مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره سیزدهم، شمارهٔ ۶، آبان ۱۳۹۰، صفحه ۶۶-۵۹

فرآیندهای واسطه ای بین افسردگی و رویدادهای قلبی

رضا باقریان سرارودی(PhD)*[۱]، حمید صانعی(MD)[۲]، حمید کلانتری(MD)[۳]

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 پیش آگهی بیماری قلبی این بیماران تاثیرات منفی دارد. مطالعات این ادعا را مورد تایید قرار داده اند که افسردگی یک عامل خطر مستقلی برای پیش آگهی 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 جمع بندی حاصل از مرور آنها، در این مقاله مسیرهای متفاوت که احتمالا در این ارتباط درگیر هستند بیان گردید. مرور نتایج مطالعات مختلف نشان داد که مکانیزمهای متعدد رفتاری، عصبی- هورمونی، ایمنی شناختی، آریتمی و انعقادپذیری به عنوان راههایی مطرح می باشند که از طریق آنها افسردگی می تواند دارای پیامدهای جدی بوده و سبب افزایش مرگ و میر بیماران انفارکتوس میوکارد شوند. به نظر میرسد که به ویژه افزایش انعقادپذیری و آریتمیها می توانند به طور مستقیم سبب افزایش مرگ و میر در بیماران قلبی افسرده شود. این مطالعه مروری اهمیت نقش مسیرهای روانشناختی و زیست شناختی را در افزایش مرگ و میر و پیامدهای ناگوار در بیماران مبتلا به افسردگی پس از سکته قلبی مورد تاکید قرار می دهد.

واژه های کلیدی: افسردگی، سکته قلبی، پیامدهای ناگوار قلبی، مکانیزمهای رفتاری، مکانیزمهای زیست شناختی.

مقدمه

افسردگی به عنوان یک اختلال بسیار شایع با اثرات زیان بار در درصد قابل توجهی از بیماران سکته قلبی (Myocardial Infarction, MI) گزارش شده است (۲و۱). 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 می یابد. افسردگی در بیش از ۴۵ درصد بیماران سکته قلبی بروز می کند (۴و۳). همچنین برآورد کلی از مطالعات مختلف نشان می دهد که افسردگی اساسی در ۲۰٪ بیماران بستری بعد از سکته قلبی (۵) و افسردگی خفیف یا علائم افسردگی در حدود همین مقدار بروز می کند به عبارت دیگر به طور کلی افسردگی (اساسی و خفیف) در ۳۵ درصد تا ۵۰ درصد موارد بیماران سکته قلبی گزارش شده است (۴و۳). 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 می باشد و شیوع آن در جمعیت عمومی در طی زندگی بین ۱۷ تا ۱۹ درصد می باشد (۶). مطالعات سازمان جهانی بهداشت نشان داده که افسردگی در سراسر جهان یکی از عوامل اصلی تعیین کننده 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 می شود (۷و۵). تحقیقات نشان داده که افسردگی پس از MI صرفا" یک واکنش گذرا به یک رویداد استرس زا نیست، بلکه بیماران مبتلا به علائم افسردگی تا مدتها بعد از MI از افسردگی رنج می برند (۸). مطالعات متعدد نشان داده که علائم افسردگی بعد از MI یک عامل خطرساز مستقل برای مرگ و میر بیماران می باشد (۹)، به گونه ای که پیامدهای آن قابل مقایسه با تاثیر عملکرد بطن چپ (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) و ضعف در مراقبتهای پزشکی و بهداشتی است (۱۲-۱۰). 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

* مسئول مقاله:
آدرس: اصفهان، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، تلفن: ۶۶۹۵۲۹۲-۰۳۱۱
e-mail: bagherian@med.mui.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.8.7]

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 (۱۴و۹).

تحقیقات نشان دادند که خطر مرگ و میر فقط لزوما در بیمارانی که با معیارهای (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition, DSM-IV تشخیص افسردگی می گیرند بالا نیست، بلکه بیمارانی 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 سکته قلبی در بیماران MI که در زمان بستری افسردگی داشتند، مشخص شده است (۱۸و۱۷و۱۴). گرچه مطالعات بسیار زیادی بر این نکته تاکید دارند که جدای از ویژگیهای MI و عوارض قلبی ناشی از آن، افسردگی یک عامل خطرساز 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 سکته 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 سکته قلبی و افزیش 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 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 تعلل 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 سکته قلبی را پیچیده تر سازد (۲۹-۲۷). افسردگی می تواند سایر ریسک فاکتورهای سکته 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 (۳۱و۳۰). 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 بیولوژیکی اشاره خواهد شد.

