

Gdański Uniwersytet Medyczny
Klinika Chorób Psychicznych i Zaburzeń Nerwicowych

Alina Wilkowska

**Związek między nasileniem i rodzajem reakcji stresowej
w bezpośrednim następstwie zawału mięśnia sercowego
a późniejszym pojawieniem się zespołu depresyjnego**

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. dr hab. med. Jerzy Landowski

*Składam serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi
Panu Profesorowi Jerzemu Landowskiemu
za poświęcony czas, wsparcie i pomoc merytoryczną*

Pracę dedykuję moim córkom Hannie i Helenie

SPIS TREŚCI

1. Wstęp / 6

1.1. Depresja po zawale mięśnia sercowego / 6

- 1.1.1. Znaczenie w rokowaniu i wpływ na przebieg choroby niedokrwiennej serca / 6
- 1.1.2. Epidemiologia – różnice w zależności od stosowanych narzędzi / 8
- 1.1.3. Obraz kliniczny – cechy charakterystyczne dla depresji po zawale serca / 8
- 1.1.4. Rezultaty leczenia depresji po zawale serca / 9

1.2. Znaczenie stresu w patogenezie depresji / 11

- 1.2.1. Definicja stresu / 11
- 1.2.2. Biologiczne podłoże stresu / 12
 - 1.2.2.1. Oś stresu (układ podwzgórze-przysadka-nadnercza, PPN) / 12
 - 1.2.2.2. Oś układu autonomicznego / 14
 - 1.2.2.3. Zaburzenie funkcjonowania osi PPN w czasie stresu przewlekłego / 16
- 1.2.3. Model predyspozycja-stres / 17
- 1.2.4. Stres a depresja / 18
 - 1.2.4.1. Warstwa biologiczna / 18
 - 1.2.4.2. Warstwa psychologiczna / 19

1.3. Zawał serca jako stresor / 20

1.4. Miara stresu psychologicznego – skale DASS 21 / 22

1.5. Miary stresu biologicznego / 22

2. Założenia / 24

3. Hipotezy / 25

4. Materiał i metody / 26

4.1. Charakterystyka antropometryczna badanej grupy / 28

5. Procedura badawcza / 29

6. Narzędzia badawcze / 31

6.1. Kryteria DSM IV-TR / 31

6.2. DASS-21 / 31

6.3. HDRS-17 / 32

6.4. BDI / 32

6.5. HARS / 33

7. Wyniki / 34

7.1. Obecność depresji w ciągu sześciu miesięcy po zawale mięśnia sercowego / 34

7.1.1. Nasilenie objawów depresji w oparciu o wyniki w skali HDRS-17 / 34

7.1.2. Nasilenie objawów depresji w oparciu o wyniki inwentarza BDI / 35

7.1.3. Obecność depresji w oparciu o kryteria DSM-IV-TR / 37

7.2. Psychologiczne wykładniki stresu w okresie zawału i ich zmiana

w trakcie 6-miesięcznej obserwacji na podstawie wyników trzech podskal skali

DASS 21 / 39

7.2.1. Podskala Stresu skali DASS 21 / 39

7.2.2. Podskala Lęku skali DASS 21 / 40

7.2.3. Podskala Depresji skali DASS 21 / 41

7.3. Psychologiczne wykładniki stresu (skala DASS 21) w pierwszych dniach

zawału, a obecność depresji w ciągu 6-miesięcznej obserwacji / 43

7.3.1. Podskala Stresu DASS 21 / 43

7.3.2. Podskala Lęku DASS 21 / 44

7.3.3. Podskala Depresji DASS 21 / 46

7.4. Nasilenie objawów depresji bezpośrednio po zawale serca, a obecność

depresji w ciągu następnych 6 miesięcy obserwacji / 47

7.4.1. Skala HDRS-17 / 47

7.4.2. Inwentarz samooceny BDI / 49

7.5. Nasilenie objawów lęku mierzonego skalą HARS bezpośrednio po zawale

a obecność depresji w ciągu następnych 6 miesięcy obserwacji / 50

7.6. Poziom stężenia kortyzolu w surowicy pacjentów w pierwszych dniach

po zawale mięśnia sercowego a obecność depresji w ciągu 6-miesięcznej

obserwacji / 52

7.7. Stężenia cytokin u pacjentów w pierwszych dniach po zawale mięśnia sercowego / 58

7.7.1. Stężenie cytokin i ich zmiana pomiędzy 3 i 5 dobą zawału w porównaniu z grupą kontrolną / 58

7.7.2. Stężenie cytokin i ich zmiana w zależności od obecności depresji w ciągu 6-miesięcznej obserwacji / 59

7.8. Wartości wskaźników kardiologicznych w pierwszych dniach po zawale mięśnia sercowego a obecność depresji w ciągu 6-miesięcznej obserwacji / 60

8. Dyskusja / 62

8.1. Epidemiologia depresji po zawale mięśnia sercowego / 62

8.1.1. Nasilenie objawów depresji w oparciu o inwentarz BDI / 62

8.1.2. Nasilenie objawów depresji w oparciu o skalę HDRS-17 / 62

8.1.3. Rozpoznanie na podstawie kryteriów DSM-IV-TR / 63

8.2. Distres w okresie 6 miesięcy po zawale mięśnia sercowego / 67

8.2.1. Uzyskane wyniki skali DASS 21 w świetle dostępnych badań z udziałem pacjentów z CHNS / 67

8.2.2. DASS 21, oceniana bezpośrednio po zawale m. sercowego, a ryzyko wystąpienia zaburzenia depresyjnego / 69

8.3. Stężenie kortyzolu i jego wahania dzienne w pierwszych dniach zawału mięśnia sercowego / 70

8.4. Stężenie cytokin prozapalnych po zawale mięśnia sercowego / 75

8.4.1. Uzyskane stężenia cytokin w całej badanej grupie pacjentów po zawale mięśnia serca w porównaniu z grupą kontrolną / 75

8.5. Kardiologiczne wykładniki aktywności układu autonomicznego / 78

9. Wnioski / 79

10. Streszczenie / 80

Summary / 82

Piśmiennictwo / 84

Załączniki / 94

1. WSTĘP

1.1. Depresja po zawale mięśnia sercowego

Związek pomiędzy depresją i chorobą niedokrwienną serca (CHNS) jest przedmiotem badań naukowych od ponad 30 lat. W tym czasie dostarczono wielu dowodów potwierdzających zależność istniejącą między nimi. Udowodniono, że u pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby niedokrwiennej serca, w tym także u chorych po zawale mięśnia sercowego stwierdza się częstsze występowanie objawów depresyjnych (od 30 do 50%) oraz większą niż w populacji ogólnej częstość epizodów depresji. Wg Lesperance kardiolog w trakcie obchodu w 25 osobowym oddziale spotyka 4 pacjentów z większym zaburzeniem depresyjnym oraz pięciu z mniejszym zaburzeniem depresyjnym [1].

W kolejnych badaniach potwierdzono wagę problemu depresji w chorobie niedokrwiennej serca. Okazało się, że współistnienie obu chorób wpływa niekorzystnie na rokowanie i dalszy przebieg choroby niedokrwiennej serca. Stwierdzono ponadto, że obecność depresji u osób zdrowych może zwiększać ryzyko wystąpienia CHNS. Niektórzy autorzy uważają depresję za czynnik ryzyka CHNS porównywalny z cukrzycą, brakiem aktywności fizycznej czy paleniem tytoniu. Freasure-Smith i Lesperance [2] twierdzą, że mimo wielu różnic metodologicznych pomiędzy badaniami, dane z metodologicznie poprawnych badań prospektywnych oraz prognostycznych, jednoznacznie wskazują na depresję jako czynnik ryzyka zarówno wystąpienia jak i pogorszenia przebiegu CHNS.

1.1.1. Znaczenie w rokowaniu i wpływ na przebieg choroby niedokrwiennej serca

Zgodnie z danymi z metaanalizy Wulsin i Singal [3] ryzyko względne wystąpienia choroby wieńcowej u osób z depresją (większym lub mniejszym zaburzeniem depresyjnym lub podwyższoną punktacją w skalach samooceny, w zależności od badania) wynosiło 1,64. W innej metaanalizie Rugulies stwierdził, że w przypadku

wszystkich analizowanych badań całkowite względne ryzyko wystąpienia CHNS u pacjentów z depresją wynosiło 1,64, autor zwrócił również uwagę na silniejszą zależność pomiędzy CHNS i większym zaburzeniem depresyjnym niż objawami depresyjnymi o nasileniu niespełniającym kryteriów epizodu [4].

Van Melle [5], w metaanalizie 22 badań dotyczących pacjentów po zawale mięśnia serca stwierdził, że obecność depresji (zarówno epizodu jak i objawów depresji) po zawale serca wiąże się z gorszym przebiegiem CHNS występującym 2–2,5 razy częściej niż w grupie pacjentów bez depresji. Autorzy wykazali, że sposób, w jaki oceniano depresję (wywiad ustrukturalizowany czy kwestionariusze) nie wpływał na tę zależność.

Barth i wsp. w metaanalizie 20 badań obserwacyjnych stwierdzili, że obecność epizodu depresji lub objawów depresyjnych u pacjentów po zawale serca, po CABG, angioplastyce lub chorych z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową, podczas dwuletniego okresu obserwacji wiązała się z dwukrotnie większym ryzykiem zgonu [6]. Frasure-Smith i wsp. wykazali, że pacjenci z objawami depresji ($BDI \geq 10$) po zawale serca w ciągu 6 miesięcy umierali (z przyczyn kardiologicznych) ponad 5 razy częściej niż pacjenci bez depresji [7]. Ponadto w 18-miesięcznej obserwacji śmiertelność z przyczyn kardiologicznych u pacjentów z epizodem większej depresji osiągnęła 20%, tymczasem w grupie bez depresji wynosiła 6,4% [8]. Śmiertelność była również wyższa u pacjentów, którzy uzyskali 10 i więcej punktów w skali BDI (17,6%)

Jak podaje Kop [9] wyniki badań prospektywnych trwających ponad 10 lat potwierdziły zwiększone ryzyko incydentów wieńcowych u pacjentów z CHNS i współistniejącą depresją. Powołując się na wyniki badań autorzy zwracają uwagę na fakt, że zależność ta wzrasta wraz z nasileniem objawów depresji.

W jednym z ostatnio opublikowanych badań z udziałem ponad 800 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym Roest i wsp potwierdzili związek somatycznych objawów depresji ($BDI \geq 10$) (somatic/affective) z większym ryzykiem zgonu z różnych przyczyn. Zależności tej nie obserwowano w przypadku objawów poznawczych depresji (cognitive/affective) [10] W prospektywnym badaniu Doylea [11] wykazano, że szczególnie takie objawy jak zmęczenie i przygnębienie (fatigue-sadness) wiążą się z gorszym rokowaniem, nie dotyczy to jednak typowych objawów depresji jak anhedonia i myślenie depresyjne. Autor zwraca uwagę na wielowymiarowość depresji oraz konieczność dostosowania strategii terapeutycznych. Najnowsze badania wskazują

na potrzebę dokładniejszej analizy istoty związku poszczególnych objawów depresji (a nie generalnie depresji) z przebiegiem i śmiertelnością w CHNS.

1.1.2. Epidemiologia – różnice w zależności od stosowanych narzędzi

Jak wynika z badań klinicznych, częstość występowania większego zaburzenia depresyjnego u osób z CHNS, w tym u pacjentów po zawale serca wynosi 15-20% [12, 13], natomiast objawy depresyjne wg raportu AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality 2005) stwierdza się w zależności od stosowanych narzędzi diagnostycznych w 10–47% przypadków [14]. W badaniach, w których stosowano Inwentarz Objawów Depresji Becka częściej stwierdzano obecność objawów depresyjnych niż w przypadku prac, w których stosowano skalę HADS (Hamilton Anxiety and Depression Scale). Zaobserwowano również większe ryzyko wystąpienia depresji po zawale u pacjentów, którzy w przeszłości przebyli epizody depresyjne [15]. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na częstsze występowanie bardziej nasilonych objawów depresji po zawale u kobiet, pacjentów słabiej wykształconych i starszych [16,17] oraz deklarujących niewielkie wsparcie ze strony otoczenia [18]. Rudisch i Nemeroff [13] podają ponadto, że czynnikami usposabiającymi do wystąpienia epizodu depresji po zawale serca są: zawał mięśnia sercowego przebyty w przeszłości oraz występowanie chorób psychicznych w rodzinie pacjenta. Inne czynniki sprzyjające to obecność cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca [19].

1.1.3. Obraz kliniczny – cechy charakterystyczne dla depresji po zawale serca

Lesperance i Frasura-Smith [20] słusznie zwracają uwagę na trudności związane z rozpoznaniem epizodu depresji u pacjentów po zawale serca. Osoby przebywające w oddziałach kardiologicznych często w inny sposób opisują objawy depresji niż osoby zgłaszające się do psychiatrii. Nie widzą przyczyny swych dolegliwości w zaburzeniu natury psychicznej, jednocześnie obawiają się takiej diagnozy. Najczęściej wymieniane dolegliwości to uczucie zmęczenia, utrata energii oraz niespecyficzne objawy somatyczne jak nietypowe bóle w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca [21]. Typowe objawy depresji, takie jak obniżenie nastroju, niska samoocena, poczucie winy czy myśli samobójcze często ustępują drażliwości i lękowi. Lesperance i Frasura-Smith [20] zwracają ponadto uwagę na takie objawy jak: niezamierzona utrata masy ciała,

zaburzenia snu, niepodejmowanie zwykłych aktywności w odpowiednim czasie po wyjściu ze szpitala, zaniedbywanie higieny, rzadsze kontakty społeczne. Obecność depresji u pacjentów po zawale wiąże się z pogorszeniem współpracy w zakresie przyjmowania leków oraz redukcji czynników ryzyka choroby wieńcowej. Pacjenci często zgłaszają się do oddziałów ratunkowych z powodu niewyjaśnionych objawów, często z towarzyszącym lękiem i pesymistycznym widzeniem swojego stanu zdrowia mimo udzielanych informacji i zapewnień personelu medycznego. W związku z wymienionymi trudnościami do postawienia trafnej diagnozy konieczny jest głębszy i dłuższy wywiad.

1.1.4. Rezultaty leczenia depresji po zawale serca

Przeprowadzone dotychczas badania nad efektywnością leczenia farmakologicznego i psychoterapeutycznego depresji po zawale serca nie dostarczyły jednoznacznych dowodów na korzystny wpływ terapii na rokowanie i przebieg choroby niedokrwiennej serca, a jego skuteczność względem objawów depresyjnych okazała się mniejsza niż oczekiwano.

Badanie wpływu leczenia przeciwdepresyjnego na przebieg CHNS okazało się niełatwym zadaniem. W związku z tym, że śmiertelność po MI wynosi ok. 15-20% wykazanie istotnego jej zmniejszenia wymagałoby grupy 4000 pacjentów, z kolei narażanie takiej liczby pacjentów na stosowanie leków mogących wpływać niekorzystnie byłoby bardzo ryzykowne [22].

W największym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z CHNS (SADHART - Sertraline Antidepressant Heart Attack Trial) stwierdzono, że sertralina jest lekiem bezpiecznym u chorych z ostrym incydentem wieńcowym, jednak efekty jego działania w niewielkim stopniu różnią się od placebo. Jedynie w podgrupie pacjentów z depresją nawracającą oraz u tych, u których objawy depresji osiągnęły znaczne nasilenie stosowanie sertraliny wiązało się z istotną statystycznie poprawą [23,24]. W porównaniu z placebo odnotowano jednak zmniejszenie częstości występowania zagrażających życiu incydentów wieńcowych w grupie przyjmującej sertralinę [25].

Glassman i wsp [26] opublikowali ostatnio dane z ponad 6 letniego okresu obserwacji (follow-up) pacjentów uczestniczących w badaniu SADHART. Okazało się, że nasilenie objawów depresji w ciągu pierwszych kilku tygodni po ostrym incydencie

wieńcowym oraz brak poprawy w zakresie objawów depresyjnych w ciągu pół roku po incydencie wiązało się z dwukrotnie większym odsetkiem zgonów w ciągu blisko 7 lat obserwacji, niezależnie od uznanych czynników ryzyka. Ilość przebytych epizodów depresji i czas wystąpienia epizodu (przed czy po incydencie wieńcowym) nie wiązały się ze zwiększeniem śmiertelności. Nadal pozostaje niejasne czy leczenie przeciwdepresyjne poprawia rokowanie w CHNS.

W dużym badaniu ENRICHHD (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease, n=2500), w którym po raz pierwszy badano wpływ psychoterapii behawioralno-poznawczej (CBT) oraz sertraliny (stosowanej tylko u osób z wynikiem powyżej 24 punkty w HDRS) na rokowanie po zawale, również nie stwierdzono istotnej różnicy w dalszym przebiegu (4 lata) choroby niedokrwiennej serca, chociaż pół roku po wprowadzeniu CBT obserwowano większą poprawę w zakresie objawów depresji. Różnica ta jednak zmniejszała się z czasem i po 30 miesiącach już jej nie stwierdzano [27]. Co ciekawe, w podgrupie pacjentów przyjmujących SSRI obserwowano istotne zmniejszenie śmiertelności oraz częstości występowania powtórnego zawału mięśnia serca, jednak pacjenci nie byli wybierani do niej w sposób losowy.

Można zatem stwierdzić, że wyniki badań SADHART i ENRICHHD sugerują, choć nie dowodzą, że leki z grupy SSRI mogą wpływać korzystnie na przebieg CHNS [22].

W badaniu MIND-IT (Myocardial INfarction and Depression – Intervension Trial) również nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentów, w której stosowano mirtazapinę i grupą bez leczenia przeciwdepresyjnego zarówno w zakresie poprawy objawów depresji jak i częstości incydentów wieńcowych po 18 miesiącach od zawału [28].

W badaniu CREATE (The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy) oceniano skuteczność i tolerancję stosowania citalopramu oraz krótkoterminowej psychoterapii interpersonalnej (IPT) w ciągu 12 tygodni, w leczeniu depresji u pacjentów z CHNS. Do badania włączano pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 20 punktów w skali HDRS, co oznacza, że nasilenie objawów depresji było u nich większe niż w badaniach SADHART i ENRICHHD. Podobnie jak w badaniu SADHART okazało się, że skuteczność przeciwdepresyjna SSRI jest istotna klinicznie i większa u pacjentów z depresją nawracającą niż u osób z pierwszym epizodem, nie udowodniono natomiast skuteczności krótkoterminowej psychoterapii interpersonalnej [29].

W badaniu COPES (Coronary Psychosocial Evaluation Studies), porównywano zwykły model leczenia pacjentów z objawami depresji ($BDI \geq 10$) po ostrym zespole wieńcowym z terapią intensywną, złożoną z farmakoterapii i/lub psychoterapii (CBT, PST Problem Solving Therapy). Pacjenci z grupy leczonej intensywnie byli znacznie bardziej zadowoleni z efektu leczenia niż pacjenci leczeni tradycyjnie. Wstępnie stwierdzono u nich również istotną poprawę w zakresie objawów depresji [30,31]. Ostateczne wyniki nie zostały dotychczas opublikowane.

W toku jest badanie prowadzone przez naukowców bolońskich TREATED ACS (Treatment of Depression in Acute Coronary Syndrome), w którym oceniany jest wpływ CBT w połączeniu z WBT well-being therapy, (czyli modyfikacją stylu życia) na dalszy przebieg CHNS. Zakończenie tego badania zaplanowano na rok 2013 [32].

Aktualnie realizowane jest również badanie UPBEAT (Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy), w którym oceniana jest skuteczność sertraliny oraz ćwiczeń fizycznych, w porównaniu z placebo, w leczeniu większego zaburzenia depresyjnego u pacjentów z CHNS [33]

Podsumowując, wyniki dotychczas opublikowanych badań wskazują, że stosowanie SSRI może zmniejszać śmiertelność i chorobowość. Udowodniono, że są to leki bezpieczne u pacjentów po MI. Stwierdzono również, że poprawa nastroju sprzyja regularnemu przyjmowaniu leków (statyny, leki przeciwplatekcyjne) [26], bez wątpienia zmniejszających śmiertelność u pacjentów z CHNS. Konieczne jest jednak przeprowadzenie dużego badania klinicznego ostatecznie potwierdzającego korzystne działanie SSRI na śmiertelność pacjentów po OZW [22]

1.2. Znaczenie stresu w patogenezie depresji

1.2.1. Definicja stresu

Stres można zdefiniować jako realne lub subiektywnie postrzegane przez daną osobę zagrożenie integralności fizjologicznej czy psychologicznej. Taki stan wywołuje fizjologiczną i behawioralną odpowiedź organizmu [34]. Odczuwane przez jednostkę zagrożenie można nazwać stresorem. Istnieją różne rodzaje stresorów: fizyczne jak uraz, hipoksja, hałas, krwotok, oziębienie lub przegrzanie oraz psychologiczne jak traumatyzujące przeżycia, izolacja społeczna, konflikty interpersonalne. Zawał serca

stanowi bez wątpienia silny stresor zarówno fizyczny (martwica tkanki, silny ból, konsekwencje zmniejszonej wydolności serca) jak i psychologiczny (nagła choroba często w sile wieku, konieczność korzystania z opieki innych, świadomość zagrożenia życia, obawa przed niemożnością powrotu do pracy i pogorszeniem sytuacji finansowej).

