس روانی و خشم) که می تواند به ایجاد ایسکمی میوکاردیال و پارگی پلاک کمک نماید (۷).

منظور از ریسک فاکتورهای دوره ای عوامل گذرا (با طول مدت بیشتر از چند هفته تا دو سال) نظیر "اختلال افسردگی اساسی و فرسودگی" هستند. شواهد نشان می دهد غالب ریسک فاکتورهای دوره ای با افزایش ریسک اولین حمله قلبی و یا حمله قلبی مجدد طی دو سال بعد ارتباط دارد (۵۲ و ۵۳). ارزش "افسردگی" به عنوان متغیر پیش بینی کننده پیامدهای نامطلوب حملات قلبی در دراز مدت به ماهیت عودکننده "افسردگی" بستگی دارد (۱۱). در افسردگی اساسی تحریک ترشح سیستم هورمونی کورتیکوتروپین (CRH) و فعال شدن محور HPA بطور مکرر و بدنبال آن بی نظمی در این محور مشاهده شده است (۵۱ و ۵۴). بدلیل آنکه ریسک فاکتورهای روانشناختی دوره ای ماهیت موقتی و گذرا دارند در اکثر مطالعات، همبستگی های معنی داری بین این عوامل و شدت CHD بدست نیامده است (۳۴). بنابراین فرآیندهایی که در تبدیل پلاکهای آترواسکلروتیک از حالت پایدار به ناپایدار درگیر هستند، عوامل احتمالی هستند که اساساً در ایجاد نقش پیش بینی کننده افسردگی و سایر عوامل دوره ای در سندرمهای قلبی حاد دخالت دارند (۵۵ و ۵۲ و ۲۱).

شروع و پیشرفت تصلب شرایین با شدت التهاب عروق ارتباط دارد. شدت التهاب عروق با افزایش سطح واسطه های التهابی نظیر IL1، IL6، TNF $\alpha$  و CRP مشخص می شود (۵۶). CRP به خصوص به عنوان یک پیش بینی کننده قابل توجه از افزایش خطر ظاهر شده است (۵۶). در افراد بدون بیماری قلبی مشخص افزایش سطح CRP ریسک بالاتر سندرم حاد قلبی را پیش بینی می کند. در افرادی که یک MI حاد داشته اند، سطح بالای CRP با پیش آگهی بد به ویژه در مردان رابطه دارد. بنابر این پیامدهای ناگوار قلبی و افسردگی می توانند از طریق مسیرهای مربوط به CRP و سایر شاخصهای التهابی به هم مربوط شوند (۳۴).

در مطالعه ای یک گروه شامل ۵۷ بیمار با افسردگی پس از MI با یک گروه شامل ۴۶ بیمار MI غیر افسرده که هم‌تاسازی شده بودند از نظر پارامترهای ایمنی مقایسه گردیدند. در حالیکه یافته های این مطالعه هیچ نشانه ای از افزایش معنی دار مارکرهای ایمنی در گروه مبتلا به افسردگی پس از MI نشان نداد (۴۹) در یک مطالعه اخیر رابطه خوش بینی/ بد بینی با سطح مارکرهای التهابی مورد تایید قرار گرفت (۳۲). خوش بینی و بدبینی با مرگ و میر در بیماران قلبی و پیشرفت بیماری ارتباط دارد. در مطالعه مذکور خوش بینی/ بد بینی با سطح مارکرهای التهابی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که هر چقدر نمرات خوش بینی بالاتر باشد سطح مارکرهای التهابی IL6، فیبرینوژن و

## The Mediating Processes between Depression and Cardiac Adverse Events

**R. Bagherian (PhD)<sup>\*1</sup>, H. Sanei (MD)<sup>2</sup>, H. Kalantari (MD)<sup>3</sup>**

1. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2. Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3. Department of Internal Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

---

**J Babol Univ Med Sci; 13(6); Nov 2011**

**Received: Nov 23<sup>rd</sup> 2010, Revised: Feb 9<sup>th</sup> 2011, Accepted: Apr 27<sup>th</sup> 2011.**

### **ABSTRACT**

Depressive symptoms are common among post myocardial infarction (MI) patients and may cause negative impacts on cardiac prognosis. The studies supported that depression is an independent risk factor for poor prognosis in post MI patients.

The various articles about the plausible mechanisms between post-MI depression and adverse outcomes were found and studied. The plausible pathways involved in this link were described.

The study of the results of these articles showed that the different behavioral, neuroendocrinological, and immunological, arrhythmias mechanisms and increased thrombosis are likely the pathways by which depression may cause increased risk for adverse outcomes and mortality. It seems that particularly increased thrombosis and arrhythmias may cause increased risk for mortality in depressed patients with heart disease. This review showed important role of psychological and biological pathways for increasing risk of mortality and adverse consequences among patients with post MI depression.