آریتمی: 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 آترواسکلروزیز (۳۴)، مکانیزمهای واسطه ای بین افسردگی و رویداد های قلبی می باشند. افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک، کاهش تغییرپذیری ریت قلب و افزایش سطح کورتیزل 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 آریتمی احتمالا یکی از مکانیزمهائی 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 سکته قلبی و افزایش ریسک رویدادهای قلبی – عروقی شامل آریتمیهای 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 ناهنجاریهائی 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).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.8.7]

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 بطنی آسیب پذیری نشان دادند. یافته های این پژوهش نشان داد که وجود علائم افسردگی با کاهش آستانه در برابر آریتمیهای بطنی ارتباط دارد. آریتمیهای بطنی 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 سکته 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 بطنی (Premature Ventricular Contraction, PVC) بالاتری هستند (۳۹).

مقایسه بیماران پس از سکته قلبی دچار افسردگی توام با انقباضات نابجای بطنی قلب (PVC) با بیماران پس از سکته قلبی بدون این مشکل طی ده ساعت نشان داد که بین علائم افسردگی و انقباضات نابجای بطنی 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 (۴۰و۳۹و۱۴). 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 بطنی شوند (۱۴).

اگرچه برخی یافته ها بیانگر آنست که احتمالا بین ضربانهای زودرس بطنی 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 (۴۱و۱۴). 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 (۴۲و۴۱و۱۴).

تعادل 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 پلاکتها در بیماران دچار افسردگی است. پایه های عصبی – زیستی افسردگی با تغییر گیرنده های سروتونین و راههای انتقال آن ارتباط بسیار نزدیک دارد (۴۶و۴۵). گیرنده های پلاکتها در بیماران افسرده دستخوش تغییراتی می شود که یکی از آنها تغییر در گیرنده 5HT2 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 سکته 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 سکته 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 دریافتند که بیماران دچار افسردگی دارای انعقادپذیری بالائی 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 آسپرین 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، TNFα و (C-reactive Protein, CRP) شود (۳۳). افسردگی ماژور در افراد سالم از نظر جسمی با ناهنجاریهای ایمنی شامل IL6، TNFα، CRP همراه است. از طرف دیگر در بیماران MI افزایش مارکرهای ایمنی نظیر CRP و TNFα با افزایش رویدادهای قلبی ارتباط دارد (۴۹). بنابراین یکی از راههای تاثیر عوامل روان شناختی در پیشرفت عارضه سکته قلبی مکانیزمهای سایکونوروایمونولوژیکی است (۵۱و۵۰و۷). 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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.8.7]

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

منظور از ریسک فاکتورهای دوره ای عوامل گذرا (با طول مدت بیـشتر از چند هفته تا دو سال) نظیر "اختلال افسردگی اساسی و فرسودگی" هستند. شواهد نشان می دهد غالب ریسک فاکتورهای دوره ای با افزایش ریـسک اولـین حملـه قلبـی و یـا حملـه قلبـی مجـدد طـی دو سـال بعـد ارتبـاط دارد (۵۳و۵۲). 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 کورتیکـوتروپین (CRH) و فعـال شـدن محـور HPA بطور مکرر و بدنبال آن بـی نظمـی در ایـن محـور مـشاهده شـده اسـت (۵۴و۵۱). بدلیل آنکه ریسک فاکتورهای روانـشناختی دوره ای ماهیـت مـوقتی و گذرا دارند در اکثر مطالعات، همبستگی های معنی داری بین این عوامل و شـدت CHD بدست نیامده است (۳۴). بنـابراین فرآینـدهایی کـه در تبـدیل پلاکهـای آترواسکلروتیک از حالت پایدار به ناپایدار درگیر هستند، عوامل احتمالی هستند که اساساً در ایجاد نقـش پـیش بینـی کننـده افـسردگی و سـایر عوامـل دوره ای در سندرمهای قلبی حاد دخالت دارند (۵۵و۵۲و۲۱).

شروع و پیشرفت تصلب شرایین با شدت التهاب عروق ارتبـاط دارد. شـدت التهاب عروق با افزایش سطح واسطه های التهابی نظیـر IL1، IL6، TNFα و CRP مشخص می شود (۵۶). CRP به خصوص به عنـوان یـک پـیش بینـی کننده قابل توجه از افزایش خطر ظاهر شده اسـت (۵۶). در افـراد بـدون بیمـاری قلبی مشخص افزایش سطح CRP ریسک بالاتر سندرم حاد قلبی را پیش بینـی می کند. در افرادی که یک MI حاد داشته انـد، سـطح بـالای CRP بـا پـیش آگهی بد به ویژه در مردان رابطه دارد. بنابر این پیامدهای ناگوار قلبی و افـسردگی می توانند از طریق مسیرهای مربوط به CRP و سایر شاخصهای التهابی به هـم مربوط شوند (۳۴).