Behawioralna część reakcji stresowej ma na celu zmniejszenie siły działania stresora w taki sposób, aby nie indukował już stresu. Fizjologiczna część reakcji stresowej wiąże się głównie z aktywacją autonomicznego układu nerwowego oraz osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN), co prowadzi do wzrostu poziomu katecholamin i glikokortykoidów. Zmiany te mają poprawiać możliwości zadziałania w sposób zaadaptowany.

Reakcja stresowa jest nieswoista – niezależnie od rodzaju stresora jej przebieg ma charakter ogólnoustrojowy – obejmuje cały organizm. Mediatorzy stresu, jakimi są katecholaminy i glikokortykoidy działają w sposób pozwalający na skuteczne radzenie sobie z sytuacją stresową. Dzięki nim poprawia się zdolność koncentracji uwagi, wzrasta częstość akcji serca oraz liczba oddechów, zwiększa się produkcja energii, a zmiany w układzie krążenia prowadzą do zwiększenia przepływu krwi przez mózg i mięśnie [35]. W prawidłowych warunkach reakcja stresowa mija gdy ustaje działanie stresora. Jeżeli jednak stres przedłuża się lub jest zbyt nasilony, zaczyna wpływać na organizm niekorzystnie. Subtelne mechanizmy regulujące działanie mediatorów stresu w organizmie zawodzą, dochodzi do przedłużającej się hiperkortyzolemii i jej negatywnego wpływu na układ odpornościowy, sercowo naczyniowy, hormonalny, kostny, trawienny oraz na OUN. W ten sposób powstaje stan zwany stresem przewlekłym (distresem).

1.2.2. Biologiczne podłoże stresu

Głównymi elementami biologicznego układu stresu są oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (zwana osią stresu) oraz miejsce sinawe i układ autonomiczny.

1.2.2.1. Oś stresu (układ podwzgórze-przysadka-nadnercza, PPN)

Najwyższe jej piętro stanowią neurony jądra przykomorowego podwzgórza, których projekcje do wyniosłości przyśrodkowej wydzielają kortykoliberynę (CRH –

corticotropin-releasing hormone) oraz neurony wydzielające arginino-wazopresynę AVP. Komórki podwzgórza otrzymują informacje o zaburzeniu równowagi organizmu z wyższych (układ limbiczny) i niższych (rdzeń przedłużony) pięter ośrodkowego układu nerwowego oraz z organów okołokomorowych. CRH poprzez krążenie wrotne dociera do przedniego płata przysadki, gdzie pobudza komórki kortykotropowe do wydzielania kortykotropiny (ACTH). Kortykotropina drogą krwi dostaje się do kory nadnerczy, gdzie aktywuje produkcję i wydzielanie kortyzolu. W normalnych warunkach zarówno CRH jak i AVP są wydzielane pulsacyjnie (2–3 pulsów na godzinę), a wartości ich stężeń w ciągu dnia tworzą określony profil dobowy. Amplitudy pulsów osiągają najwyższe wartości we wczesnych godzinach rannych, co skutkuje podobnym profilem stężeń ACTH i kortyzolu stwierdzanych we krwi obwodowej. Rytm wydzielania tych hormonów ulega zakłóceniu w czasie reakcji stresowej [35]. Glikokortykoidy są końcowymi efektorami osi PPN i wpływają na wiele elementów homeostazy organizmu. Poprzez pętle tzw. ujemnego sprzężenia zwrotnego hamują wyższe piętra osi, stabilizując w ten sposób jej aktywność.

Oś stresu może w dwojaki sposób odpowiadać na stresor. Pierwszy to opisana powyżej, szybka reakcja pod postacią zwiększenia wydzielania CRH przy udziale receptorów CRH1, co inicjuje reakcję stresową. Drugi – powolny, ma za zadanie wygaszanie jej i zachodzi prawdopodobnie przy udziale receptorów CRH2 oraz neuropeptydów zwanych urokortynami, które w odróżnieniu od CRH wydają się mieć właściwości anksjolityczne [36].

Hormony kory nadnerczy działają poprzez dwa rodzaje receptorów cytoplazmatycznych określanych jako GR (glukokortykoidowe) i MR (mineralokortykoidowe), wiążą one te same hormony, u ludzi głównie kortyzol u gryzoni kortykosteron. Receptory MR mają 10 krotnie większe powinowactwo do kortyzolu niż receptory GR. Oba rodzaje receptorów występują w hipokampie, choć receptory GR są powszechne także w innych strukturach mózgu. Największą ich gęstość stwierdzono w jądrze przykomorowym podwzgórza (PVN), w neuronach wstępujących szlaku katecholaminowego oraz w neuronach układu limbicznego modulujących (trans-synaptycznie poprzez neurony GABA-ergiczne) funkcjonowanie jądra przykomorowego podwzgórza PVN [36]. Przy zwykłych stężeniach kortykoidy wiążą się w 80% receptorami MR. Poprzez receptory MR znajdujące się w hipokampie glikokortykoidy regulują dobowy rytm aktywności osi PPN, modulują także wrażliwość komórek na

niektóre przekaźniki, regulują ciśnienie tętnicze krwi, stymulują procesy neuroplastyczne i zwiększają zużycie glukozy przez neurony OUN. W przebiegu reakcji stresowej, w obecności wysokiego stężenia kortyzolu dochodzi do wiązania z receptorami GR, odgrywającymi główną rolę w regulacji poziomu stresu i jego wygaszaniu. Receptory GR znajdują się przysadce, podwzgórzcu oraz układzie limbicznym, tworząc element ujemnego sprzężenia zwrotnego [37].

Jak już wspomniano receptory glikokortykoidowe są receptorami cytoplazmatycznymi. Zaktywowane przez glikokortykoid przenikają do jądra komórkowego, gdzie wiążą się ze specyficznymi cząsteczkami GRE (glucocorticoid responsive elements) na cząsteczce DNA, wpływając na procesy transkrypcji. Mogą na przykład hamować działanie czynników transkrypcyjnych genów związanych z funkcjonowaniem układu immunologicznego jak IL6 czy IL1 β , tworząc ogniwo łączące układ immunologiczny z osią PPN. Wpływają także na stabilność mRNA, a tym samym na proces translacji kortykosterydów – zależnych białek, hamują proces aktywacji czynnika jądrowego NF kappa B, który bierze udział w reakcji zapalnej [38].

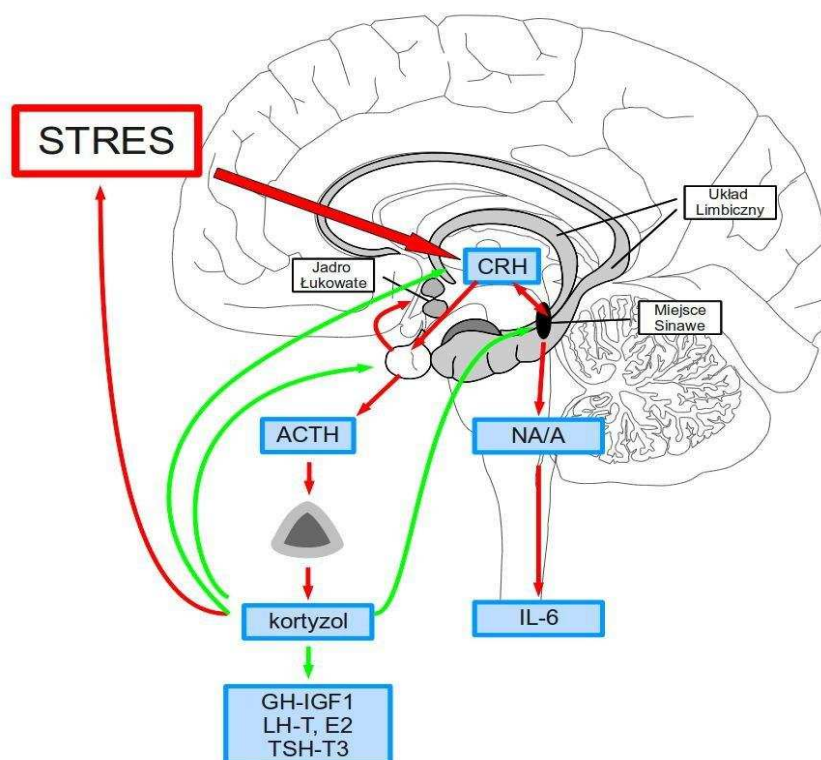
Kortykosterydy wiążąc się z receptorami GR i MR działają również w sposób bardziej powolny i trwały poprzez regulację transkrypcji genów odpowiedzialnych za właściwości receptorów związanych z białkami G, kanałami jonowymi, receptorami jonotropowymi oraz pompami jonowymi. W ten sposób w odpowiednich warunkach modyfikują przewodnictwo błon komórkowych i wpływają na potencjał elektryczny neuronów. Stwierdzono także, iż aktywacja receptorów MR jest konieczna, dla zachowania równowagi pomiędzy proliferacją i apoptozą komórek w układzie limbicznym [35, 36, 38].

1.2.2.2. Oś układu autonomicznego

Drugim podstawowym elementem układu stresu jest układ autonomiczny (oś autonomiczna). Jego część centralną stanowi miejsce sinawe znajdujące się w pniu mózgu. Aktywacja jądra sinawego natychmiast zwiększa aktywność układu sympatycznego, w tym wydzielanie adrenaliny przez rdzeń nadnerczy [35]. Efektem tego jest zwiększenie glukoneogenezy i wzrost stężenia glukozy we krwi, rozszerzenie naczyń mięśni szkieletowych i mózgowych przy zwężeniu pozostałych, przyspieszenie rytmu serca i zwiększenie kurczliwości mięśnia sercowego, wzrost ciśnienia tętniczego, rozszerzenie dróg oddechowych i przyspieszenie oddechu oraz zwiększenie

krzepliwości krwi. Jednocześnie wyhamowane zostają, mniej istotne w obliczu stresora, funkcje jak procesy anaboliczne, rozrodcze i immunologiczne [37]. Katecholaminy pobudzając receptory beta-adrenergiczne powodują zwiększenie stężenia interleukiny 6. Należy ona do cytokin prozapalnych i silnie pobudza komórki wydzielające CRH, co powoduje stymulację osi PPN [39]. Istnieją również dowody na stymulujące oś PPN działanie innych cytokin prozapalnych takich jak TNF alfa, IL1beta. Z kolei aktywacja osi PPN i wynikający z niej wzrost stężenia kortyzolu działa hamująco na układ odpornościowy.

Rycina 1. Uproszczony schemat ośrodkowych i obwodowych elementów układu stresu, ich wzajemne zależności oraz udział innych układów w reakcji stresowej. Neurony produkujące CRH/AVP oraz neurony miejsca sinawego produkujące NA wzajemnie się aktywują. W skład osi PPN wchodzi kilka pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego (zielone strzałki), które mają na celu normalizację stężenia kortyzolu. Aktywacja osi PPN prowadzi do supresji osi tarczycowej, gonadalnej i osi hormonu wzrostu. Pobudzenie miejsca sinawego powoduje wydzielanie noradrenaliny i stymulację produkcji IL6. CRH-kortykoliberyna, ACTH-hormon adrenokortykotropowy, AVP-argininowazopresyna, LC-locus coeruleus, NA-noradrenalina, A-adrenalina, IL-6-interleukina 6



Na podstawie Tsigos C, Chrousos G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. Journal of Psychosomatic Research 2002;53: 865– 871

Pomiędzy jądrem przykomorowym podwzgórza i miejscem sinawym istnieje dodatnie sprzężenie zwrotne, co może prowadzić do spiralnego wzrostu aktywności osi PPN, zapobiegają temu jednak systemy sprzężeń zwrotnych ujemnych [37].

Oś PPN oraz włókna eferentne układu współczulnego stanowią dwa szlaki, poprzez które mózg wpływa na cały organizm w czasie ekspozycji na stresor.

Zarówno miejsce sinawe jak i oś PPN pozostają w interakcji z kolejnymi trzema obszarami znajdującymi się w wyższych partiach mózgu. Są to układ mezokortyczny/mezolimbiczny, układ hipokamp/ciała migdałowe oraz ośrodek kontroli bólu, jakim jest jądro łukowe [35].

1.2.2.3. Zaburzenie funkcjonowania osi PPN w czasie stresu przewlekłego

W sytuacji, gdy dany organizm nie jest w stanie w ciągu dłuższego czasu wyeliminować stresora dochodzi do przedłużania się reakcji stresowej. Duże znaczenie odgrywają tu psychologiczne strategie radzenia sobie w sytuacji trudnej stosowane przez daną osobę. Nastawienie zadaniowe oraz brak tendencji do uogólniania negatywnych doświadczeń zwiększają szansę przezwyciężenia stresora, natomiast stosowanie strategii takich jak dystansowanie się (distancing) czy ucieczka-unikanie (escape-avoidance) zmniejszają je [40].

Czynnikiem sprzyjającym stresowi przewlekłemu, a także jak podaje Chrousos jego efektem jest zaburzenie funkcjonowania pętli sprzężenia zwrotnego ujemnego głównie w obrębie osi PPN. Jest ono wynikiem zmniejszenia liczby lub wrażliwości receptorów GR [41].

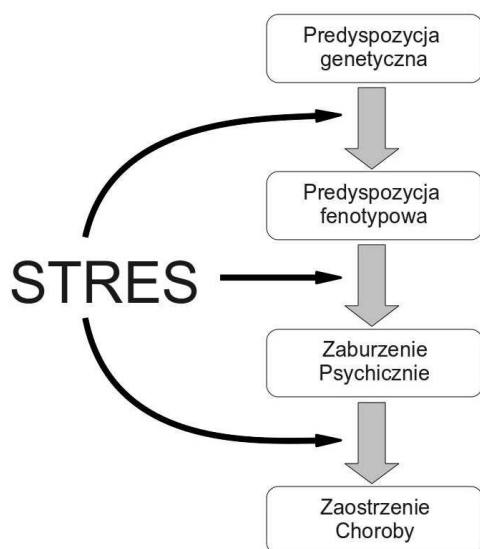
Przewlekła reakcja stresowa jest, w odróżnieniu od zwykłego stresu, reakcją dezadaptacyjną. Długotrwała aktywacja osi PPN oraz osi autonomicznej wiąże się z niekorzystnym wpływem na wiele układów. Dochodzi do wzrostu ciśnienia tętniczego, insulinooporności, otyłości brzusznej, hipercholesterolemii, zmniejszenia gęstości kości, zaburzeń układu immunologicznego, supresji osi gonadalnej, tarczycowej i związanej z hormonem wzrostu, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Przewlekły stres wpływa negatywnie także na OUN i powoduje dysfunkcje układu dopaminergicznego, pobudzenie ciał migdałowych, działanie neurodegeneracyjne i hamowanie procesów neurorozwojowych w obrębie hipokampa. Skutkiem tych zmian jest osłabienie procesów pamięciowych, uczucie lęku, zaburzenia snu i łaknienia, a także obniżenie nastroju. Zwiększoną aktywność osi PPN stwierdzono

w takich zaburzeniach psychicznych takich jak depresja z melanholią, anoreksja, zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne oraz zaburzenie lękowe z napadami lęku [37, 42].

1.2.3. Model predyspozycja-stres

Model predyspozycja-stres zakłada, że u osoby mającej predyspozycję do określonego zaburzenia psychicznego, ujawnia się ono pod wpływem reakcji stresowej. U osób cierpiących na zaburzenia o charakterze nawracającym, stres może powodować zaostrzenie choroby. Predyspozycja ma charakter swoisty i jest konieczna do wystąpienia zaburzenia, chociaż jej obecność nie wystarcza do pojawienia się objawów choroby. Stresor natomiast ma charakter nieswoisty i podobnie jak predyspozycja jest warunkiem koniecznym, choć niewystarczającym. Model ten ma charakter biologiczny, ponieważ zakłada istnienie biologicznego czynnika genetycznego uaktywnianego pod wpływem biologicznych mechanizmów stresu, natomiast czynniki psychospołeczne odgrywają w nim rolę nieswoistych stresorów [37].

Rycina 2. Model predyspozycja-stres



Za zgodą: Landowski J. Biologiczne mechanizmy stresu. W Rybakowski J, Pużyński S, Wciórka J red. Psychiatria. Podstawy Psychiatrii Tom I. Elsevier Urban and Partner Wrocław 2010.

Wy tłumaczeniem ujawniania się predyspozycji do zaburzenia psychicznego pod wpływem stresu na poziomie komórkowym może być pobudzenie przez kortyzol receptorów GR, które w obecności wysokich stężeń kortyzolu wiążą się z elementem w miejscu regulatorowym genu (GRE-glucocorticoid response element) i stymulują proces transkrypcji genów. W ten sposób regulują syntezę takich enzymów jak aminotransferaza tyrozynowa czy N-metylotransferaza fenyloetanolaminy. Kompleks hormon-receptor (H-R) może także hamować transkrypcję niektórych genów łącząc się z „negatywnym” GRE. Kolejnym elementem regulującym jest interakcja z czynnikami transkrypcyjnymi. W czasie przedłużającego się stresu (distresu) wskutek obecności dużego stężenia kompleksów H-R dochodzi najprawdopodobniej do zaburzenia regulacji procesów transkrypcyjnych w komórce, co może powodować ujawnienie się istniejącego defektu genetycznego [43].

1.2.4. Stres a depresja

1.2.4.1. Warstwa biologiczna

U pacjentów z zespołami depresyjnymi często obserwuje się zaburzenie funkcji osi PPN. Ma ono różny charakter, zależny od typu depresji [44].

Typ melancholijny cechuje podwyższona aktywność osi PPN. U pacjentów z tym typem depresji obserwuje się zmiany podobne do występujących w stresie przewlekłym: hiperkortyzolemię, powiększenie objętości przysadki i nadnerczy, wzrost stężenia CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym, zwiększenie liczby neuronów produkujących CRH w układzie limbicznym oraz brak hamowania osi PPN w teście deksametazonowym, czy jego modyfikacji: teście deksametazon-CRH, co świadczy o zaburzeniu hamowania zwrotnego w obrębie osi PPN (spadek wrażliwości/liczby receptorów glikokortykoidowych) [38, 40, 45, 46]. Istnieje wzajemna zależność między przewlekłym wzrostem sekrecji kortyzolu a obniżeniem transmisji serotoninerгіcznej przez receptor 5-HT1A [47]. Sugeruje się, iż ważną rolę w patogenezie niektórych depresji (typ melancholijny) może odgrywać zaburzenie wzajemnej regulacji między receptorami glikokortykoidowymi a serotoninerгіcznymi 5HT1A [48].

W tzw. depresji atypowej czy z cechami atypowymi występuje hipokortyzolemia, a wyniki testu deksametazonowego wskazują, iż wrażliwość/liczba receptorów

glikokortykoidowych jest nadmierna [49]. Podobnie w zaburzeniu dezadaptacyjnym z objawami depresyjnymi reakcja osi PPN na stres bywa obniżona [44].

W zespołach depresyjnych zatem występowałyby różne, nawet przeciwne zaburzenia w zakresie regulacji osi PPN. W każdej z nich dochodziłoby do nieodpowiedniego stężenia kortyzolu (zbyt wysokiego czy zbyt niskiego), które nie pozwalałoby na właściwe opracowanie i przystosowanie się do reakcji stresowej.

Leki przeciwdepresyjne normalizują funkcjonowanie osi PPN; brak normalizacji wiąże się z opornością na leczenie oraz podwyższonym ryzykiem nawrotów.

Glikokortykoidowa hipoteza depresji zakłada, że proces przekazywania sygnału przez receptory glikokortykoidowe w specyficznych rejonach mózgu jest zaburzony i powoduje zmiany ekspresji genów, co w konsekwencji prowadzi do nieodpowiedniej produkcji neurotransmiterów. Nieprawidłowe funkcjonowanie receptorów stanowi cechę genetyczną danej osoby, co w połączeniu z działaniem stresorów może wyzwoić epizod depresji [44, 50]. Ogólnoustrojową manifestacją tej predyspozycji mogą być niewielkie zmiany stężenia kortyzolu wynikające z nieprawidłowego działania w obrębie pętli hamowania zwrotnego osi PPN przez kortyzol [43].

1.2.4.2. Warstwa psychologiczna

Poza biologicznymi hipotezami patogenezy depresji należy pamiętać również o jej podłożu psychologicznym. Jednym z nurtów opisujących takie podłoże jest nurt poznawczy. Podkreśla się tu rolę dysfunkcyjnych procesów poznawczych i negatywnych przekonań dotyczących siebie, świata i przyszłości. Istotne są także nieprawidłowe strategie radzenia sobie z problemami.

W nurcie poznawczym opisano kilka modeli depresji. Pierwszy z nich w latach 60. tych stworzył Aaron Beck wprowadzając termin triady depresyjnej, błędnego przetwarzania informacji, oraz negatywnych schematów „Ja”. Kolejnym był model atrybucji Abramsona, Seligmana i Teasdalego wywodzący się z modelu bezradności Seligmana, wg którego osoby podatne na depresję przypisują przyczyny niepomyślnych zdarzeń własnym negatywnym cechom, które nie podlegają zmianie. Trzecim modelem poznawczym depresji jest model opisany w 1989r przez Abramsona, Metalsky’ego i Alloya nazwany modelem braku nadziei. Jego główne składowe to negatywne oczekiwania, co do zajścia pożądanego zdarzenia oraz przekonania, że niemożliwy jest inny scenariusz. Modelem nie do końca poznawczym, uwzględniającym rzeczywiste

umiejętności radzenia sobie z trudnymi sytuacjami jest model Nezu i wsp., w którym główną rolę odgrywa deficyt rozwiązywania problemów. Polega on na nieprawidłowej, dysfunkcjonalnej interpretacji danego wydarzenia oraz na trudności w znajdowaniu alternatywnych rozwiązań.