**KEY WORDS:** *Depression, Myocardial infarction, Cardiac adverse events, Behavioral mechanisms, Biological mechanisms.*

---

**\*Corresponding Author;**

**Address:** Department of Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Tel:** +98 311 6695292

**E-mail:** Bagherian@med.mui.ac.ir

## References

1. Bagherian R, Maroofi M, Fatolah Gol M, Saneie S. Coping strategies among post myocardial infarction patients with anxiety symptoms. *J Babol Univ Med Sci* 2010;12(3):50-7. [in Persian]
2. Ziegelstein RC. Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *JAMA* 2001;286(13):1621-7.
3. Bagherian R, Maroofi M, Fatolah Gol M, Zare F. Prevalence of anxiety, depression and coping styles in myocardial infarction patients hospitalized in Isfahan hospitals. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2010;20(77):35-43. [in Persian]
4. Fauerbach JA, Bush DE, Thombs BD, McCann UD, Fogel J, Ziegelstein RC. Depression following acute myocardial infarction: A prospective relationship with ongoing health and function. *Psychosomatics* 2005;46(4):355-61.
5. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Postgrad Med J* 2010;86(1014):193-6.
6. Kheirkhah F, Moghadamnia AA, Tayebi G, Bijani A, Tayebi P, Salavati A. Effect of Ketamine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Babol Univ Med Sci* 2010;12(4):14-20. [in Persian]
7. Spiessl H, Hubner-Liebermann B, Hajak G. Depression, a major disorder in health care. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131(1-2):35-40.
8. Spijkerman TA, van den Brinka RH, Jansena JH, Crijns HJ, Ormel J. Who is at risk of post-MI depressive symptoms? *J Psychosom Res* 2005;58(5):425-32.
9. Parakh K, Thombs BD, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. Effect of depression on late (8 years) mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101(5):602-6.
10. De Jonge P, Spijkerman TA, van den Brink RH, Ormel J. Depression after myocardial infarction is a risk factor for declining health-related quality of life and increased disability and cardiac complaints at 12 months. *Heart* 2006;92(1):32-9.
11. Bagherian Sararoudi R, Guilani B, Bahrami Ehsan H, Saneie H. Relationship between post- myocardial infarction depression and left ventricular function. *Iran J Psychiatry Clin Psychol* 2008;13(4):320-7. [in Persian]
12. Welin C, Lappas G, Wilhelmsen L. Independent importance of psychosocial factors for prognosis after myocardial infarction. *J Intern Med* 2000;247(6):629-39.
13. Kurdyak PA, Chong A, Gnam WH, Goering P, Alter DA. Depression and self-reported functional status: impact on mortality following acute myocardial infarction. *J Eval Clin Pract* 2011;17(3):444-51.
14. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91(4):999-1005.
15. Rafanelli C, Milanese Y, Roncuzzi R, Pancaldi LG. Dysthymia before myocardial infarction as a cardiac risk factor at 2.5-year follow-up. *Psychosomatics* 2010;51(1):8-13.
16. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;88(4):337-41.
17. Denollet J, Vaes J, and Brutsaert DL. Inadequate response to treatment in coronary heart disease: adverse effects of type D personality and younger age on 5-year prognosis and quality of life. *Circulation* 2000;102(6): 630-5.
18. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation* 2000;102(15):1773-9.
19. Franklin BA. Impact of psychosocial risk factors on the heart: changing paradigms and perceptions. *Phys Sportsmed* 2009;37(3):35-7.
20. Lippi G, Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M. Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(3):325-36.
21. Lane D, Carroll D, Ring C, Beevers DG, Lip GY. Mortality and quality of life 12 months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety. *Psychosom Med* 2001;63(2):221-30.

22. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 2002;53(4):897-902.
23. Beck CA, Joseph L, Belisle P, Pilote L; QOLAMI-Investigators (Quality of life in acute myocardial infarction). Predictors of quality of life 6 months and 1 year after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;142(2):271-9.
24. Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Jaffe AS. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol* 1995;14(1):88-90.
25. Lane D, Carroll D, Ring C, Beevers DG, Lip GY. Predictors of attendance at cardiac rehabilitation after myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2001;51(3):497-501.
26. Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL, et al. Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the cardiac arrhythmia pilot study (CAPS). *Am J Cardiol* 1990;66(1):59-62.
27. Bagherian R, Bahrami-Ehsan H, Guilani B, Saneei H. Personal perceived control and post-MI depression. *J Clin Psychol* 2009;1(2):61-70. [in Persian]
28. Rowan PJ, Haas D, Campbell JA, Maclean DR, Davidson KW. Depressive symptoms have an independent, gradient risk for coronary heart disease incidence in a random, population-based sample. *Ann Epidemiol* 2005;15(4):316-20.
29. Ellis JJ, Eagle KA, Kline-Rogers EM, Erickson SR. Depressive symptoms and treatment after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2005;99(3):443-7.
30. Barnhart JM, Wright ND, Freeman K, Silagy F, Correa N, Walker EA. Risk perception and its association with cardiac risk and health behaviors among urban minority adults: the Bronx Coronary Risk Perception study. *Am J Health Promot* 2009;23(5):339-42.
31. Glassy CM, Lemus H, Cronan T, Glassy MS, Talavera GA. Relationship between depressive symptoms and cardiovascular risk factors among selected Latino patients at a community clinic. *Psychol Health Med* 2010;15(2):117-26.
32. Roy B, Diez-Roux AV, Seeman T, Ranjit N, Shea S, Cushman M. Association of optimism and pessimism with inflammation and hemostasis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) *Psychosom Med* 2010;72(2):134-40.
33. Brown AD, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder : autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs* 2009;23(7):583-602.
34. Bagherian R, Andalib A. The role of psychoneuroimmunological processes in pathogenesis of coronary artery disease. *J Isfahan Med Sch* 2010;28(107):293-302. [in Persian]
35. Verrier RL. Behavioral stress, myocardial ischemia, and arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. Toronto: WB Saunders 1990; pp: 343-52.
36. Servant D, Logier R, Moustier Y, Goudemand M. Heart rate variability. Applications in psychiatry. *Encephale*, 2009;35(5):423-8. [Article in French]
37. Grippo AJ, Santos CM, Johnson RF, Beltz TG, Martins JB, Felder RB, Johnson AK. Increased susceptibility to ventricular arrhythmias in a rodent model of experimental depression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286(2): 619-26.
38. Stein PK, Carney RM, Freedland KE, et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000;48(4-5):493-500.
39. Carney RM, Rich MW, TeVelde A, Saini J, Clark K, Freedland KE. The relationship between heart rate, heart rate variability and depression in patients with coronary artery disease. *J Psychosom Res* 1988;32(2):159-64.
40. Kamarck T, Jennings JR. Biobehavioral factors in sudden cardiac death. *Psychol Bull* 1991;109(1):42-75.
41. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients: Risk-benefit reconsidered. *JAMA* 1993;269(20):2673-5.

42. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324(12):781-8.
43. Parakh K, Sakhuja A, Bhat U, Ziegelstein RC. Platelet functions in patients with depression. *South Med J* 2008; 101(6):612-7.
44. Schins A, Hamulyák K, Scharpé S, et al. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. *Life Sci* 2004;24;76(6):637-50.
45. Franke L, Schewe HJ, Muller B, et al. Serotonergic platelet variables in unmedicated patients suffering from major depression and healthy subjects: relationship between 5HT content and 5HT uptake. *Life Sci* 2000;67(3):301-15.
46. Hrdina PD, Bakish D, Ravindran A, et al. Platelet serotonergic indices in major depression: up-regulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors unchanged by antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 1997;66(2-3):73-85.
47. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004;116(4):9-16.
48. Gehi A, Musselman D, Otte C, Bruce Royster E, Ali S, Whooley MA. Depression and platelet activation in outpatients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychiatry Res* 2010; 28;175(3):200-4.
49. Schins A, Tulner D, Lousberg R, et al. Inflammatory markers in depressed post-myocardial infarction patients. *J Psychiatr Res* 2005;39(2):137-44.
50. Kop WJ. The Integration of cardiovascular behavioral medicine and psychoneuroimmunology: new developments based on converging research fields. *Brain Behav Immun* 2003;17(4):233-7.
51. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res* 2002;53(4):873-6.
52. Kop WJ, Gottdiener JS. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005;67(1):37-41.
53. Bagherian R, Saneei H, Bahrami Ehsan H. Demographic and medical predictors of The onset of post-MI depression. *ARYA Atheroscler J* 2007;3(2):104-9.
54. Bagherian R. Type D personality. *J Res Behav Sci* 2009;7(1):75-85. [in Persian]
55. Gidrona Y, Gilutzb H, Bergere R, Huleiheld M. Molecular and cellular interface between behavior and acute coronary syndromes. *Cardiovasc Res* 2002;56(1):15-21.
56. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
57. von Känel R, Begré S, Abbas CC, Saner H, Gander ML, Schmid JP. Inflammatory biomarkers in patients with posttraumatic stress disorder caused by myocardial infarction and the role of depressive symptoms. *Neuroimmunomodulation* 2010;17(1):39-46.
58. Pasic J, Levy WC, Sullivan MD. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med* 2003;65(2):181-93.
59. Hughes JW, Watkins L, Blumenthal JA, Kuhn C, Sherwood A. Depression and anxiety symptoms are related to increased 24-hour urinary norepinephrine excretion among healthy middle-aged women. *J Psychosom Res* 2004;57(4): 353-8.
60. Vigo DE, Nicola Siri L, Ladron De Guevara MS, et al. Relation of depression to heart rate nonlinear dynamics in patients > or =60 years of age with recent unstable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93(6):756-60.
61. O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM* 2000;93(6):323-33.
62. Severus WE, Littman AB, Stoll AL. Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2001;9(6):280-93.