در مطالعه ای یک گروه شامل ۵۷ بیمار با افسردگی پس از MI بـا یـک 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 التهـابی مـورد تایید قرار گرفت (۳۲). خوش بینی و بدبینی بـا مـرگ و میـر در بیمـاران قلبـی و پیشرفت بیماری ارتباط دارد. در مطالعه مذکور خـوش بینـی/ بـد بینـی بـا سـطح مارکرهای التهابی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعـه نـشان داد کـه هـر چقدر نمرات خوش بینی بالاتر باشد سطح مارکرهای التهابی IL6، فیبرینـوژن و هموسیستئین پائین تر است و افزایش نمرات در بدبینی با افزایش IL6 ، CRP، فیبرینوژن و هموسیستین همراه است. بدبینی با سطح بـالای مارکرهـای التهـابی ارتباط دارد. همچنین در مطالعه دیگر Von Kanel و همکـاران رابطـه علائـم افسردگی و افزایش مارکرهای التهابی نظیر IL6 را در بیمـاران PTSD بعـد از سکته قلبی نشان دادند (۵۷).

افسردگی می تواند سبب تغییرات سیستم ایمنی گردد. همبسته هـای ایمنـی شناختی افسردگی شامل افزایش لوکوسیتهای خون محیطی (عمـدتا نوتروفیلهـا و منوسـیتها)، کـاهش تعـداد لنفوسـیتها، افـزایش غلظـت سـایتوکاینهای در خـون (TNF-α، IL6)، کاهش شاخصهای کارکردی و افـزایش پـادزهر بـرای انـواع ویروسها از جمله ویروس سیتومگال می باشد (۵۸و ۵۱-۴۹). همچنین فعالیت زیاد سیستم رهاساز کورتیکوتروپین (CRH) به خوبی در افسردگی مـشاهده میـشود. این مکانیزمها مـی تواننـد موجـب فرآینـدهایی گردنـد کـه در تبـدیل پلاکهـای آترواسکلروتیک از حالت پایدار به ناپایدار درگیر هستند (۵۰). این فرآیندها عوامـل احتمالی هـستند کـه اساسـا" در ایجـاد نقـش پـیش بینـی کننـده افـسردگی در سندرمهای قلبی و پـیش آگهـی بیمـاری قلبـی در بیمـاران MI دخالـت دارنـد (۵۸و۵۰).

سایر مکانیزمهای احتمالی: مکانیزمهای احتمـالی دیگـری وجـود دارنـد کـه تاکنون در رابطه افسردگی و افزایش عوارض و مرگ و میـر پـس از MI مطـرح نشده اند. افسردگی با افزایش فعالیت سیستم اعصاب سمپاتیک ارتبـاط دارد (۵۹). شواهد اخیر نشان داده است که بیماران قلبی افـسرده، دچـار تغییـرات در سـرعت ضربان قلبی هستند. لذا این نشانه بیانگر اینست که افسردگی احتمالا بـا تغییـرات در تعادل بین سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک ارتباط داشـته باشـد (۶۰). فعالیـت سیستم اعصاب سمپاتیک علاوه بر ارتباط بـا افـزایش بـروز ایـسکمی میوکـارد و آریتمی ممکن است سبب افزایش فشار خون، مقاومت انـسولین. افـزایش آسـیب پذیری به عفونت شود (۶۱). همچنین افسردگی با کمبـود اسـید چـرب امگـا ۳ و افزایش سطح هموسیستئین که احتمالا 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 کـاهش پـذیرش توصـیه هـای طبـی)، عصبی- هورمونی، ایمنی شناختی و انعقادپذیری به عنوان راههـایی مطـرح شـده است که از طریق آنها افسردگی می تواند دارای پیامـدهای جـدی و خطرآفرینـی 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 بیمـاران قلبـی افسرده باشد. با این وجود، در مورد رابطه افسردگی و افـزایش انعقادپـذیری هنـوز انجام مطالعات قویتر با متدولوژی دقیق تر، طولانی تـر و همچنـین بـا روشـهای استاندارد اندازه گیری در ارزیابی پلاکتها ضرورت دارد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.8.7]

The Mediating Processes between Depression and Cardiac Adverse Events

R. Bagherian (PhD)[*1], H. Sanei (MD)[2], H. Kalantari (MD)[3]

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 23rd 2010, Revised: Feb 9th 2011, Accepted: Apr 27th 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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.8.7]

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, Crijnsc 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, Saneei 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, Milaneschi 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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.8.7]

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, Mouster 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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.8.7]

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-HT2A 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, Bergerc 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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.8.7]