Zwracano również uwagę na pewne cechy osobowości jak np. zależność oraz rysy temperamentu takie jak wyższy poziom neurotyzmu i introwersji, które mogą usposabiać do depresji. Sugestie te zostały poparte wynikami badań [51, 52].

W innych badaniach stwierdzono, że wyraźna tendencja do unikania przykrości (harm avoidance) oraz mała zdolność samoukierunkowania (self-directedness) sprzyjają nasileniu reakcji stresowej, lękowi oraz depresji. Cechy te wyznaczają strategie, jakie stosuje dana osoba w radzeniu sobie ze stresem. Oznacza to, że osoby wyraźnie unikające przykrości częściej będą stosowały niekorzystne strategie skoncentrowane na emocjach (emotion-focused) jak unikanie, zamiast strategii zorientowanych na problem (problem-focused) [53].

Poznawcze modele depresji wpisują się doskonale w model predyspozycji-stresu. Negatywne wydarzenia w połączeniu z nieprawidłową ich interpretacją powodują więcej myśli automatycznych, a w konsekwencji-depresję. Samo wystąpienie takiego wydarzenia nie przesądza jeszcze o pojawieniu się depresji, decydującą rolę odgrywa jego ocena. Charakter stresora nie jest tu istotny poza tym, że musi być on znaczący dla danej osoby [52].

1.3. Zawał serca jako stresor

Zawał mięśnia sercowego jest przykładem silnego stresora zarówno biologicznego jak i psychologicznego. Na poziomie biologicznym powoduje bardzo silny ból oraz martwicę tkanki, co prowadzi do uruchomienia kaskady reakcji stresowej. W warstwie psychologicznej w pierwszych godzinach powoduje silny lęk związany z zagrożeniem życia, zaś po uzyskaniu pomocy kardiologicznej i ustabilizowaniu stanu somatycznego pojawiają się kolejne obawy. Są one związane z utratą ról społecznych, niemożliwością wykonywania pracy, utratą środków finansowych, koniecznością korzystania z opieki, co powoduje poczucie bezradności, obawą przed kolejnym zawałem, utratą sprawności fizycznej i niezależności. Zawał serca powoduje też wiele

zmian w systemach wsparcia i są one również źródłem stresu związanego z relacjami interpersonalnymi [54, 46].

Jak już wcześniej stwierdzono, stresor, w tym wypadku zawał serca, wywołuje reakcję stresową. Jeśli z powodu predyspozycji biologicznej oraz psychologicznej dojdzie do przedłużenia reakcji stresowej, skutkiem może być wystąpienie depresji. Można również przypuszczać, że charakter i nasilenie reakcji stresowej, zarówno w warstwie psychologicznej jak i biologicznej, u osób predysponowanych będzie inny niż u osób bez predyspozycji do depresji

Przyczyną zawału serca z uniesieniem odcinka ST jest najczęściej zakrzep całkowicie i nagle zamykający światło tętnicy wieńcowej. W 75% przypadków zawał jest wynikiem pęknięcia blaszki miażdżycowej, a w 25% nadżerki śródbłonna naczynia. W przypadku pęknięcia pokrywy blaszki, jej zawartość przedostaje się do światła naczynia i stanowi materiał zatorowy. Makrofagi pochodzące z wnętrza blaszki inicjują aktywację układu krzepnięcia i powstawania zakrzepu. Nadżerki śródbłonna powstają w wyniku izolowanego uszkodzenia śródbłonna na powierzchni blaszki miażdżycowej, wskutek czego odsłonięte zostają substancje stanowiące ligandy płytek krwi. Płytki przylegają do ściany naczynia (adhezja) i ulegają aktywacji. W wyniku aktywacji płytek dochodzi do ekspresji glikoproteiny IIb/IIIa, co umożliwia wiązanie fibrynogenu oraz dalszą aktywację. Dochodzi również do uwalniania substancji z ziarnistości płytkowych, które także nasilają agregację i aktywację płytek, poza tym ujemnie naładowane fosfolipidy błon płytkowych zostają odsłonięte i stają się powierzchnią katalityczną do wytwarzania trombiny. Nadżerki powodują najczęściej powstanie luźno związanej z podłożem skrzepliny, która łatwo się odrywa.

Wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego wymaga współistnienia przynajmniej trzech czynników: bodźca uszkadzającego blaszkę (zewnętrznego-wzrost ciśnienia tętniczego lub siły ścinającej bądź wewnętrznego-aktywacja metaloproteinaz wtórna do procesu zapalnego w blaszce), podatności blaszki na uszkodzenie (rdzeń lipidowy >50% objętości blaszki, cienka pokrywa łącznotkankowa, aktywny proces zapalny) oraz odpowiedniej skłonności do tworzenia wewnątrznaczyniowego zakrzepu [55].

Jak stwierdzono w badaniach wystąpienie zawału mięśnia serca wiąże się z takimi zmianami jak wzrost stężenia kortyzolu [56], „spłaszczenie” jego dziennego profilu [57], wzrost stężenia cytokin prozapalnych [58] oraz z aktywacją układu

autonomicznego w postaci zmniejszenia HRV [59]. Wszystkie te zmiany można potraktować jako biologiczne wykładniki reakcji stresowej.

1.4. Miara stresu psychologicznego – skale DASS 21

Skala DASS 21 powstała w toku badań nad narzędziem samooceny, które pozwoliłoby wyodrębnić objawy lęku oraz depresji u pacjentów w złym stanie emocjonalnym (negative emotional state). Wcześniejsze próby stosowania w tym celu takich skal jak skala lęku Hamiltona HARS ze skalą depresji Hamiltona HDRS, oraz inwentarz depresji Becka BDI z inwentarzem lęku Becka BAI, nie powiodły się z powodu braku możliwości rozróżnienia między objawami lęku i depresji na podstawie uzyskanych wyników. Autorowi skali DASS zależało na stworzeniu narzędzia samooceny zdolnego objąć pełne spektrum objawów depresji i lęku, spełniającego wysokie standardy psychometryczne i pozwalającego na maksymalne rozróżnienie pomiędzy lękiem i depresją. W trakcie analiz wyodrębniono objawy nie pozwalające na wyraźne rozróżnienie obu stanów. Znalazły się tam takie punkty jak trudności w odprężeniu się, uczucie napięcia nerwowego, przewrażliwienie niepokój. Dalsza analiza pozwoliła na wyodrębnienie trzeciej (poza lękiem i depresją) podskali nazwanej podskalą stresu [60]. Kolejne badania z zastosowaniem analizy czynnikowej w populacjach zarówno klinicznych jak i zdrowych potwierdziły, że objawy zawarte w skali DASS można podzielić na trzy grupy: stres, lęk i depresja. Objawy stresu zawarte w podskali DASS: uczucie napięcia, drażliwość, nadwrażliwość na stresujące wydarzenia, opisują stan ogólnego stresu psychologicznego. Objawy lęku dotyczą fizjologicznego wzbudzenia (physical arousal). Objawy depresji zawierają itemy opisujące uczucie smutku i niskiej wartości, zwane niską emocjonalnością pozytywną (low positive affectivity) [61]. W kolejnych badaniach potwierdzono trafność teoretyczną (construct validity) skali DASS 21 i jej zdolność do wyodrębnienia objawów depresji lęku oraz stresu [62]. Skala DASS stosowana jest coraz częściej do oceny nasilenia stresu psychologicznego.

1.5. Miary stresu biologicznego

Reakcja stresowa ma charakter adaptacyjny. W chwili zadziałania stresora następuje natychmiastowa aktywacja ośrodkowego układu nerwowego, po kilku sekundach

aktywacja układu sympatycznego, w ciągu kilku minut uruchomiona zostaje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) oraz układ immunologiczny [63]. Związane z tym efekty tkankowe uwiadcniają się z pewnym opóźnieniem w zależności od rodzaju mechanizmów do nich prowadzących. Reakcja stresowa ulega rozwiązaniu w wyniku skutecznego zadziałania adaptacyjnego. Do tego czasu utrzymuje się.

Aktywacja układu sympatycznego wpływa na czynność układu sercowo-naczyniowego. Jej wyrazem są zmiany akcji serca, a często stosowaną miarą – wykładniki HRV (zmienności rytmu serca).

Często stosowaną miarą aktywacji osi PPN jest stężenie kortyzolu w surowicy krwi, także jego wahania dzienne (różnica pomiędzy wartościami porannymi a popołudniowymi).

Jak już wspomniano, do prawidłowego przebiegu reakcji stresowej konieczne jest utrzymywanie się kortyzolu na odpowiednim poziomie. Była o tym mowa w poprzednich podrozdziałach. Zarówno zbyt niskie jak i zbyt wysokie stężenia kortyzolu świadczą o dezadaptacyjnym przebiegu stresu. W stresie niezakończonym, przedłużającym się, utrzymuje się podwyższone stężenie kortyzolu, a jego wahania dzienne ulegają „spłaszczeniu” [64].

Jak podano wcześniej, zaburzenia funkcjonowania osi PPN wiążą się z obecnością depresji. Wyniki badań wskazują na różny charakter odpowiedzi osi PPN na stresory w zależności od obecności większej depresji jak i objawów depresyjnych. Istnieją dowody zarówno na podwyższone, obniżone jak i prawidłowe stężenia kortyzolu w reakcji na stresory u pacjentów z większą depresją oraz objawami depresyjnymi [65, 64, 66]

W podrozdziale na temat biologicznego podłoża stresu wspomniano o związku układu immunologicznego z osią PPN oraz układem współczulnym. W badaniach stwierdzono, że podczas reakcji stresowej wzrasta poziom niektórych cytokin prozapalnych jak IL6, TNF α , czy IL 1 β [67, 68], których stężenie w surowicy krwi może być w pewnym stopniu miarą nasilenia i przebiegu reakcji stresowej. Wykazano również, że pacjenci z większym zaburzeniem depresyjnym w reakcji na stresor psychologiczny odpowiadają większym wzrostem IL6 i TNF α niż osoby z grupy kontrolnej [65].

2. ZAŁOŻENIA

1.

Stresory psychologiczne jak i biologiczne mogą indukować wystąpienie zaburzeń depresyjnych u osób do nich predysponowanych.

2.

Predyspozycja do wystąpienia zaburzeń depresyjnych prawdopodobnie związana jest z zaburzeniem procesów regulujących przebieg reakcji stresowej.

3.

Odpowiedź psychologiczna i biologiczna na stresor, osób predysponowanych do wystąpienia zaburzeń depresyjnych, powinna różnić się pod względem możliwości adaptacyjnych od odpowiedzi osób nieposiadających tej predyspozycji.

4.

Ryzyko wystąpienia zaburzenia depresyjnego w pierwszych miesiącach po zawale mięśnia sercowego jest wysokie.

5.

Zawał mięśnia sercowego jest silnym stresorem biologicznym i psychologicznym

6.

Bezpośrednia reakcja stresowa w odpowiedzi na zawał mięśnia sercowego u osób, u których w najbliższym czasie wystąpi zaburzenie depresyjne, powinna różnić się od reakcji osób, u których nie wystąpi zaburzenie depresyjne.

7.

Skale DASS 21 mierzą w trzech obszarach nasilenie stresu psychologicznego: ogólnego stresu psychologicznego, wzbudzenia fizjologicznego, niskiej emocjonalności pozytywnej.

8.

Wykładnikami biologicznymi nasilenia i przebiegu stresu są: stężenie kortyzolu i jego zmiana w ciągu dnia, stężenie niektórych cytokin prozapalnych oraz aktywacja układu współczulnego mierzoną wykładnikami HRV.

3. HIPOTEZY

W pierwszych dniach po zawale mięśnia sercowego osoby, u których w nieodległej (do 6 miesięcy) przyszłości wystąpi zaburzenie depresyjne różnią się od osób, u których zaburzenie nie wystąpi:

H1: większym nasileniem stresu psychologicznego, mierzonego skalami DASS 21, zwłaszcza niższą emocjonalnością pozytywną (skala DEPRESJA);

H2: obecnością zmian stężenia kortyzolu i ich dynamiki, sugerujących mniejsze zdolności adaptacyjne reakcji stresowej;

H3: utrzymującym się dłużej wzrostem stężenia cytokin prozapalnych;

H4: silniejszą aktywacją układu sympatycznego, mierzoną wykładnikami kardiologicznymi HRV.

4. MATERIAŁ I METODY

Do badania włączono 44 pacjentów narodowości polskiej z pierwszym świeżym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, przyjętych do I Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Wszyscy poddani byli interwencji naczyniowej.

Pacjenci wyrazili pisemną zgodę na przeprowadzenie badania psychiatrycznego z zastosowaniem testów oraz na pobranie krwi w celu oznaczenia poziomu kortyzolu oraz cytokin. Próbkę krwi poddano wirowaniu, a następnie zamrożeniu w temp. -70°C .

Stężenia kortyzolu oznaczano w Centralnym Laboratorium Klinicznym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego z zastosowaniem testu immunochemicznego z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego (Chemiluminescence Microparticle Immuno Assay – CMIA), (Architekt® Kortyzol, Abbott, DE) przy użyciu analizatora Architekt i (Architekt®, Abbott, DE). Stężenie kortyzolu w surowicy określono w nanomolach na litr [nmol/l].

Stężenia cytokin oznaczano w laboratorium Zakładu Immunologii Klinicznej i Transplantologii Katedry Immunologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego metodą cytometrii przepływowej i techniką FlexSet, która pozwala na jednoczesną analizę wielu cytokin w pojedynczej próbce. Stężenie cytokin w tej metodzie odpowiada fluorescencji fluorochromu sprzężonego z przeciwciałem, skierowanym przeciw danej cytokinie. Dane analizowano przy użyciu oprogramowania FCAP Array (BD) i prezentowano jako stężenia w pikogramach cytokiny na 1ml surowicy [pg/ml].

W pierwszych dniach zawału monitorowano zapis EKG metodą Holtera w celu uzyskania wskaźników zmienności rytmu serca: SDNN, czyli odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego oraz RMS-SD, czyli pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR. Jednostką dla SDNN jak i RMS-SD są milisekundy [ms].

Przeprowadzono także badania echokardiograficzne określając wielkość frakcji wyrzutowej w procentach.

Niniejszy projekt badawczy został zatwierdzony przez Niezależną Komisję Bioetyczną do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku (NKEBN/205/2006)

Projekt badawczy nr N402 28 21 33 finansowany był z grantu promotorskiego UMOWA Nr 2821/B/P01/2007/33.

Kryteria włączenia

- potwierdzony pierwszy zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST – EKG, poziom troponiny, CK-MB
- frakcja wyrzutowa (EF) minimum 40%
- wiek 30–65 lat

Kryteria wyłączenia

- istotne obciążenia somatyczne (istotne zaburzenia endokrynologiczne – cukrzyca, nadczynność lub niedoczynność tarczycy, zaawansowana niewydolność, nerek, wątroby)
- przyjmowanie leków hormonalnych
- istotny spadek masy ciała w ciągu ostatnich 2 miesięcy
- czynne uzależnienie od substancji psychoaktywnych
- obecność innych zaburzeń psychicznych poza depresją, zaburzeniami lękowymi i związanymi ze stresem oraz adaptacyjnymi
- stan pacjenta uniemożliwiający wypełnienie testów

5 osób nie zgłosiło się na badanie po 3 i 6 miesiącach. Kolejne dwie osoby nie zgłosiły się na badanie po 6 miesiącach.

4.1. Charakterystyka antropometryczna badanej grupy

Osoby badane były w wieku od 31 do 65 lat. Wśród 44 badanych osób było 7 kobiet.

Zmienna	N	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch.std
Wiek*	44	53,5	31	65	8,0
Waga*	44	82,7	57	120	15,4
Wzrost*	44	173,8	155	190	8,0

* rozkład normalny (test Willisa-Shapiro: $p > 0,1$)

5. PROCEDURA BADAWCZA

1. Trzecia doba zawału godz. 8.00

- analiza kryteriów włączenia i wyłączenia
- podpisanie zgody na udział w badaniu po zapoznaniu się z planowanym jego przebiegiem
- badanie psychiatryczne na podstawie DSM IV-TR oraz zastosowanie testów DASS 21, HDRS-17, HARS oraz BDI
- pobranie krwi dwukrotnie w odstępie półgodzinnym w celu oznaczenia poziomu kortyzolu oraz cytokin
- założenie aparatu do badania metodą Holtera na 24 h w celu oceny wskaźnika HRV

2. Trzecia doba zawału godz. 16:00

- pobranie krwi dwukrotnie w odstępie półgodzinnym w celu oznaczenia poziomu kortyzolu

3. Piąta doba zawału godz. 8:00

- pobranie krwi dwukrotnie w odstępie półgodzinnym w celu oznaczenia poziomu kortyzolu oraz cytokin

4. Piąta doba zawału godz. 16:00

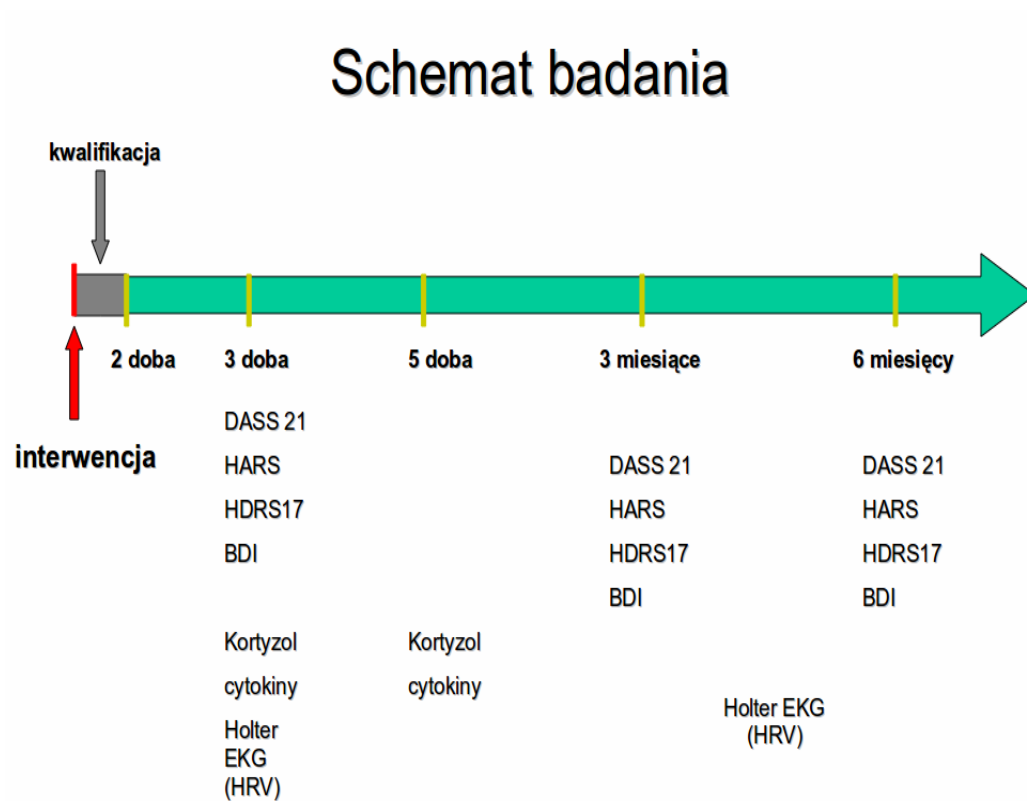
- pobranie krwi dwukrotnie w odstępie półgodzinnym w celu oznaczenia poziomu kortyzolu

5. Trzy miesiące od zawału serca

- badanie psychiatryczne na podstawie DSM IV-TR oraz zastosowanie testów DASS21, HDRS-17, HARS oraz BDI
- Ocena stanu somatycznego przez kardiologa, echokardiografia
- ocena wagi, obwodu pasa oraz bioder
- 24h Holter EKG – badanie pomiędzy 3 i 6 miesiącem obserwacji

6. Sześć miesięcy po zawale mięśnia serca

- badanie psychiatryczne na podstawie DSM IV-TR oraz zastosowanie testów DASS21, HDRS-17, HARS oraz BDI
- Ocena stanu somatycznego przez kardiologa, echokardiografia
- ocena wagi, obwodu pasa oraz bioder



6. NARZĘDZIA BADAWCZE

6.1. Kryteria DSM IV-TR

Diagnozę depresji oparto na kryteriach DSM-IV-TR [69]. Zastosowano kryteria większego zaburzenia depresyjnego – obecność co najmniej 5 spośród 9 objawów, przy czym jednym z nich musiał być depresyjny nastrój lub utrata zainteresowań. Pozostałe objawy to istotny spadek masy ciała, bezsenność lub nadmierna senność, pobudzenie lub zahamowanie psychomotoryczne, zmęczenie lub brak energii, poczucie bezwartościowości lub nadmiernej niedostosowanej winy, zmniejszona zdolność myślenia lub koncentracji lub niezdecydowanie oraz myśli samobójcze.

W celu zakwalifikowania pacjentów z mniejszym nasileniem objawów wykorzystano badawcze kryterium mniejszego zaburzenia depresyjnego zawarte w dodatku B do klasyfikacji DSM-IV-TR. Małą depresję rozpoznać można w przypadku obecności 2 do 4 z wyżej wymienionych objawów, przy czym podobnie jak w przypadku dużej depresji jednym z nich musi być depresyjny nastrój lub utrata zainteresowań.

W tekście dla większego zaburzenia depresyjnego, stosowane będą zamiennie określenia: większa depresja oraz skrót MD (major depression), a także epizod depresji. Dla mniejszego zaburzenia depresyjnego stosowane będzie zamiennie określenie mniejsza depresja oraz skrót md (minor depression).

6.2. DASS-21

Skala depresji lęku i stresu (Depression Anxiety and Stress Scale-21) stanowi skróconą wersję narzędzia zawierającego 42 punkty. Skala DASS została skonstruowana jako narzędzie samooceny, opisujące objawy depresji i lęku umożliwiające ich rozróżnienie. W trakcie analiz wyników skali wyłoniono trzeci, poza depresją i lękiem, czynnik obejmujący itemy opisujące stan napięcia, drażliwości oraz trudności w odprężeniu się. W ten sposób wyodrębniono podskalę stresu. W kilku badaniach potwierdzono dobre właściwości psychometryczne pełnej wersji skali, zarówno w grupach pacjentów

leczonych z powodu zaburzeń psychicznych jak również w populacji zdrowej. Wykazano jej zgodność wewnętrzną oraz odpowiednie wskaźniki trafności zbieżnej i różnicowej wszystkich trzech podskal, jak i wysoką rzetelność. Eksplozacyjna i konfirmacyjna analiza czynnikowa itemów skali DASS potwierdziła jej trzyczęściową strukturę [60,70]. Podobnie w przypadku wersji skróconej udowodniono jej trafność teoretyczną oraz odpowiednią rzetelność – współczynnik alfa dla podskali depresji wynosił 0,88, dla podskali lęku 0,82 oraz 0,90 dla podskali stresu. Wskaźniki trafności zbieżnej i różnicowej były takie jak w przypadku pełnej wersji skali. [62]. Skalę DASS-21 stosowano w różnych populacjach, w jednym z badań użyto jej do oceny stanu psychicznego pacjentek po sześciu miesiącach od zawału mięśnia sercowego. Autorzy zwracają w nim uwagę na potrzebę stosowania odpowiedniego narzędzia screeningowego w pierwszych dniach po zawale, co pozwoliłoby na wyodrębnienie grupy wymagającej szczególnego podejścia terapeutycznego [71].

Tłumaczenia skali DASS 21 dokonano w następujący sposób. Pierwszym etapem było tłumaczenie z angielskiego na polski przez dwóch niezależnych tłumaczy, następnie z polskiego ponownie na angielski przez innych dwóch tłumaczy (jednym z nich był native speaker). Kolejnym etapem było przesłanie angielskiej wersji tłumaczenia autorowi skali w celu akceptacji i ustalenie ostatecznej wersji tłumaczenia.

6.3. HDRS-17

Skala Depresji Hamiltona (ang. Hamilton Rating Scale for Depression – HDRS) jest narzędziem stosowanym przez osobę z odpowiednim doświadczeniem klinicznym służącym do oceny nasilenia objawów depresyjnych u osób z rozpoznaniem epizodu depresji [72]. Jest najczęściej stosowaną skalą do oceny głębokości depresji na świecie. Istnieje wiele wersji skali HDRS, jednak najczęściej wykorzystywaną jest wersja 17-punktowa zastosowana również w niniejszym badaniu [73].

6.4. BDI

Inwentarz Objawów Depresji Becka (Beck Depression Inventory – BDI) służy do oceny nasilenia objawów depresyjnych. BDI został skonstruowany do oceny objawów depresji u pacjentów z ustalonym wcześniej rozpoznaniem epizodu depresyjnego [74].

Składa się on z 21 pytań, osoba badana wypełnia kwestionariusz samodzielnie (skala samooceny). Każdy z punktów zawiera 4 odpowiedzi określające nasilenie objawu od 0-brak objawu, do 3-znaczne nasilenie.

Objawy oceniane przez BDI można podzielić na trzy grupy: poznawcze, emocjonalne i somatyczne. Inwentarz Objawów Depresji Becka jest powszechnie stosowany jako narzędzie przesiewowe w różnych populacjach pacjentów, także u pacjentów z chorobami kardiologicznymi. Jego czułość i specyficzność nie jest wystarczająca, szczególnie ze względu na możliwość nakładania się objawów somatycznych wynikających z choroby serca na objawy somatyczne wynikające z depresji. Mimo szerokiego stosowania tej skali wśród pacjentów z chorobami somatycznymi, przeprowadzono nieliczne badania nad ustaleniem punktu odcięcia dla depresji. Wg Forkmanna u pacjentów z chorobami serca najbardziej odpowiednim punktem odcięcia jest wartość > 9 , wskazane jest także stosowanie zmodyfikowanej wersji skali (BDI c/e cognitive/emotional), z pominięciem objawów somatycznych. Natomiast rozpoznanie depresji wymaga dodatkowo zastosowania wywiadu ustrukturalizowanego [75].

6.5. HARS

Skala oceny lęku wg Hamiltona (Hamilton Anxiety Rating Scale HARS) jest jedną z najstarszych skal psychopatologicznych [76]. Składa się z 14 punktów opisujących psychiczne oraz somatyczne objawy lęku za pomocą pięciu przedziałów od 0-brak objawów do 4-objawy całkowicie dezorganizujące pracę.

7. WYNIKI

7.1. Obecność depresji w ciągu sześciu miesięcy po zawale mięśnia sercowego

7.1.1. Nasilenie objawów depresji w oparciu o wyniki w skali HDRS-17

Nasilenie objawów depresji mierzone skalą HDRS-17, oceniano trzykrotnie w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji: bezpośrednio po zawale, po 3 oraz po 6 miesiącach. W badanej grupie pacjentów uległo ono w tym czasie sukcesywnemu obniżeniu, które nie osiągało znamienności statystycznej (test Friedmana: $p=0,12$). Istotną statystycznie różnicę (test Wilcozona: $p<0,05$) stwierdzono jedynie pomiędzy pomiarem pierwszym (bezpośrednio po zawale) a drugim (po trzech miesiącach) (rycina 3, tabela 1)

Rycina 3. Zmiana nasilenia objawów depresji, mierzonej skalą HDRS-17 w okresie 6 miesięcy po zawale mięśnia sercowego

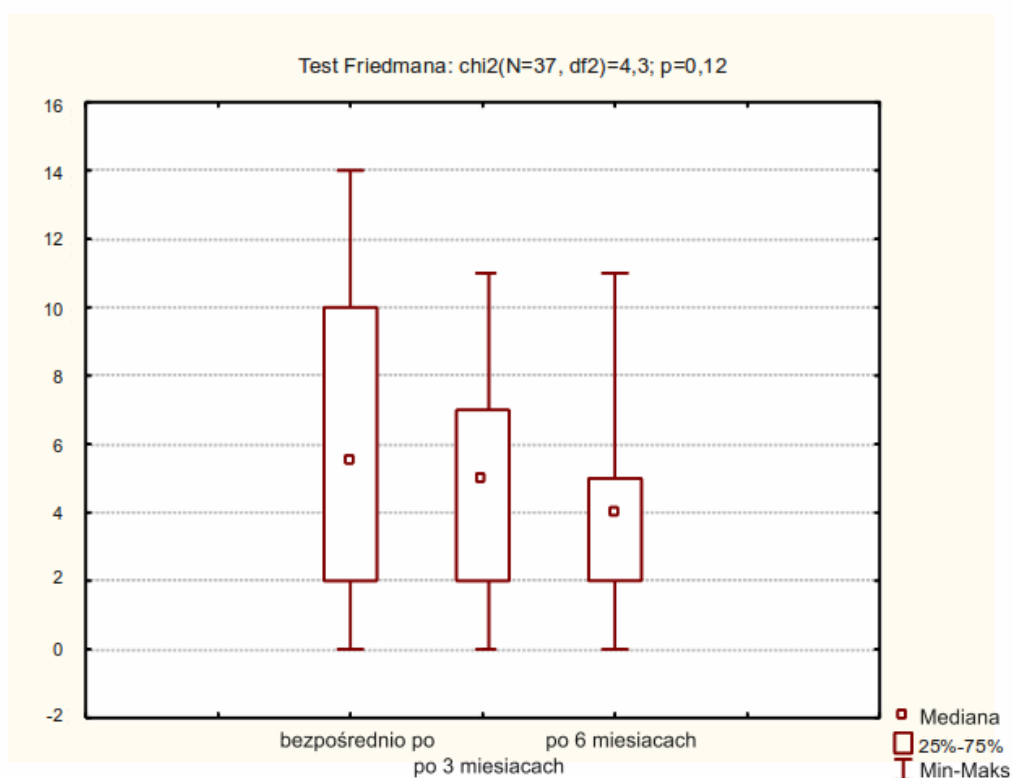


Tabela 1. Nasilenie objawów depresji w okresie 6 miesięcy po zawale m. sercowego

Pomiar	Czas pomiaru	Mediana	Zakres	25–75%
1	bezpośrednio po	5,5	0-14	2–10
2	po 3 m-cach	5,0*	0-11	2–7
3	po 6 m-cach	4,0	0-11	2–5

* w porównaniu z pomiarem 1: $p < 0,05$ (test Wilcoxona)

W oparciu o punktację w skali HDRS-17 określono nasilenie depresji u każdego pacjenta, oceniając je jako lekkie, umiarkowane lub ciężkie. Bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego lekkie nasilenie stwierdzano u 27,3% pacjentów, umiarkowane u 4,5%. Po 3 i 6 miesiącach nasilenie lekkie obserwowano odpowiednio u: 20,5 i 13,5%. U żadnego z pacjentów nasilenie objawów depresji nie osiągało stopnia umiarkowanego (tabela 2).

Tabela 2. Nasilenie objawów depresji (określanych w oparciu o wynik HDRS-17) na poszczególnych etapach obserwacji

Nasilenie depresji według HDRS-17	Czas od wystąpienia zawału		
	bezpośrednio	po 3 miesiącach	po 6 miesiącach
nieznaczne	30 (68,2%)	31 (79,5%)	32 (86,5%)
lekkie (8–13pkt)	12 (27,3%)	8 (20,5%)	5 (13,5%)
umiarkowane (14–18pkt)	2 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)
łącznie	44	39	37

7.1.2. Nasilenie objawów depresji w oparciu o wyniki inwentarza BDI

Nasilenie objawów depresji mierzone inwentarzem samooceny Becka BDI, oceniano trzykrotnie w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji: bezpośrednio po zawale, po 3

oraz po 6 miesiącach. W badanej grupie pacjentów nie uległo ono w tym czasie istotnemu obniżeniu (test Friedmana: $p=0,34$). Istotną statystycznie różnicę (test Wilcoxona: $p<0,05$) stwierdzono jedynie pomiędzy pomiarem 1 (bezpośrednio po zawale) a trzecim (po 6 miesiącach) (rycina 4 i tabela 3).

Rycina 4. Zmiana nasilenia objawów depresji, mierzonej skalą BDI-I w okresie 6 miesięcy po zawale mięśnia sercowego

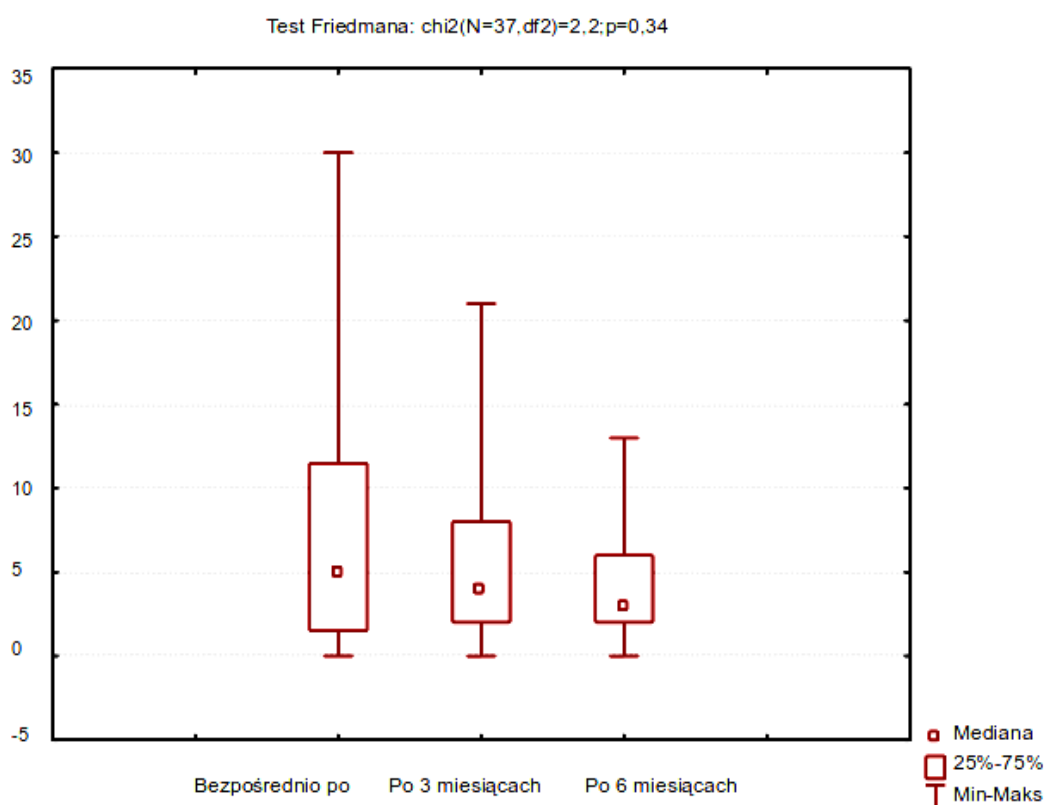


Tabela 3. Nasilenie objawów depresji w punktacji inwentarza BDI

Pomiar	Czas pomiaru	Mediana	Zakres	25–75%
1	bezpośrednio po	5,0	0–30	1,5–11,5
2	po 3 m-cach	4,0	0–21	2–8
3	po 6 m-cach	3,0	0–13	2–6

* w porównaniu z pomiarem 1: $p=0,05$ (test Wilcoxona)

Stopień nasilenia objawów depresji, mierzony kwestionariuszem BDI, oceniono co najmniej na lekki u 34,1% bezpośrednio po zawale m. sercowego (w tym umiarkowany 27%, ciężki – 7%), u 18% po 3 miesiącach (w tym umiarkowany 14%), u 10,8% po 6 miesiącach (wyłącznie nasilenie lekkie) (tabela 4).

Tabela 4. Nasilenie objawów depresji (określanych w oparciu o wynik BDI) na poszczególnych etapach obserwacji

Nasilenie depresji	Czas od wystąpienia zawału		
	MI	Po 3 m-cach	Po 6 m-cach
Nieznaczące	29 (65,9%)	32 (82,0%)	33 (89,2%)
Lekkie (10–16 pkt)	10 (22,7%)	6 (15,4%)	4 (10,8%)
Umiarkowane (17–29 pkt)	4 (9,1%)	1 (2,6%)	0 (0%)
Ciężkie (>29 pkt)	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Łącznie	44	39	37

7.1.3. Obecność depresji w oparciu o kryteria DSM-IV-TR

Diagnozę depresji oparto na kryteriach klasyfikacji DSM-IV-TR [69]. Obecność większego zaburzenia depresyjnego (5 lub więcej spełnionych kryteriów z 9, przy czym jednym z nich był depresyjny nastrój lub utrata zainteresowań) bezpośrednio po zawale mięśnia serca, stwierdzono u 5 pacjentów. Po 3 miesiącach u 2 osób, a po 6 miesiącach nie obserwowano go u żadnego z badanych pacjentów.

Kryteria mniejszego zaburzenia depresyjnego (spełnione 2-4 kryteria klasyfikacji, gdzie jednym z nich jest wyraźne obniżenie nastroju lub utrata zainteresowań) bezpośrednio po zawale, spełniało 17 osób, co stanowiło 38,6% badanych. Po 3 miesiącach ilość pacjentów z mniejszym zaburzeniem depresyjnym wzrosła do 19 (48,7%), a po 6 miesiącach obecna była u 11 pacjentów (29,8%).

U pacjentów, u których objawy depresji ustąpiły przed upływem 3 miesięcy dokonano retrospektywnej oceny czasu ich trwania od momentu wystąpienia zawału. Objawy depresji utrzymywały się od 3 do 10 tygodni od zawału serca.

Tabela 5. Częstość (liczba i odsetek) występowania depresji na poszczególnych etapach obserwacji

Typ depresji:	Czas od wystąpienia zawału		
	MI	po 3 miesiącach	po 6 miesiącach
nieobecna	22 (50%)	18 (46,2%)	26 (70,2%)
mała depresja	17 (38,6%)	19 (48,7%)	11 (29,8%)
większa depresja	5 (11,4%)	2 (5,1%)	0 (0%)
łącznie	44	39	37

W oparciu o obecność depresji (większe zaburzenia depresyjne lub mniejsze zaburzenie depresyjne) w trzech punktach obserwacji wśród ogółu badanych wyodrębniono 3 podgrupy. Pierwszą D(-), do której zaliczono pacjentów bez depresji w 6-miesięcznym okresie obserwacji; drugą D(+) zawierającą pacjentów z depresją stwierdzaną bezpośrednio po zawale serca; trzecią D(-/+), gdzie włączono pacjentów, u których depresja pojawiła się co najmniej po 3 miesiącach od zawału mięśnia serca.

Tabela 6. Podgrupy pacjentów wyodrębnione pod względem czasu wystąpienia depresji* w badanej grupie pacjentów po zawale mięśnia sercowego

Podgrupa	Czas wystąpienia od zawału	Liczba pacjentów	Odsetek
D-	Nieobecna	12	30,8%
D+	Bezpośrednio	19	48,7%
	trwająca < 3 miesięcy	4	
	trwająca ≥ 3 miesięcy	15	
D-/+	po ≥ 3 miesiącach	8	20,5%

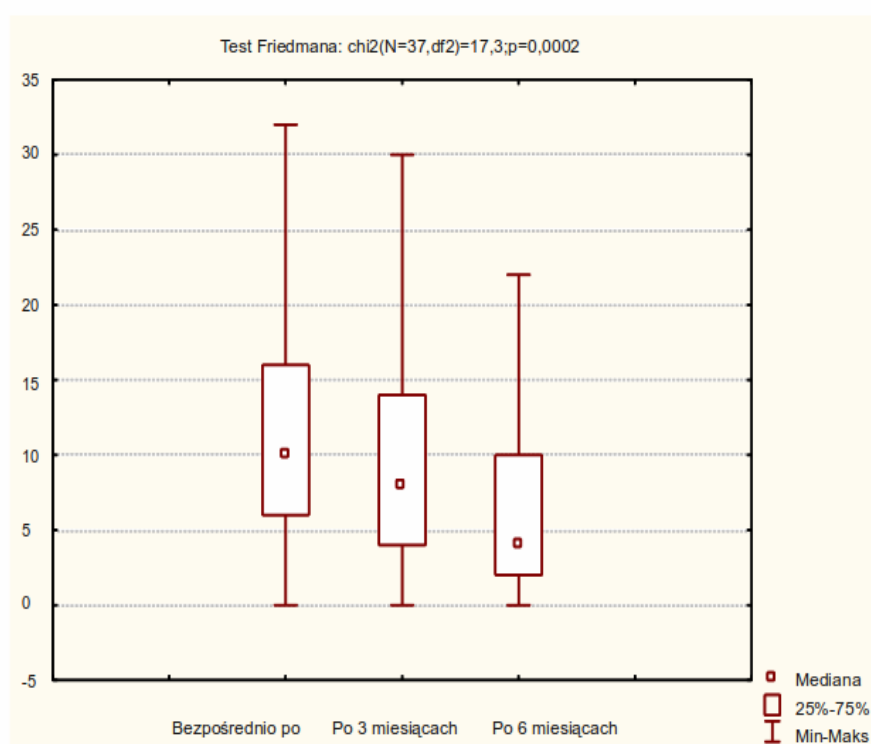
*spełnione kryteria DSM-IV-TR większego zaburzenia depresyjnego i mniejszego zaburzenia depresyjnego

7.2. Psychologiczne wykładniki stresu w okresie zawału i ich zmiana w trakcie 6-miesięcznej obserwacji na podstawie wyników trzech podskal skali DASS 21

7.2.1. Podskala Stresu skali DASS 21

Rozkład nasilenia Stresu (wg DASS 21) w badanej grupie we wszystkich badanych okresach odbiegał istotnie statystycznie od rozkładu normalnego (test Shapiro Wilk W: $p < 0,05$), dlatego w dalszej analizie tej zmiennej zastosowano testy nieparametryczne. Nasilenie stresu mierzone podskalą DASS uległo istotnemu statystycznie obniżeniu w ciągu 6 miesięcy po zawale (ryc.5 test Friedmana $p = 0,0002$). Patrz także tabela 7.

Rycina 5. Zmiana nasilenia STRESU (podskala DASS) w okresie 6 miesięcy po zawale mięśnia sercowego



Istotny statystycznie spadek (test Wilcoxona $p < 0,05$) w punktacji podskali stresu stwierdzono pomiędzy pomiarem pierwszym (bezpośrednio po zawale) i drugim (po 3 miesiącach), a także pomiarami drugim i trzecim (po 6 miesiącach) oraz pierwszym i trzecim (patrz tabela 7).

Tabela 7. Zmiana nasilenia STRESU mierzonego podskalą DASS 21 oraz istotne statystycznie różnice pomiędzy kolejnymi pomiarami

Czas pomiaru	Średnia	Odchylenie standardowe	Mediana	Zakres	25–75%
bezpośrednio po MI	11,7	7,0	10	0–32	6–16
po 3 m-cach	9,2	7,0	8*	0–30	4–14
po 6 m-cach	6,1	5,5	4**#	0–22	2–10

Test Wilcoxona:

* w porównaniu do okresu bezpośrednio po zawale: $p=0,05$ ($n=36$, $Z=1,99$)

** w porównaniu do czasu po 3 miesiącach: $p=0,002$ ($n=32$, $Z=3,09$)

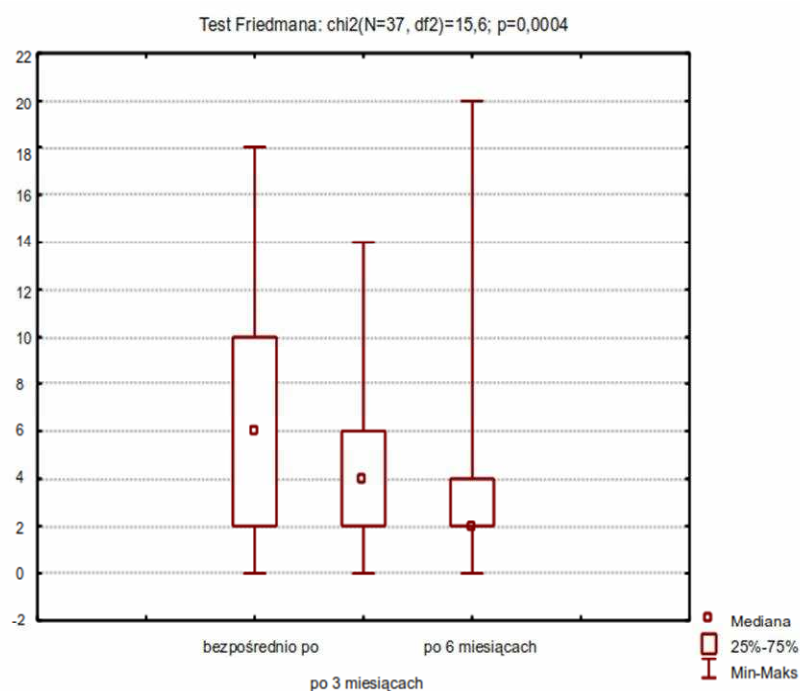
w porównaniu do okresu bezpośrednio po zawale: $p=0,0001$ ($n=32$; $Z=3,88$)

7.2.2. Podskala Lęku skali DASS 21

Rozkład nasilenia Lęku (wg DASS 21) w badanej grupie we wszystkich badanych okresach odbiegał istotnie statystycznie od rozkładu normalnego (test Shapiro Wilk W: $p<0,05$), dlatego w dalszej analizie tej zmiennej zastosowano testy nieparametryczne.

Nasilenie Lęku mierzone podskalą DASS w ciągu 6 miesięcy uległo istotnemu statystycznie obniżeniu (rycina 6, test Friedmana $p=0,0004$)

Rycina. 6. Zmiana nasilenia LĘKU (podskala DASS) w okresie 6 miesięcy po zawale mięśnia sercowego



Istotną statystycznie różnicę w (test Wilcoxona $p < 0,05$) punktacji w podskali lęku obserwowano pomiędzy pomiarem pierwszym (bezpośrednio po zawale) i drugim (po 3 miesiącach) oraz drugim i trzecim (po 6 miesiącach) (tabela 8)

Tabela 8. Zmiana nasilenia LĘKU mierzonego podskala DASS 21 oraz istotne statystycznie różnice pomiędzy kolejnymi pomiarami

Podgrupa	Średnia	Odchylenie standardowe	Mediana	Zakres	25–75%
bezpośrednio po MI	7,0	5,1	6	0–18	2–10
po 3 m-cach	4,5	3,6	4*	0–14	2–6
po 6 m-cach	3,5	4,0	2***#	0–20	2–4

Test Wilcoxona:

* w porównaniu do okresu bezpośrednio po zawale: $p = 0,001$ ($n = 33$, $Z = 3,2$)

** w porównaniu do czasu po 3 miesiącach: $p = 0,02$ ($n = 27$, $Z = 2,3$)

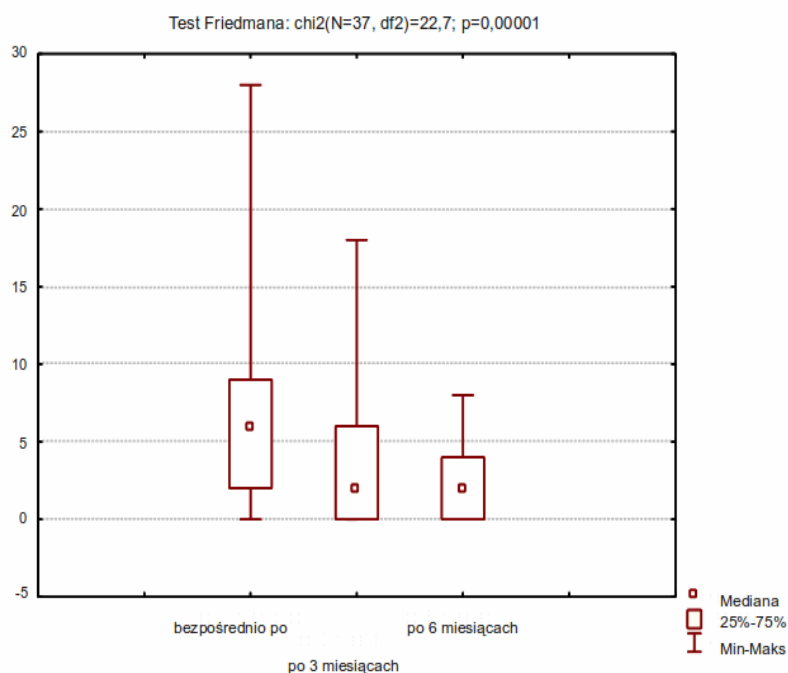
w porównaniu do okresu bezpośrednio po zawale: $p = 0,0002$ ($n = 31$; $Z = 3,68$)

7.2.3. Podskala Depresji skali DASS 21

Rozkład nasilenia Depresji (wg DASS 21) w badanej grupie we wszystkich badanych okresach odbiegał istotnie statystycznie od rozkładu normalnego (test Shapiro Wilk W: $p < 0,05$), dlatego w dalszej analizie tej zmiennej zastosowano testy nieparametryczne.

W ciągu 6-miesięcznej obserwacji odnotowano istotne statystycznie obniżenie w punktacji podskali Depresji DASS 21 (ryc.7. Test Friedmana $p = 0,00001$ patrz także tabela 9).

Rycina. 7. Zmiana nasilenia DEPRESJI (podskala DASS) w okresie 6 miesięcy po zawale mięśnia sercowego



Istotną statystycznie różnicę obserwowano zarówno pomiędzy pomiarem pierwszym i drugim jak i pomiędzy pomiarami drugim i trzecim.

Tabela 9. Zmiana nasilenia DEPRESJI mierzonej podskalą DASS 21 oraz istotne statystycznie różnice pomiędzy kolejnymi pomiarami

Podgrupa	Średnia	Odchylenie standardowe	Mediana	Zakres	25–75%
bezpośrednio po MI	6,5	5,7	6	0–28	2–9
po 3 m-cach	3,9	3,9	2*	0–18	0–6
po 6 m-cach	2,3	2,6	2**#	0–8	0–4

Test Wilcoxona:

* w porównaniu do okresu bezpośrednio po zawale: $p=0,01$ ($n=28, Z=2,5$)

** w porównaniu do czasu po 3 miesiącach: $p=0,04$ ($n=19; Z=2,09$)

w porównaniu do okresu bezpośrednio po zawale: $p=0,00005$ ($n=29; Z=4,08$)

7.3. Psychologiczne wykładniki stresu (skala DASS 21) w pierwszych dniach zawału, a obecność depresji w ciągu 6-miesięcznej obserwacji

Porównano nasilenie psychologicznych wykładników stresu (podskala DASS-21) w pierwszych dniach po zawale m. sercowego pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi (patrz: podrozdział 7.1.3; tabela 6) ze względu na czas wystąpienia depresji (większej + mniejszej wg DSM- IV-TR) w badanym 6-miesięcznym okresie.

7.3.1. Podskala Stresu DASS 21

W porównaniu z grupą bez depresji D(-), grupa z depresją, która wystąpiła bezpośrednio po zawale m. sercowego D(+), cechowała się istotnie statystycznie wyższym nasileniem Stresu (podskala DASS 21). Nasilenie Stresu w podgrupie D+ było również wyższe niż w grupie D-/+ (początek depresji po co najmniej 3 miesiącach), jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (rycina 8, tabele 10 i 11). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami: D- i D-/+.

Rycina. 8. Nasilenie STRESU (DASS 21) bezpośrednio po zawale w zależności od obecności depresji w okresie 6 miesięcy po zawale m. sercowego (D- brak depresji, D+ depresja bezpośrednio po zawale, D-/+ depresja po ≥ 3 miesiącach)

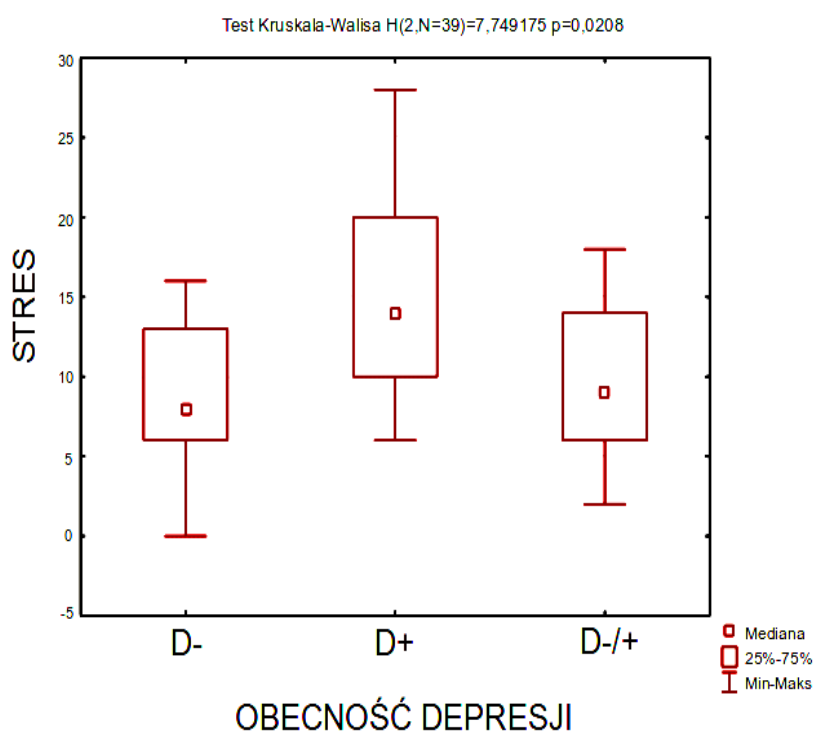


Tabela 10. Nasilenie STRESU w podskali DASS 21 w wyodrębnionych podgrupach w ciągu 6-cio miesięcznej obserwacji

Podgrupa	Mediana	Zakres	25–75%
D+	14	6–28	10–20
D-	8*	0–16	2–9
D-/+	9	2–18	6–14

*w porównaniu z D+ różnica istotna statystycznie (test U Manna-Whitneya)

Tabela 11. Istotność różnic nasilenie podskali STRES (DASS 21) (wartość p dwustronnego testu U Manna-Whitneya) pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi ze względu na obecność depresji

Podgrupa	D -	D +	D -/+
D-	X	0,01	0,678
D+	0,01	X	0,066
D-/+	0,678	0,066	X

7.3.2. Podskala Lęku DASS 21

W przypadku podskali Lęk stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wyniki w grupie z depresją bezpośrednio po zawale D(+) w stosunku do grupy D- oraz D-/+ (rycina 9 oraz tabele 12 i 13)

Rycina 9. Nasilenie LĘKU (DASS 21) w zależności od obecności depresji w okresie 6 miesięcy po zawale m. sercowego
(D- brak depresji, D+ depresja bezpośrednio po zawale, D -/+ depresja po ≥ 3 miesiącach)

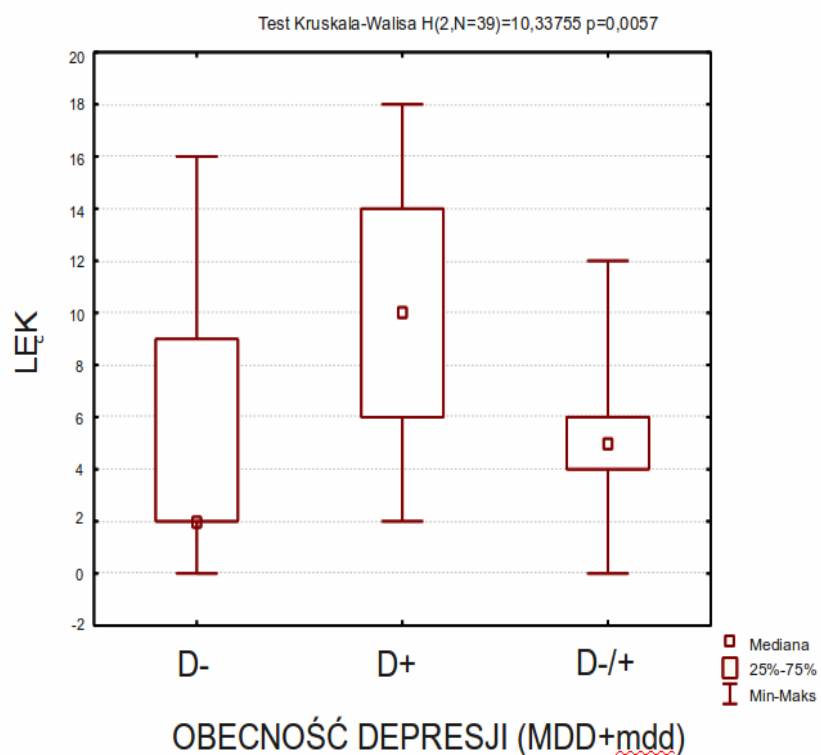


Tabela 12. Nasilenie LĘKU w podskali DASS 21 w wyodrębnionych podgrupach w ciągu sześciomiesięcznej obserwacji

Podgrupa	Mediana	Zakres	25–75%
D+	10	2–18	6–14
D-	2*	0–16	2–9
D-/+	5*	0–12	4–6

* w porównaniu z D+ różnica istotna statystycznie (test U Manna-Whitneya)

Tabela 13. Istotność różnic nasilenie podskali LĘK (DASS 21) (wartość p dwustronnego testu U Manna-Whitneya) pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi ze względu na obecność depresji

Podgrupa	D-	D+	D -/+
D-	X	0,005	0,571
D+	0,005	X	0,013
D-/+	0,571	0,013	X

7.3.3. Podskala Depresji DASS 21

Nasilenie w podskali Depresja było istotnie statystycznie niższe w grupie bez depresji D(-) w porównaniu z dwiema pozostałymi grupami. Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy grupami D+ i D-/+ (rycina 10, tabele 14 i 15).

Rycina 10. Nasilenie DEPRESJI (DASS 21) w zależności od obecności depresji w okresie 6 miesięcy po zawale m. sercowego
(D- brak depresji, D + depresja bezpośrednio po zawale, D -/+ depresja po ≥ 3 miesiącach)

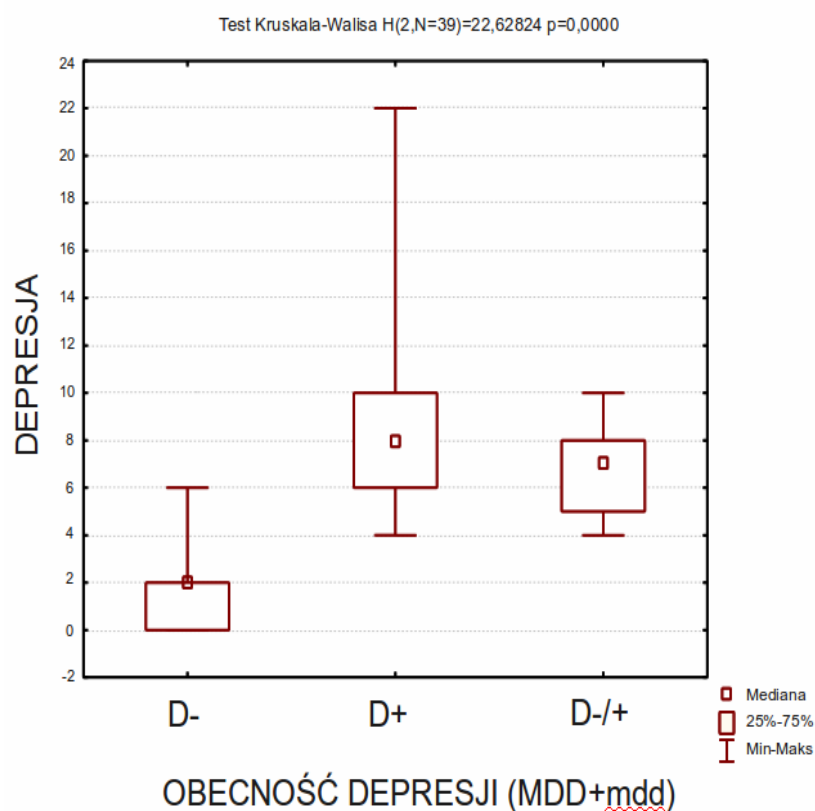


Tabela 14. Nasilenie DEPRESJI w podskali DASS 21 w wyodrębnionych podgrupach w ciągu sześciomiesięcznej obserwacji

Podgrupa	Mediana	Zakres	25–75%
D+	8*	4–22	6–10
D-	2	0–6	0–2
D-/+	7*	4–10	5–8

* w porównaniu z D- różnica istotna statystycznie (test U Manna-Whitneya)

Tabela 15. Istotność różnic nasilenie podskali DEPRESJA (DASS 21) (wartość p dwustronnego testu U Manna-Whitneya) pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi ze względu na obecność depresji

Podgrupa	D-	D+	D-/+
D-	X	0,000	0,000
D+	0,000	X	0,198
D-/+	0,000	0,198	X

7.4. Nasilenie objawów depresji bezpośrednio po zawale serca, a obecność depresji w ciągu następnych 6 miesięcy obserwacji

Analogicznie do poprzedniej analizy, dotyczącej podskal DASS 21, porównano nasilenie objawów depresji, mierzonych skalą HDRS-17 i kwestionariuszem BDI w pierwszych dniach po zawale mięśnia sercowego, pomiędzy grupami wyodrębnionymi (patrz: podrozdział 7.1.3) ze względu na czas wystąpienia depresji (większej + mniejszej wg DSM-IV-TR) w badanym 6-miesięcznym okresie.

7.4.1. Skala HDRS-17

Nasilenie depresji w skali HDRS-17 było istotnie statystycznie wyższe w podgrupie D(+), w porównaniu z podgrupą bez depresji D(-) oraz z podgrupą, w której depresja wystąpiła po 3 miesiącach D(-/+) (test Kruskala-Wallisa $p=0,00$) (rycina 11, tabele 16 i 17).

Rycina 11. Nasilenie depresji w skali HDRS-17 w zależności od obecności depresji w okresie 6 miesięcy po zawale m. sercowego (D- brak depresji, D+ depresja bezpośrednio po zawale, D-/+ depresja po ≥ 3 miesiącach)

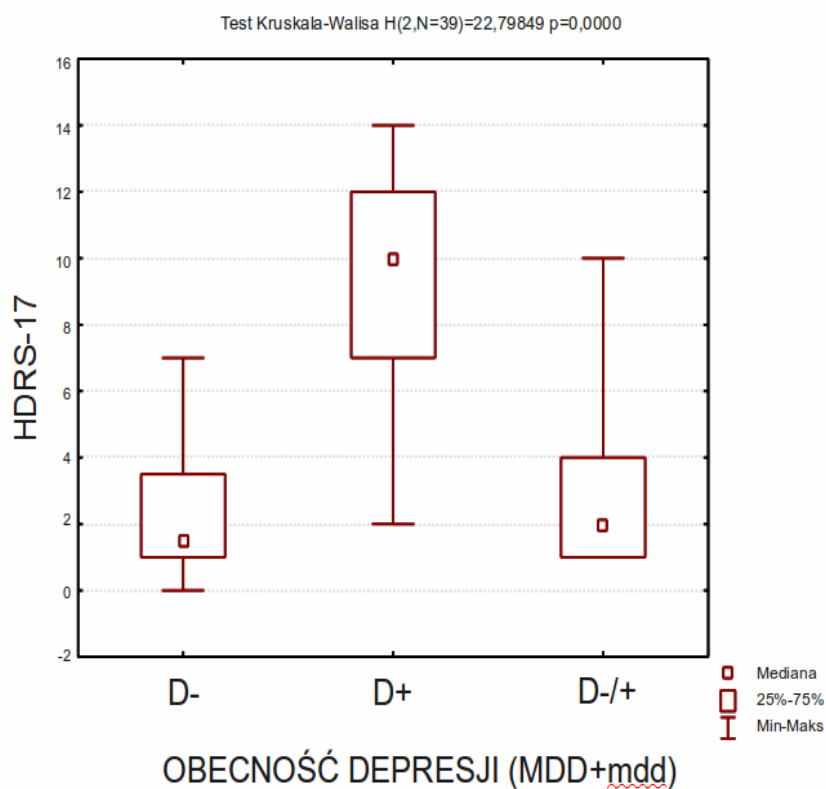


Tabela 16. Nasilenie depresji w skali HDRS-17 w wyodrębnionych podgrupach w 6-cio miesięcznej obserwacji

Podgrupa	Mediana	Zakres	25–75%
D+	10	2-14	7–12
D-	1,5*	0-7	1–3,5
D-/+	2*	1-10	1–4

* w porównaniu z D+ różnica istotna statystycznie (test U Manna-Whitneya)

Tabela 17. Istotność różnic nasilenie depresji, mierzonej HDRS-17 (wartość p dwustronnego testu U Manna-Whitneya) pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi ze względu na obecność depresji

Podgrupa	D-	D+	D-/+
D-	X	0,000	0,678
D+	0,000	X	0,000
D-/+	0,678	0,000	X

7.4.2. Inwentarz samooceny BDI

Nasilenie depresji mierzone kwestionariuszem BDI było istotnie statystycznie wyższe w grupie D+ w porównaniu z grupą D- oraz z grupą D-/+ (rycina 12, tabele 18 i 19)

Rycina 12. Nasilenie depresji, mierzonej BDI-I w zależności od obecności depresji w okresie 6 miesięcy po zawale m. sercowego (D- brak depresji, D+ depresja bezpośrednio po zawale, D-/+ depresja po ≥ 3 miesiącach)

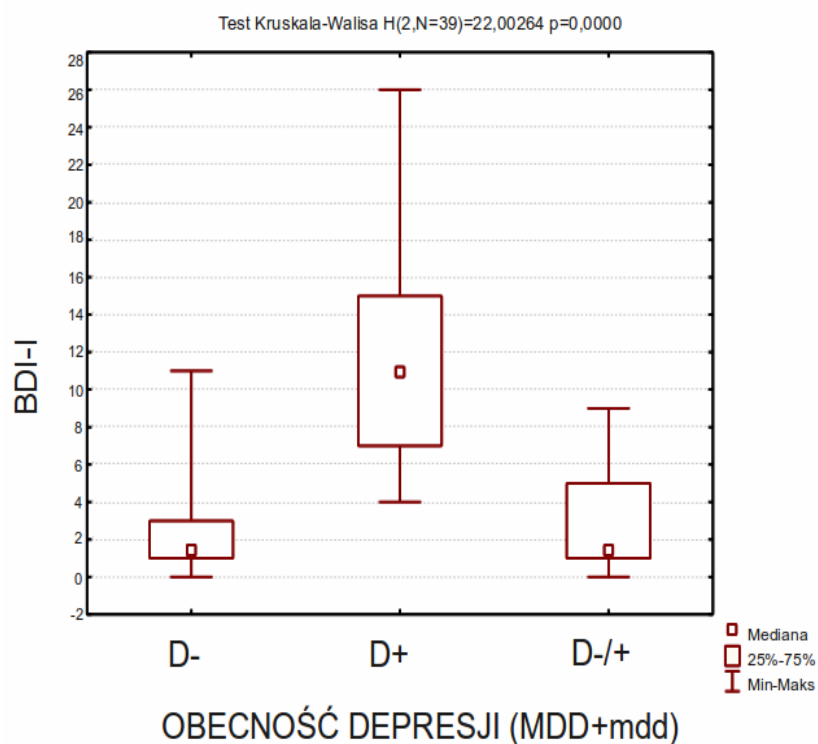


Tabela 18. Nasilenie depresji mierzone kwestionariuszem BDI w wyodrębnionych podgrupach w trakcie 6-miesięcznej obserwacji

Podgrupa	Mediana	Zakres	25–75%
D+	11	4–26	7–15
D-	1,5*	0–11	1–3
D-/+	1,5*	0–9	1–5

* w porównaniu z D+ różnica istotna statystycznie (test U Manna-Whitneya)

Tabela 19. Istotność różnic nasilenia depresji, mierzonej BDI-I (wartość p dwustronnego testu U Manna-Whitneya) pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi ze względu na obecność depresji

Podgrupa	D-	D+	D-/+
D-	X	0,000	0,910
D+	0,000	X	0,000
D-/+	0,910	0,000	X

7.5. Nasilenie objawów lęku mierzonego skalą HARS bezpośrednio po zawale a obecność depresji w ciągu następnych 6 miesięcy obserwacji

Nasilenie lęku mierzone skalą HARS było istotnie statystycznie wyższe w grupie z depresją bezpośrednio po zawale D(+) w porównaniu z grupą bez depresji D(-) oraz z grupą z depresją po trzech miesiącach D(-/+) (rycina 13, tabele 20 i 21).

Rycina 13. Nasilenie lęku w skali HARS w zależności od obecności depresji w okresie 6 miesięcy po zawale m. sercowego
(D- brak depresji, D+ depresja bezpośrednio po zawale, D-/+ depresja po ≥ 3 miesiącach)

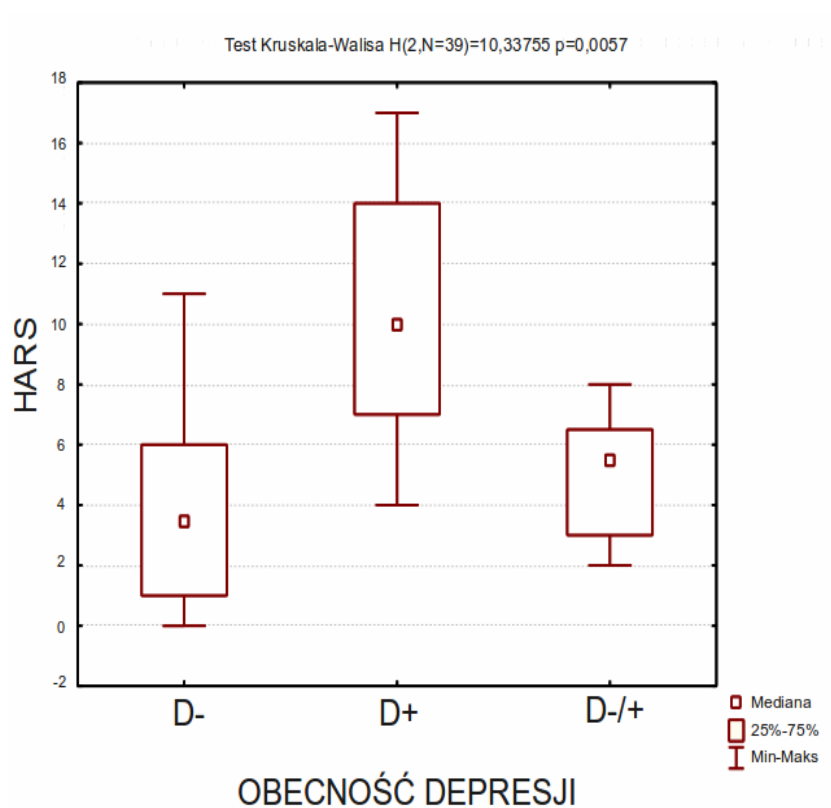


Tabela 20. Nasilenie lęku w skali HARS w wyodrębnionych podgrupach, w sześciomiesięcznej obserwacji

Podgrupa	Mediana	Zakres	25–75%
D+	10	4–17	7–14
D-	3,5*	0–11	1–6
D-/+	5,5*	2–8	3–6,5

*w porównaniu z D+ różnica istotna statystycznie (test U Manna-Whitneya)

Tabela 21. Istotność różnic nasilenie lęku w skali HARS (wartość p dwustronnego testu U Manna-Whitneya) pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi ze względu na obecność depresji

Podgrupa	D-	D+	D-/+
D-	X	0,000	0,383
D+	0,000	X	0,000
D-/+	0,383	0,000	X

7.6. Poziom stężenia kortyzolu w surowicy pacjentów w pierwszych dniach po zawale mięśnia sercowego a obecność depresji w ciągu 6-miesięcznej obserwacji

Stężenie kortyzolu w surowicy oznaczano w trzeciej i piątej dobie zawału rano i po południu. Stężenia kortyzolu miały rozkład normalny. W dalszych analizach statystycznych zastosowano więc testy parametryczne. W całej badanej grupie zarówno w 3 jak i w 5 dniu po zawale m. sercowego poranne stężenie kortyzolu było istotnie statystycznie wyższe od popołudniowego (tabela 22). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy 3 i 5 dniem pod względem zarówno porannych jak i popołudniowych stężeń kortyzolu.

Porównano – podobnie jak w poprzednich analizach – podgrupy wyodrębnione ze względu na obecność depresji w ciągu 6-miesięcznego okresu po zawale m. sercowego.

Średnie wartości stężenia kortyzolu oraz odchyłeń standardowych przedstawia tabela 22. Poszczególne podgrupy nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy sobą pod względem rannego i popołudniowego stężenia kortyzolu zarówno w 3 jak i 5 dobie po zawale (test t-Studenta dla prób niezależnych: $p > 0,1$). Istotnie statystycznie wyższe stężenie (test t-Studenta dla prób zależnych) w godzinach rannych w porównaniu do popołudniowych obserwowano we wszystkich podgrupach w dobie 5 (tabela 22, rycina 15), w dobie 3 jedynie w podgrupie D - (test t-Studenta dla prób zależnych: $p \geq 0,1$) (tabela 22, rycina 14). W obu podgrupach: D+ i D-/+ różnica pomiędzy porannym i popołudniowym stężeniem, nie miała znamienności statystycznej.

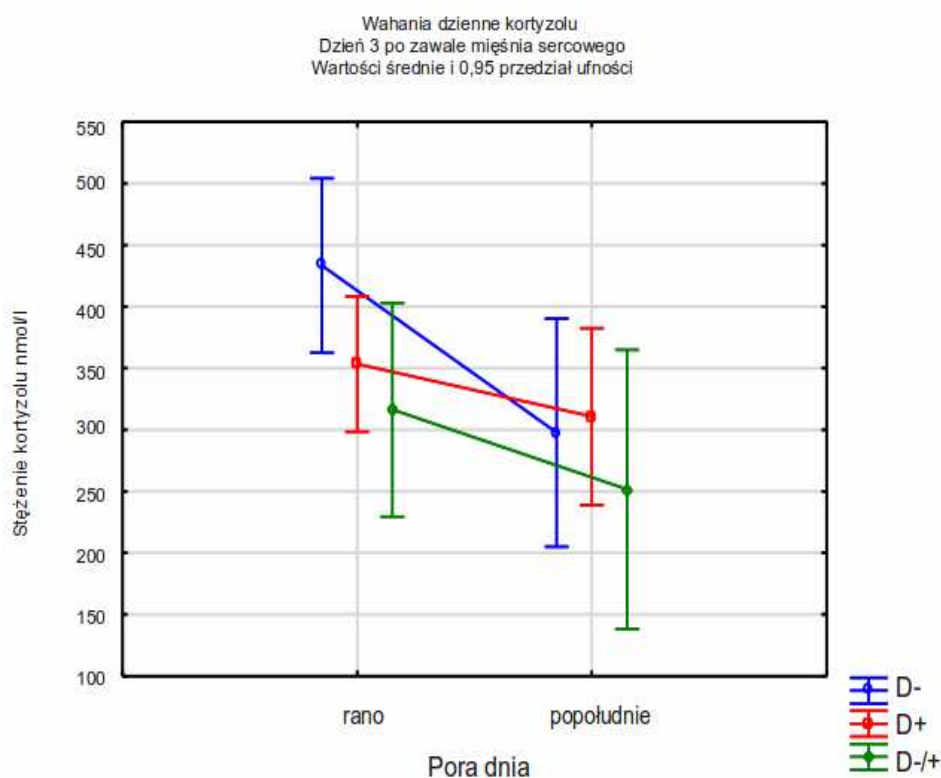
Tabela 22. Poranne i popołudniowe stężenia (średnia i odchylenie standardowe) kortyzolu w surowicy pacjentów w 3 i 5 dobie zawału mięśnia sercowego w całej grupie badanej oraz w wyodrębnionych podgrupach

Grupa	Stężenie kortyzolu w 3 dobie (nmol/l)				Stężenie kortyzolu w 5 dobie (nmol/l)			
	rano		po południu		rano		po południu	
	średnia	OS	średnia	OS	średnia	OS	średnia	OS
całość	360,5	115,7	302,3*	129,2	386,7	114,4	237,6*	70,9
D+	339,6	101,7	310,7	137,3	415,0	146,3	226,1*	73,3
D-	414,7	145,6	297,7*	140,4	388,6	108,0	253,9*	69,8
D-/+	316,3	68,1	274,1	125,6	367,3	70,5	262,6*	74,0

Os – odchylenie standardowe

*p ≤ 0,01 (test t-Studenta dla prób zależnych) w porównaniu z stężeniem rannym

Rycina 14. Wahania dzienne stężenia kortyzolu w surowicy krwi w 3 dobie po zawale m. sercowego: porównanie podgrup wyodrębnionych na podstawie obecności depresji w okresie 6 miesięcy



Wahanie dzienne stężenia kortyzolu (rano – popołudnie) w 3 dobie po zawale w grupie D + jest istotnie statystycznie mniejsze (test ANOVA z powtarzanymi pomiarami:

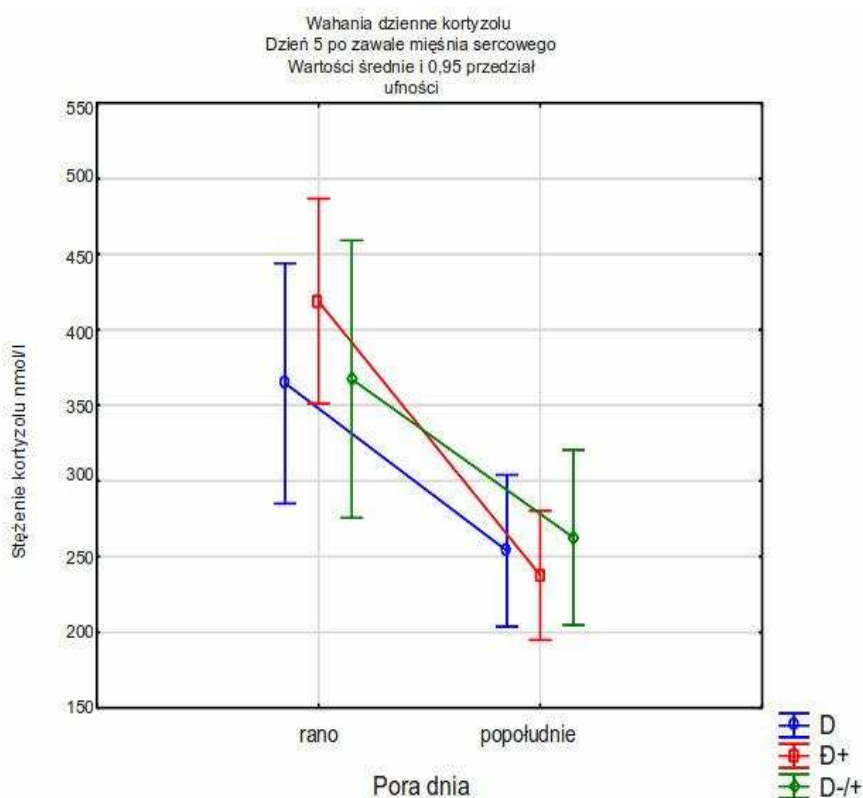
$p = 0,049$) niż w grupie D – (tabela 23). Różnica pomiędzy podgrupami: D – i D -/+ nie miała istotności statystycznej ($p = 0,26$).

Tabela 23. Wahania dzienne stężenia kortyzolu w surowicy krwi w 3 dobie po zawale m. sercowego: porównanie podgrupy z depresją występującą bezpośrednio po zawale z podgrupą bez depresji ciągu 6-miesięcznego okresu (ANOVA z powtarzanymi pomiarami)

Efekt	zmiana stęż. kortyzolu: rano - popołudnie Porównanie grup pod względem obecności depresji: D (-) vs D (+)				
	SS	Stopnie swobody	MS	F	p
Wyraz wolny	5474242	1	5474242	213,0223	0,000000
obecność depresji	12575	1	12575	0,4893	0,491552
Błąd	565355	22	25698		
zmiana stęż. kortyzolu	89334	1	89334	15,9838	0,000606
zmiana stęż.kortyzolu*obecność depresji	24267	1	24267	4,3419	0,049011
Błąd	122959	22	5589		

Analiza różnic pomiędzy rannym i popołudniowym stężeniem kortyzolu w piątej dobie zawału nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy trzema podgrupami pacjentów (rycina 15) (ANOVA z powtarzanymi pomiarami).

Rycina 15. Wahania dzienne stężenia kortyzolu w surowicy krwi w 5 dobie po zawale m. sercowego: porównanie podgrup wyodrębnionych na podstawie obecności depresji w okresie 6 miesięcy



Średnie poranne stężenie kortyzolu w podgrupie D- ulega obniżeniu pomiędzy 3 a 5 dniem po zawale, odwrotnie – podwyższeniu w podgrupach: D + i D -/+ (ryc. 16). Zmiana ta jedynie w podgrupie D+ osiąga znamienność statystyczną (test t-Studenta dla prób zależnych: $p=0,03$). Natomiast porównanie podgrup pod względem tej zmiany (ANOVA z powtarzanymi pomiarami) wskazuje na istotne statystycznie różnice pomiędzy podgrupą D – a podgrupami: D+ i D -/+ (tabele 24 i 25).

Rycina 16. Zmiana porannego stężenia kortyzolu w pierwszych dniach po zawale m. sercowego: porównanie podgrup wyodrębnionych na podstawie obecności depresji w okresie 6 miesięcy

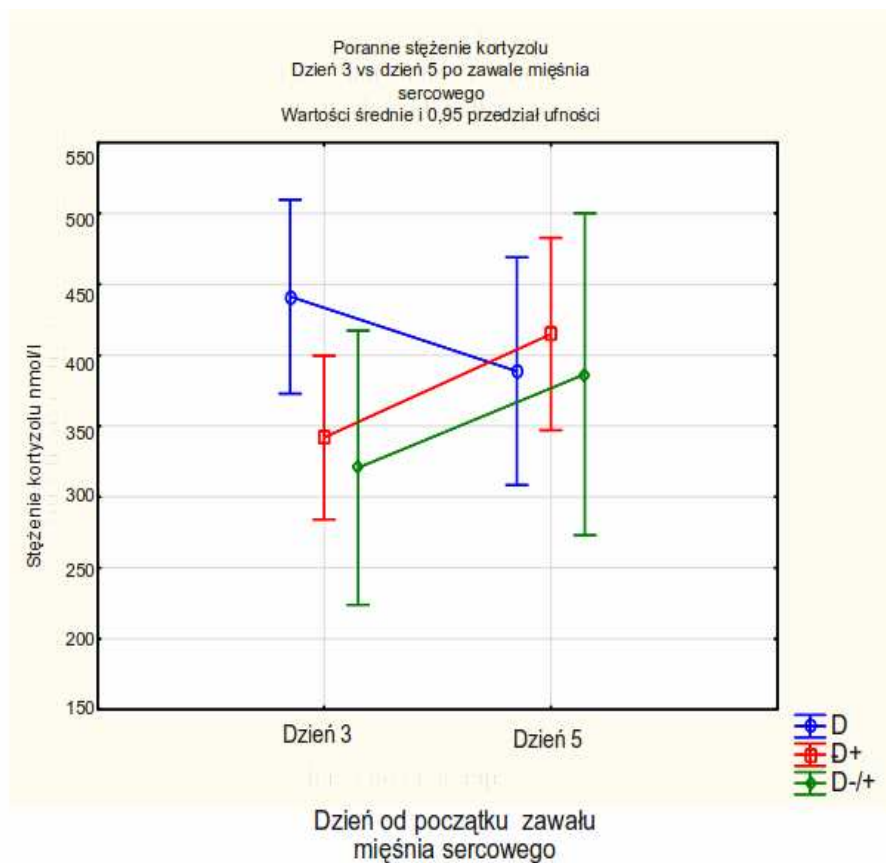


Tabela 24. Zmiana porannego stężenia kortyzolu w pierwszych dniach po zawale m. sercowego: porównanie podgrupy z depresją występującą bezpośrednio po zawale z podgrupą bez depresji ciągu 6-miesięcznego okresu (ANOVA z powtarzanymi pomiarami)

Efekt	Zmiana porannego stężenia kortyzolu: dzień 3 vs dzień 5 Porównanie trzech grup pod względem obecności depresji: D (-) vs D (+)				
	SS	Stopnie swobody	MS	F	p
Wyraz wolny	7344702	1	7344702	315,7889	0,000000
obecność depresji	15552	1	15552	0,6687	0,422285
Błąd	511682	22	23258		
zmiana stęż. kortyzolu	1208	1	1208	0,1947	0,663371
zmiana stęż.kortyzolu*obecność depresji	46048	1	46048	7,4212	0,012387
Błąd	136508	22	6205		

Tabela 25. Zmiana porannego stężenia kortyzolu w pierwszych dniach po zawale m. sercowego: porównanie podgrupy z depresją pojawiającą się po co najmniej 3 miesiącach od zawału z podgrupą bez depresji ciągu 6-miesięcznego okresu (ANOVA z powtarzanymi pomiarami)

Efekt	Zmiana porannego stężenia kortyzolu: dzie 3 vs dzie 5 Porównanie trzech grup pod względem obecności depresji: D (-) vs D (-/+)				
	SS	Stopnie swobody	MS	F	p
Wyraz wolny	3938563	1	3938563	243,0207	0,000000
obecność depresji	25072	1	25072	1,5470	0,235541
Błąd	210687	13	16207		
zmiana stęż. kortyzolu	293	1	293	0,0587	0,812301
zmiana stęż.kortyzolu*obecność depresji	23424	1	23424	4,7012	0,049287
Błąd	64772	13	4982		

Średnie popołudniowe stężenie kortyzolu w każdej z trzech badanych podgrup nie uległo wyraźniejszej zmianie pomiędzy 3 a 5 dniem po zawale m. sercowego (rycina 17) i nie różnicowało tych podgrup (tabela 26).

Rycina 17. Zmiana popołudniowego stężenia kortyzolu w pierwszych dniach po zawale m. sercowego: porównanie podgrup wyodrębnionych na podstawie obecności depresji w okresie 6 miesięcy

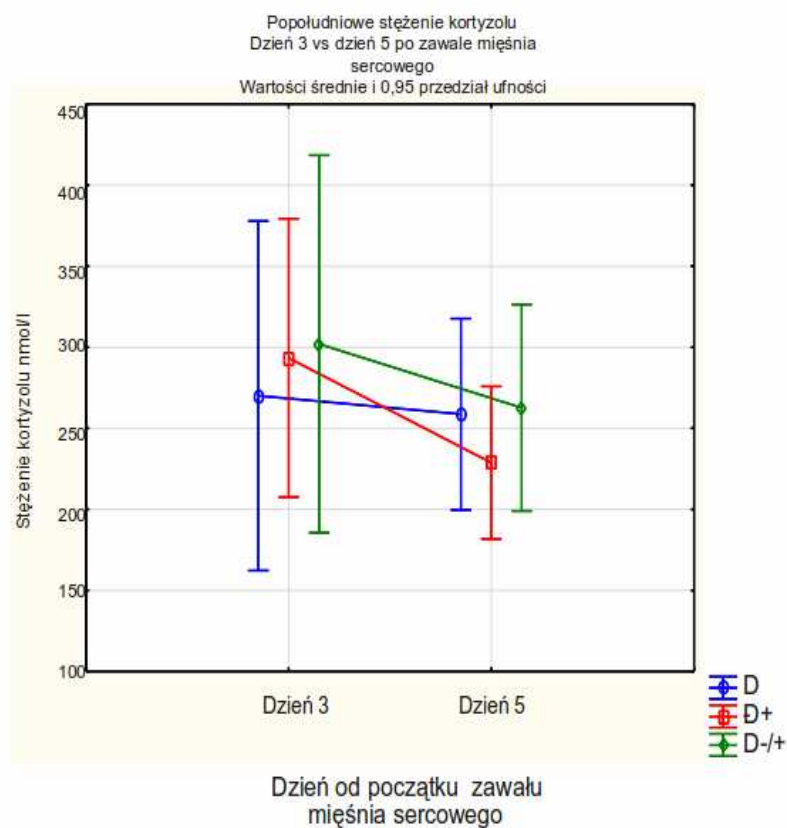


Tabela 26. Zmiana popołudniowego stężenia kortyzolu w pierwszych dniach po zawale m. sercowego: porównanie podgrup wyodrębnionych na podstawie obecności depresji w okresie 6 miesięcy (ANOVA z powtarzanymi pomiarami)

Zmiana popołudniowego stężenia kortyzolu: dzień 3 vs dzień 5 Porównanie trzech grup pod względem obecności depresji: D (-) vs D (+) vs D (-/+)					
Efekt	SS	Stopnie swobody	MS	F	p
Wyraz wolny	3258843	1	3258843	205,3208	0,000000
obecność depresji	3688	2	1844	0,1162	0,890896
Błąd	333311	21	15872		
zmiana stęż. kortyzolu	16615	1	16615	1,9402	0,178215
zmiana stęż.kortyzolu*obecność depresji	6092	2	3046	0,3557	0,704811
Błąd	179830	21	8563		

7.7. Stężenia cytokin u pacjentów w pierwszych dniach po zawale mięśnia sercowego

7.7.1. Stężenie cytokin i ich zmiana pomiędzy 3 i 5 dobą zawału w porównaniu z grupą kontrolną

Wyniki stężeń wybranych cytokin oznaczono w 3 i 5 dobie po zawale serca. Wyniki dla całej grupy pacjentów przedstawiono w tabeli 27 i porównano je z wartościami uzyskanymi w grupie kontrolnej.

Tabela 27. Stężenie cytokin w surowicy krwi u osób po zawale mięśnia sercowego – porównanie z grupą kontrolną

Cytokiny:	Stężenie w surowicy krwi (pg/ml) (mediana; zakres)		Istotność statystyczna vs gr. kontrolna *
	gr. kontrolna (n=13)	grupa badana (n=40)	
IL-6	0 (0 - 17,7)	3-ci dzień 17,7 (0 - 172,1)	↑
		5-ty dzień 16,9 (0 - 20,07)	↑
TNFα	0 (0 - 0)	3-ci dzień 0 (0 - 13,26)	↑
		5-ty dzień 0 (0 - 14,4)	—
IL-12p70	0 (0 - 14,7)	3-ci dzień 11,4 (0 - 16,0)	↑
		5-ty dzień 11,6 (0 - 14,7)	↑
IL-8	18,9 (0 - 46,1)	3-ci dzień 16,7 (0-41,9)	↓
		5-ty dzień 16,0 (0-21,2)	↓

* stężenia istotnie statystycznie wyższe (↑) lub niższe (↓) w grupie badanej - $p < 0,05$ (test U Mann-Whitney)

W porównaniu z grupą kontrolną w trzeciej dobie zawału stwierdzono istotne statystycznie (test Manna-Whitneya) podwyższenie poziomów cytokin IL6, TNF α oraz IL 12p70.

W piątej dobie zawału stężenia wymienionych cytokin, za wyjątkiem stężenia TNFα były nadal wyższe niż w grupie kontrolnej. Natomiast poziom cytokiny IL-8 zarówno w 3 jak i w 5 dobie po zawale był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą kontrolną.

W całej badanej grupie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniach cytokin pomiędzy 3 i 5 dobą zawału za wyjątkiem stężenia IL6, które uległo istotnemu obniżeniu (test Wilcoxon: $n=33$; $p=0,03$).

7.7.2. Stężenie cytokin i ich zmiana w zależności od obecności depresji w ciągu 6-miesięcznej obserwacji

W podgrupie pacjentów, u których depresja wystąpiła po 3 miesiącach od zawału D-/± stwierdzono istotne statystycznie podwyższenie stężenia IL-6, TNF α zarówno w trzeciej jak i w piątej dobie zawału (tabela 28). Poziomy IL8 były niższe w porównaniu z grupą kontrolną jednak nie przekroczyły granicy istotności statystycznej: $p = 0,056$ oraz $p = 0,058$ (test U Mann-Whitney).

W 3 dobie zawału istotne podwyższenie we wszystkich trzech wyodrębnionych podgrupach dotyczyło stężeń IL 6, TNF α oraz IL12p70.

Istotnie statystycznie wyższe stężenia IL-6 i TNF α utrzymywały się w 5 dobie w podgrupie pacjentów, u których depresja wystąpiła po 3 miesiącach od zawału D(-/+).

W podgrupie bez depresji D- stężenie IL-8 było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą kontrolną zarówno w 3 jak i w 5 dobie, w podgrupie D + jedynie w dobie 5.

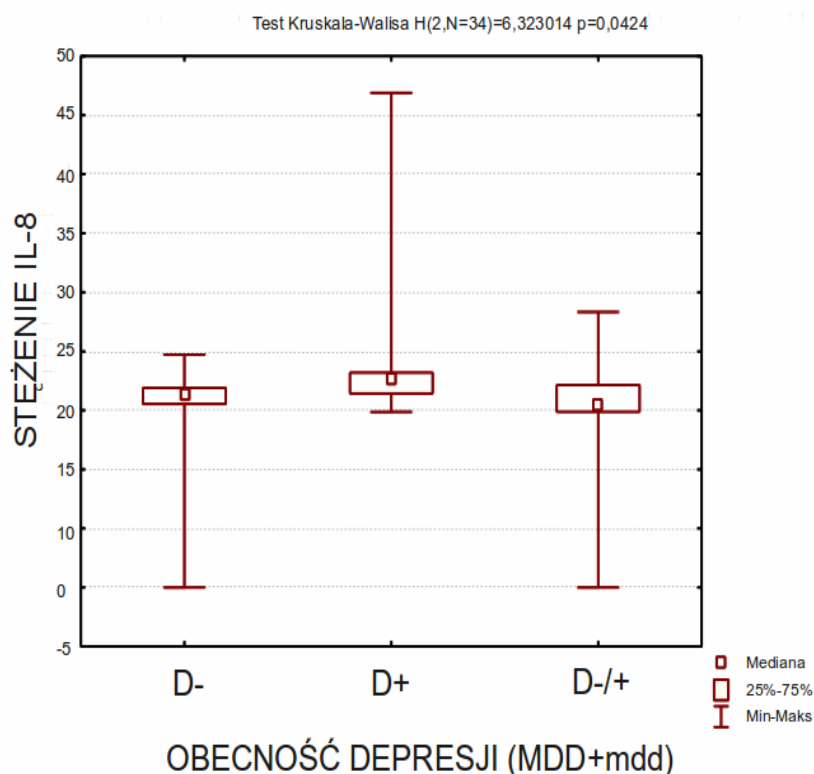
Tabela 28. Istotne statystycznie różnice stężeń wybranych cytokin w wyodrębnionych podgrupach vs grupa kontrolna oznaczonych w 3 i 5 dobie po zawale mięśnia sercowego

	D+		D-		D-/±	
	3 doba	5 doba	3 doba	5 doba	3 doba	5 doba
IL-6	↑	-	↑	-	↑	↑
IL-8	-	↓	↓	↓	-	-
TNF α	↑	-	↑	-	↑	↑
IL-12p70	↑	-	↑	↑	↑	↑

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniach badanych cytokin pomiędzy analizowanymi trzema podgrupami za wyjątkiem IL-8. Grupa D + cechowała

się istotnie statystycznie wyższym stężeniem tej cytokiny w 3 dobie po zawale w porównaniu z dwoma pozostałymi podgrupami (rycina 18).

Rycina 18. Stężenie IL-8 w 3-ciej dobie po zawale w zależności od obecności depresji w okresie 6 miesięcy po zawale m. sercowego
(D- brak depresji, D+ depresja bezpośrednio po zawale, D-/+ depresja po 3 miesiącach)



Istotny statystycznie wzrost stężenia IL-8 w grupie z depresją D(+) w 3-ciej dobie zawału w porównaniu z pozostałymi dwiema podgrupami potwierdzono także w teście dwustronnym U Manna-Whitneya: podgrupą D - ($Z=2,14$, $p=0,028$) i podgrupą D-/+ ($Z=2,16$, $p=0,03$).

7.8. Wartości wskaźników kardiologicznych w pierwszych dniach po zawale mięśnia sercowego a obecność depresji w ciągu 6-miesięcznej obserwacji

W niniejszej pracy dokonano również oceny kardiologicznego wykładnika aktywności układu autonomicznego, którym była zmienność rytmu serca HRV (heart rate

variability), definiowana jako okresowe zmiany w długości trwania następujących po sobie odstępów między poszczególnymi zespołami QRS rytmu zatokowego. Najczęściej stosowanym parametrem analizy czasowej HRV w przypadku dłuższych zapisów EKG jest SDNN, czyli odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego. Innym parametrem analizy czasowej HRV jest RMS-SD, czyli pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR. Jednostkami obu tych parametrów są milisekundy [77].

Porównano wskaźniki zmienności rytmu serca: HRV (SDNN, RMS-SD), oraz frakcję wyrzutową EF (Ejection Fraction), oceniane bezpośrednio po zawale m. sercowego między podgrupami wyodrębnionymi pod względem obecności depresji w ciągu 6-miesięcznego okresu po zawale m. sercowego. Rozkład wartości tych wykładników nie miał charakteru normalnego. Dlatego zastosowano test nieparametryczny U Mann-Whitney. Nie stwierdzono żadnej istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi podgrupami.

Tabela 29. Wskaźniki kardiologiczne w zawale m. sercowego a obecność depresji w najbliższym 6-miesięcznym okresie

Podgrupa:	N	HRV (SDNN) [ms] (mediana; zakres)	RMS [ms] (mediana; zakres)	EF (%) (mediana; zakres)
D -	9	56,1 (46,3 – 93,1)	39,3 (19,2 – 61,7)	47,7 (40 – 60)
D +	13	65,7 (31,25 – 96,1)	43,8 (16,6 – 60,2)	45 (40 – 65)
D +/-	7	77,5 (53,9 – 108,5)	52,2 (43,7 – 58,6)	45 (40 – 50)
Cała grupa	29	66,0 (31,25 – 108,5)	43,8 (16,6 – 61,7)	45 (40 – 65)

Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy poszczególnymi podgrupami (test U Mann-Whitney)

8. Dyskusja

8.1. Epidemiologia depresji po zawale mięśnia sercowego

8.1.1. Nasilenie objawów depresji w oparciu o inwentarz BDI

W wielu badaniach dotyczących nasilenia objawów depresji po zawale mięśnia serca jako kryterium rozpoznania stosowano inwentarz samooceny BDI. Za punkt odcięcia przyjmowano zwykle ≥ 10 punktów. W przytaczanej wcześniej metaanalizie Thombsa [78] zawarto 6 badań, w których stosowano takie kryterium. Częstość występowania takiego nasilenia objawów depresji po zawale serca wynosiła od 20 do 37%. W dwóch z analizowanych badań zastosowano okres obserwacji, w jednym wynosił on 30 dni, a w drugim 6–8 tygodni. W obu badaniach u ponad 60% pacjentów objawy utrzymywały się ($BDI \geq 10$).

W innym badaniu [79] z udziałem 750 pacjentów z zawałem serca lub niestabilną dławicą piersiową, u ponad 30% nasilenie objawów depresyjnych wynosiło co najmniej 10 punktów w inwentarzu BDI.

W jednym z badań dotyczących wpływu depresji na śmiertelność pacjentów po zawale podwyższoną wartość w punktacji BDI (≥ 10) stwierdzono u 20% [80].

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki nie odbiegają istotnie od przytaczanych powyżej danych. U 34,1 % badanych pacjentów bezpośrednio po zawale stwierdzono nasilenie objawów depresyjnych odpowiadające co najmniej 10 punktom w skali BDI. U większości z nich miało ono charakter lekki (66%), umiarkowany u 27%, ciężki – 7%. Po 3 miesiącach odsetek osób z nasileniem objawów depresyjnych co najmniej równym 10 punktom BDI zmniejszył się do 18%, a po 6 miesiącach do 10,8%.

8.1.2. Nasilenie objawów depresji w oparciu o skalę HDRS-17

Istnieje niewiele badań, w których jako skalę służącą do określenia nasilenia depresji po zawale mięśnia sercowego stosowano skalę depresji Hamiltona (HDRS). W jednym z nich oceniono częstość występowania objawów depresji o nasileniu co najmniej 10 pkt. w skali HDRS u osób w okresie 3 tygodni po zawale mięśnia serca na 13% (23/173) [81].

W badaniu Strik stwierdzono, że wśród pacjentów spełniających kryteria większego zaburzenia depresyjnego wg DSM IV (19% badanych) średnia punktacja w skali HDRS, miesiąc po zawale mięśnia sercowego wynosiła odpowiednio 20,2 i 14,5 dla kobiet i mężczyzn. Za optymalne punkty odcięcia uznano 11/12 dla mniejszej i 14/15 dla większej depresji [82].

W przytaczanym wcześniej badaniu ENRICHED [27] w grupie pacjentów z depresją zdiagnozowaną na podstawie kryteriów DSM IV średnia punktacja w skali HDRS-17 wynosiła 17,7 pkt. Po sześciu miesiącach w grupie 646 pacjentów poddanych rutynowemu leczeniu średnia punktacja wynosiła 9,4 pkt.

W niniejszym badaniu, w grupie pacjentów z depresją (większą i mniejszą) bezpośrednio po zawale średnia punktacja w skali HDRS-17 wynosiła 10 punktów. Lekko nasilone objawy depresji (8–13 pkt) występowały u 27,3% pacjentów, a umiarkowane (14–18pkt) u 4,5% bezpośrednio po zawale mięśnia serca. Po 3 i 6 miesiącach stwierdzano jedynie lekkie nasilenie objawów depresji u odpowiednio 20,5% oraz 13,5% badanych. Niniejsze wyniki świadczą o mniejszym nasileniu depresji w badanej grupie w porównaniu z dostępnym piśmiennictwem.

8.1.3. Rozpoznanie na podstawie kryteriów DSM-IV-TR

Zastosowanie w niniejszej pracy kryteriów diagnostycznych DSM-IV-TR [69] pozwoliło na porównanie ich z danymi z piśmiennictwa, ponieważ większość autorów właśnie te kryteria stosowała. Z tego powodu poza kategorią „większego zaburzenia depresyjnego” (major depressive disorder) wzięliśmy pod uwagę kategorię „mniejsze zaburzenie depresyjne” (minor depressive disorder). Ta druga kategoria nie jest ujęta w pełni w klasyfikacji DSM-IV-TR, figuruje jedynie wśród kategorii umieszczonych w Dodatku B: „Kategorie i osie przedstawione w celu dalszych badań”. Natomiast jest najczęściej stosowana w pracach badawczych zamiast zwykle w takich przypadkach używanego rozpoznania zaburzenia depresyjnego nieokreślonego inaczej [69]. Pod uwagę należałoby wziąć ewentualnie kategorię „zaburzenia adaptacyjne z nastrojem depresyjnym”, które występuje w odpowiedzi na określony stresor psychospołeczny. Chociaż niewątpliwie stresor psychologiczny odgrywa niemałą rolę w patogenezie zaburzenia depresyjnego po zawale mięśnia sercowego, nie można pominąć roli ewentualnych czynników biologicznych. Istnieją także inne powody, dla których nie uwzględniliśmy rozpoznania zaburzenia adaptacyjnego. Po pierwsze istnieje niewiele

badan wykorzystujących tę kategorię diagnostyczną, większość dużych badań epidemiologicznych pomija ją, jedynie w badaniu ODIN (Outcome of Depression International Network) prowadzonym w pięciu krajach europejskich określono jego częstość na 1% [83]. Po drugie zaburzenie adaptacyjne nie ma spójnej definicji klinicznej, która wyodrębniałaby je dostatecznie od innych zaburzeń [84]. Po trzecie istnieje niewiele danych na temat jego biologicznych wykładników [85]. Po czwarte, jak podaje Maercker brakuje wyraźnych wskaźników, które pozwoliłyby jednoznacznie odróżnić zaburzenie adaptacyjne od fizjologicznej reakcji na stresor [86]. Kolejną ważną przyczyną jest fakt, że istnieje niewiele badań na temat zaburzeń adaptacyjnych jako skutku chorób somatycznych [86]. W piśmiennictwie anglojęzycznym udało nam się znaleźć tylko jedno badanie dotyczące reakcji depresyjnej u pacjentów po zawale mięśnia serca [87]. Z tych powodów zastosowaliśmy wobec pozostałych zaburzeń depresyjnych, obserwowanych u naszych pacjentów, które nie spełniały kryteriów większego zaburzenia depresyjnego, rozpoznanie mniejszego zaburzenia depresyjnego.

W piśmiennictwie istnieje niewiele badań dotyczących rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych po zawale mięśnia sercowego wg DSM-IV-TR. Częstość występowania dużej depresji (MD) rozpoznawanej wg kryteriów DSM IV u pacjentów po zawale mięśnia oceniana jest na około 15% [7, 88]. Thombs w meta analizie 24 badań, wśród których w 8 zastosowano kryteria DSM IV i ustrukturalizowane wywiady SCID lub DIS (Diagnostic Interview Schedule) ustalił częstość występowania epizodów większej depresji (MD) po zawale na 20% (16–23) [78]. Autor przeprowadził również analizę częstości występowania depresji w trakcie dalszej obserwacji w 4 z włączonych badań.

Według cytowanego wcześniej raportu AHRQ w dwóch starszych badaniach, w których stosowano kryteria RDC (Research Diagnostics Criteria) częstość małej i dużej depresji wynosiła odpowiednio w badaniu Garcia 11 i 27%, a w badaniu Schleifera 19 i 14% [14].

Lesperance [89] w pracy na temat związku poziomów cytokin z występowaniem większego zaburzenia depresyjnego, z udziałem 481 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym stwierdził, że częstość występowania większej depresji na podstawie kryteriów DSM IV ok. 2 miesiące po zawale serca wynosi 7,3%.

W cytowanym już badaniu Strik [82], w którym oceniano optymalne punkty odcięcia dla różnych skal depresji stosowano również kryteria DSM IV i stwierdzono, że miesiąc

po zawale mięśnia serca częstość występowania większego zaburzenia depresyjnego wynosiła 11%, a mniejszego 8%. W badaniu tym udział brało 206 pacjentów.

W badaniu ENRICHD [27] wśród pacjentów z depresją (n=976) u około połowy z nich stwierdzano mniejsze zaburzenie depresyjne, u pozostałych większe zaburzenie depresyjne, poza kilkoma procentami osób, u których stwierdzono dystymię.

W polskim badaniu Krzyżkowiaka, do którego włączono 102 pacjentów po zawale mięśnia sercowego częstość występowania większego zaburzenia depresyjnego określono na 10,8%, natomiast częstość występowania objawów depresji o nasileniu ≥ 10 punktów w skali BDI wynosiła 40%. Średnia wieku badanej populacji wynosiła 52,9 lat [90]. W badaniu tym nie określano wielkości frakcji wyrzutowej.

W niniejszym opracowaniu częstość występowania większej depresji bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego wynosiła 11,4%. Mniejsze zaburzenie depresyjne rozpoznane zostało w 38,6% przypadków, co oznacza, że uzyskane wyniki są zbliżone do cytowanych, choć istnieje niewiele badań, z którymi można byłoby je porównać. Nieco mniejsza częstość występowania większej depresji w niniejszym badaniu w stosunku do większości cytowanych badań może wiązać się z niższą średnią wieku w badanej grupie (53,5), w porównaniu z przytaczanymi badaniami, w których wynosiła ona ponad 60 lat. Jednym z kryteriów włączenia był brak poważnych obciążeń somatycznych, więc w grupie badanej nie było pacjentów z cukrzycą, tymczasem w jednym z największych badań z udziałem blisko 2500 osób, chorzy z cukrzycą w grupie pacjentów z depresją (większą + mniejszą + dystymią) lub niskim poziomem wsparcia społecznego stanowili 33% [27], ponadto w meta analizie Andersona częstość występowania większego zaburzenia depresyjnego u pacjentów z cukrzycą oceniono na 11%, a objawów depresyjnych na 31% [91]. W opublikowanym ostatnio opracowaniu na temat depresji u pacjentów z cukrzycą Lloyd i wsp. podają, że „istotne klinicznie objawy depresji” występują, u co najmniej 1/3 pacjentów z cukrzycą, choć częstość epizodów większej depresji jest prawdopodobnie niższa i sięga 10% [92].

Do niniejszego badania włączeni zostali jedynie pacjenci z pierwszym zawałem mięśnia serca i frakcją wyrzutową minimum 40%. W badaniach, w których oceniano LVEF stwierdzono, że pacjenci z frakcją wyrzutową poniżej 35% oraz ci z kolejnym zawałem serca częściej doświadczają większego zaburzenia depresyjnego, objawów depresji BDI ≥ 10 lub dystymii i jest ona u nich bardziej nasiloną [19, 16, 80]

W niniejszym badaniu określiliśmy częstość występowania depresji również po 3 i 6 miesiącach po zawale m. sercowego. Cały sześciomiesięczny okres badania prospektywnego ukończyło 90% włączonych do niego osób. Częstość występowania epizodów większej depresji po 3 miesiącach od zawału m. sercowego zmniejszyła się o około 50% (do około 5%), a mniejszego zaburzenia depresyjnego wzrosła o 10% (do prawie 50%). Po sześciu miesiącach u żadnej z badanych osób nie stwierdzano obecności epizodu większej depresji, a częstość mniejszego zaburzenia depresyjnego zmniejszyła się o około 30%. Trudno znaleźć podobne badania w piśmiennictwie. W jednym z badań analizowanych przez Thombsa [78] określono częstość występowania zaburzeń depresyjnych bezpośrednio po zawale m. sercowego, a następnie po 3 miesiącach. W badaniu tym częstość występowania MD bezpośrednio po zawale wynosiła 18% (o 8% większa niż w naszym badaniu), md – 27% (o 10% mniejsza niż w naszym badaniu). Po 3 miesiącach rozpoznanie MD utrzymywało się u 37% (w naszym badaniu u około 50%), u kolejnych 37% ulegało zmianie na md, u osób z rozpoznaniem md bezpośrednio po zawale m. sercowego po 3 miesiącach utrzymywało się ono u 22%, u 16% przechodziło w diagnozę MD.

W czasie 6-miesięcznego okresu obserwacji, jedynie u 30% badanych nie występowało zaburzenie depresyjne (mniejsza lub większa depresja). U 50% pojawiło się ono bezpośrednio po zawale m. sercowego, u ponad 80% z nich – utrzymywało się powyżej 3 miesięcy. U około 20% osób, które ukończyły badanie, zaburzenie depresyjne pojawiło się dopiero po 3 miesiącach od zawału m. sercowego.

Uzyskane przez nas wyniki wykazały, iż zaburzenia depresyjne pojawiają się bardzo często po zawale mięśnia sercowego, najczęściej w bezpośrednim jego następstwie, chociaż w znaczącym odsetku również później. Ich nasilenie nie jest duże, mają charakter przede wszystkim mniejszego zaburzenia depresyjnego, trwają jednak dostatecznie długo aby w sposób istotny wpływać na rehabilitację dotkniętych nimi osób i powrót do wcześniejszego poziomu funkcjonowania. Badanie w kierunku obecności zaburzeń depresyjnych i ustalenie ich charakteru powinno być zatem standardem postępowania z osobami po zawale m. sercowego w okresie co najmniej półrocznym.

Prowadząc dalszą analizę połączono grupy pacjentów: większą i mniejszą depresją w jedną całość. Skłoniły nas do tego badania wskazujące na bliski związek mniejszej depresji z większą: znaczne ryzyko wystąpienia większej depresji u osób z mniejszą

depresją [93] oraz częste w piśmiennictwie traktowanie zaburzeń depresyjnych jako kontinuum [94]. Należy pamiętać jednak, że w ogromnej większości wyodrębnioną przez nas grupą zaburzeń depresyjnych stanowiły osoby z rozpoznaniem mniejszej depresji i dalsze wnioski należałoby odnieść właśnie do tej grupy pacjentów.

8.2. Distres w okresie 6 miesięcy po zawale mięśnia sercowego

8.2.1. Uzyskane wyniki skali DASS 21 w świetle dostępnych badań z udziałem pacjentów z CHNS

Skala DASS 21 mierzy nasilenie distresu psychologicznego w trzech obszarach: niskiej afektywności pozytywnej (podskala Depresja), nadmiernego fizjologicznego wzbudzenia (podskala Lęk) oraz napięcia psychologicznego (podskala Stres) [61, 62]. W niniejszej pracy ocenialiśmy nasilenia distresu w tych trzech obszarach bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego, a następnie po 3 i 6 miesiącach. Takich prospektywnych badań nie znaleźliśmy w dostępnym piśmiennictwie.

Istnieje niewiele badań, w których stosowano skalę DASS 21 u pacjentów z CHNS. Jednym z nich jest opublikowane ostatnio badanie tureckie [95], w którym zastosowano skalę DASS 21 u 200 pacjentów kilka dni po zawale mięśnia serca. Badanych podzielono na dwie podgrupy ze względu na wiek. W podgrupie pacjentów młodszych (n=100; średnia wieku 35 lat) w trzech podskalach skali DASS 21 uzyskano istotnie wyższe średnie rezultaty: podskala Stresu (S)-26, Lęku (L)-13, Depresji (D)-13, niż w podgrupie starszej (n=100; średnia wieku 54 lata): S-15, L-8, D-9. Wyniki w starszej grupie, odpowiadającej wiekowo grupie z niniejszego badania, są wyraźnie niższe niż w podgrupie młodszej i nieco wyższe niż w grupie pacjentów badanych przez nas bezpośrednio po zawale m. sercowego – średnie wartości w poszczególnych podskalach wynosiły odpowiednio: 11,7; 7,0 i 6,5.

W badaniu Ljubic [96], w którym uczestniczyło 50 pacjentów po zawale mięśnia serca przystępujących do programu rehabilitacyjnego średnie wartości w podskalach DASS 21 wynosiły odpowiednio: w podskali S-11,5, L-8, D-7,8. W innym badaniu z udziałem 39 kobiet będących w okresie 6-14 miesięcy po ostrym zespole wieńcowym [97] średnie wartości w poszczególnych podskalach wynosiły: S – 11,9, L – 9,3 i D – 9,2. Średnia wieku badanej grupy wynosiła 63 lata.

Trudno w pełni odnieść uzyskane przez nas wyniki do wartości normatywnych, ponieważ takie nie zostały dotąd opracowane dla populacji polskiej. Możemy je odnieść jedynie do danych z badań przeprowadzonych na innych populacjach ogólnych. Dane źródłowe, oparte na badaniach studentów australijskich za: [98], podają wartości średnie zbliżone do naszych. Trzeba jednak zaznaczyć, iż w badanej przez nas grupie rozkład wartości we wszystkich trzech podskalach odbiegał istotnie statystycznie od rozkładu normalnego. Trudno zatem z tego porównania wyciągać pewne wnioski. Dotyczy to zresztą także uprzednich porównań z badaniami prowadzonymi na grupach pacjentów po zawale mięśnia sercowego. W badaniach tych nie podano jasnych informacji na temat rozkładu uzyskanych danych. Z tego względu ważne wydaje się porównanie naszych wyników z angielskim badaniem [62], przeprowadzonym na dużej próbie ($n=1\,794$) osób dorosłych (średni wiek 41,0; zakres: 18-91 lat). Rozkłady wyników w każdej z podskal również odbiegały istotnie od rozkładów normalnych. Bezpośrednio po zawale m. sercowego wartości median były w naszym badaniu wyraźnie wyższe od opublikowanych w tej pracy danych normatywnych: 10 vs 8 w podskali Stresu, w podskalach Lęku i Depresji tak samo 6 vs 2. Świadczy to niewątpliwie o obecności wyraźnego distresu we wszystkich trzech badanych obszarach (stresu, lęku i depresji) w badanej przez nas grupie pacjentów. W miarę upływu czasu nasilenie distresu sukcesywnie malało. Po 6 miesiącach od zawału wartości mediany w poszczególnych podskalach wynosiły: S – 4, L – 2, D – 2. Mniejsze nasilenie w podskali Stresu w tym okresie w porównaniu z przytoczonym badaniem angielskim [62] może sugerować, iż w badanej przez nas grupie większość osób cechowała się niskim podstawowym poziomem negatywnych emocji. Ocena z tej perspektywy częstości wystąpienia zaburzeń depresyjnych w badanej przez nas grupie wskazuje, iż zawał mięśnia sercowego jest istotnym czynnikiem wyzwalającym wystąpienie zaburzeń depresyjnych – pomimo niskiego poziomu emocjonalności negatywnej odsetek zaburzeń depresyjnych w naszym badaniu jest znaczny, chociaż nasilenie niezbyt duże (przeważająca proporcja mniejszego zaburzenia depresyjnego).

8.2.2. DASS 21, oceniana bezpośrednio po zawale m. sercowego, a ryzyko wystąpienia zaburzenia depresyjnego

DASS 21 stosowany jest coraz szerzej w badaniach klinicznych, między innymi dotyczących chorób serca [98] i okołoporodowych zaburzeń nastroju [99, 100]. Pomaga w określeniu distresu, jego struktury i w zależności od niej pozwala właściwie ustalić działania terapeutyczne [98].

W niniejszej pracy postanowiono określić ewentualną wartość prognostyczną skali DASS 21. Założono iż u osób, u których wystąpi zaburzenie depresyjne, niezależnie czy bezpośrednio po czy w późniejszym okresie po zawale, nasilenie podskali Depresji, mierzącej „niską afektywność pozytywną” (low positive affectivity – PA) będzie wyższe niż u osób, u których zaburzenie depresyjne nie pojawi się. Uzyskane wyniki potwierdziły to założenie. Bezpośrednio po zawale m. sercowego nasilenie w podskali Depresji było istotnie statystycznie wyższe zarówno w podgrupie, w której zaburzenie depresyjne wystąpiło bezpośrednio po zawale (mediana=8), jak i w podgrupie, w której zaburzenie depresyjne wystąpiło dopiero po okresie co najmniej 3 miesięcy od zawału (mediana=7) w porównaniu z podgrupą, w której w okresie 6-miesięcznym nie obserwowano obecności zaburzenia depresyjnego (mediana=2). Znaczyłoby to, iż u osób predysponowanych do wystąpienia zaburzenia depresyjnego distres psychologiczny cechuje niska afektywność pozytywna w porównaniu z innymi. Takiej wartości różnicującej nie miały pozostałe dwa wykładniki distresu psychologicznego: podskale Stresu i Lęku. Jedynie pacjenci, u których stwierdzano zaburzenie depresyjne bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego, mieli w tym okresie istotnie statystycznie wyższe wartości w tych podskalach w porównaniu z dwiema pozostałymi podgrupami. Świadczy to o tym, iż zaburzenie depresyjne po zawale serca wiąże się z nasileniem wszystkich obszarów distresu psychologicznego. Podobne obserwacje dotyczą depresji okołoporodowych [99]. U osób, u których aktualnie nie stwierdza się obecności zaburzenia depresyjnego, distres psychologiczny przejawia się głównie niską „afektywnością pozytywną”, mierzoną podskalą Depresji, wchodzącej w skład skali DASS 21.

Poczyniona obserwacja stanowi w naszej ocenie ważny punkt wyjścia do badań nad predyspozycją do wystąpienia zaburzenia afektywnego. W piśmiennictwie zupełnie brak badań na ten temat. Warto podkreślić, iż badana podgrupa z zaburzeniem depresyjnym, które wystąpiło co najmniej po 3 miesiącach od zawału, składała się

wyłącznie z osób z mniejszym zaburzeniem depresyjnym. Z tego względu ewentualne wnioski mogą dotyczyć jedynie tego rodzaju depresji.

8.3. Stężenie kortyzolu i jego wahania dzienne w pierwszych dniach zawału mięśnia sercowego

W badanej grupie pacjentów zarówno w 3 jak i w 5 dniu po zawałe mięśnia sercowego stężenia kortyzolu ranne i popołudniowe mieściły się w granicach normy, zachowane były wahania dzienne stężenia hormonu (istotnie statystycznie różnice pomiędzy rannym a popołudniowym stężeniem). Nie zaobserwowano również wyraźnej różnicy pomiędzy 3 i 5 dniem pod względem analizowanych parametrów.

W piśmiennictwie istnieje niewiele danych na temat stężenia kortyzolu u pacjentów po zawałe mięśnia serca. Wg dostępnych badań stężenie kortyzolu wzrasta po zawałe serca i w przypadkach niepowikłanych wraca do normy w ciągu 48 godzin [56, 101]. W badaniu Nito podwyższone stężenia kortyzolu były istotnie statystycznie wyższe w pierwszej dobie zawału oraz utrzymywały się dłużej w przypadku zawałów rozległych, nieleczonych trombolitycznie oraz u pacjentów, którzy nie przeżyli pierwszych 7 dni po zawałe [102]. Tenerz i wsp. w pracy na temat związku stężenia glukozy i kortyzolu z rokowaniem po zawałe mięśnia serca stwierdzili zanik dobowego profilu stężeń kortyzolu w postaci braku nocnego spadku jego stężenia, a także dodatnią korelację stężenia kortyzolu ocenianego przy przyjęciu z maksymalnym poziomem CK-MB. W 5,5 rocznym okresie obserwacji potwierdzono związek podwyższonych stężeń kortyzolu przy przyjęciu z krótszym okresem bez incydentów wieńcowych (event free survival) [57]. Przeciwnie, w jednej z ostatnio opublikowanych prac stwierdzono zależność pomiędzy obniżonym stężeniem kortyzolu a śmiertelnością po zawałe mięśnia serca. Autorzy sugerują, że niewystarczająca aktywność osi stresu uniemożliwiająca organizmowi wykształcenie pełnej odpowiedzi na stresor może podobnie jak u pacjentów z posocznicą i urazami wielonarządowymi wiązać się z niekorzystnym rokowaniem [103].

Badaniem naszym objęliśmy grupę osób, u których rozległość zawału jak i związane z nim zaburzenia hemodynamiczne nie były duże, a przebieg w ciągu dalszych 6 miesięcy pomyślny. Z tego względu, stwierdzane przez nas prawidłowe wartości

stężenia kortyzolu i ich wahania dzienne w 3 i 5 dniu po zawale w całej badanej przez nas grupie nie wydają się pozostawać w sprzeczności z przytaczanymi danymi z piśmiennictwa.

Jedna z hipotez badawczych, przyjętych w niniejszej pracy, zakładała, iż obecność zaburzenia depresyjnego po zawale mięśnia sercowego (zarówno bezpośrednio po, jak i pojawiającego się później w okresie 6 miesięcy) związana jest z charakterystyczną dynamiką zmian stężenia kortyzolu w pierwszych dniach po zawale. Miałoby to świadczyć o specyficznej reakcji stresowej w tej grupie osób. Zakładaliśmy, iż specyficzność tej reakcji polegałaby przede wszystkim na zmniejszeniu różnic pomiędzy rannym a wieczornym stężeniem kortyzolu.

Weryfikując powyższą hipotezę porównaliśmy parametry określające dzienne wahania stężenia kortyzolu pomiędzy podgrupami z obecnością zaburzenia depresyjnego: stwierdzanego już bezpośrednio po zawale – D(+), dopiero po co najmniej 3 miesiącach – D(-/+) a podgrupą, w której zaburzenie depresyjne nie pojawiło się w ciągu całego 6-miesięcznego okresu obserwacji – D(-). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi podgrupami pod względem rannych i popołudniowych stężeń kortyzolu zarówno w 3 jak i w 5 dniu po zawale, chociaż w 3 dniu ranne stężenia były wyraźnie niższe w obu podgrupach z obecnością zaburzenia depresyjnego. W odróżnieniu od podgrupy D(-), w której stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie kortyzolu w godzinach rannych w porównaniu z popołudniowymi, w pozostałych dwóch podgrupach różnica ta nie osiągała znamienności statystycznej. To „spłaszczenie” profilu dziennego stężenia kortyzolu w podgrupie D(+) różniło się istotnie statystycznie (test ANOVA z powtarzanymi pomiarami) od obserwowanego w podgrupie D(-); w odniesieniu do podgrupy D(-/+) różnica ta nie miała znamienności statystycznej. W 5 dobie po zawale w obu podgrupach z obecnością zaburzenia depresyjnego profil dzienny stawał się wyraźny (istotna statystycznie różnica pomiędzy rannym a popołudniowym stężeniem) i zbliżony do obserwowanego w podgrupie bez zaburzeń depresyjnych. To „spłaszczenie” profilu dziennego stężenia kortyzolu w 3 dniu po zawale wynika przede wszystkim z niższych wartości stężenia porannego, które w 5 dniu ulega znacznemu podwyższeniu (w przypadku podgrupy D(+)) istotnemu statystycznie). W porównaniu z podgrupą bez zaburzeń depresyjnych ranne stężenie kortyzolu w obu pozostałych podgrupach uległo

istotnemu statystycznie podwyższeniu w 5 dniu (test ANOVA z powtarzanymi pomiarami).

Przed dokładniejszą analizą uzyskanych wyników warto podkreślić, iż podgrupę D(+) stanowili pacjenci, u 75% których występowało mniejsze zaburzenie depresyjne, a większy epizod depresji jedynie u 25%, natomiast podgrupę D(-/+) stanowili jedynie pacjenci z rozpoznaniem mniejszego zaburzenia depresyjnego. Dodatkowo u pacjentów z rozpoznaniem większego epizodu depresyjnego analizowane przez nas parametry, określające zmiany stężenia kortyzolu w pierwszych dniach po zawale, nie odbiegały od obserwowanych w podgrupie D(-). Z tego względu stwierdzone przez nas różnice należy odnieść jedynie do obecności mniejszego zaburzenia depresyjnego. Miejsce nozologiczne tego zaburzenia nie jest definitywnie określone w klasyfikacji DSM IV-TR. Umieszczony jest w dodatku B: „Kategorie i osie przedstawione w celu dalszych badań”. Pacjenci znajdujący się w tej kategorii diagnostycznej, prawdopodobnie stanowią pośrednią grupę pomiędzy normą a większym epizodem depresji. Dlatego odnosząc nasze wyniki do innych prac, należy uwzględnić zarówno badania dotyczące pacjentów z większym epizodem depresji jak i osób rekrutowanych do badań, którzy nie spełniali kryterium tego rozpoznania.

Zawał mięśnia sercowego niewątpliwie jest czynnikiem, który zarówno w obszarze psychologicznym jak i psychicznym prowadzi do distresu. W badanej przez nas grupie pacjentów wyrazem tego są podwyższone w porównaniu do wartości normatywnych wartości punktacji w podskalach DASS 21 (patrz podrozdział 8.2.2). Można zatem w pewnym stopniu przyjąć, iż u osób z mniejszym zaburzeniem depresyjnym czy predysponowanych do jego wystąpienia, w pierwszych dniach distresu brak znamienne istotnych wahań stężenia kortyzolu pomiędzy porą ranną a popołudniową, a stężenie ranne jest niedostateczne. Wzrost sekrecji kortyzolu w stresie pełni dwie istotne funkcje. Stymulując receptory MR i GR, zlokalizowane w korze przedczołowej i układzie limbicznym redukuje lęk i promuje działania nakierowane na uzyskanie nagrody [104]. Z drugiej strony poprzez mechanizm sprzężenia zwrotnego ujemnego reguluje swoje własne stężenie i utrzymuje je w optymalnym zakresie, a w końcowym etapie wycisza reakcję stresową. Zbyt niskie (ranne) stężenie kortyzolu w odpowiedzi na stresor jakim jest zawał mięśnia sercowego w wyodrębnionych przez nas dwóch podgrupach z zaburzeniem depresyjnym wskazywałoby na niedostateczny w znaczeniu adaptacyjnym przebieg reakcji stresowej. Gdyby przyjąć, iż jest to cecha stała tych

osób, defekt ten można by uznać za czynnik wyzwalający zaburzenie depresyjne, które w jednej podgrupie pojawiło się w bezpośrednim następstwie zawału, w drugiej podgrupie w okresie późniejszym. Można zatem, opierając się na uzyskanych wynikach, przypuszczać, iż osłabiona (niższe poranne stężenie kortyzolu) i zmieniona (brak istotnych dziennych wahań hormonu) reakcja osi PPN w sytuacji stresowej jest cechą zwiększającą ryzyko wystąpienia mniejszego zaburzenia depresyjnego.

Nie udało nam się znaleźć danych na temat stężenia kortyzolu u pacjentów z depresją po zawale mięśnia sercowego, które umożliwiłyby porównanie uzyskanych wyników. Jeżeli jednak potraktujemy zawał mięśnia serca jako stresor możemy się pokusić o wykorzystanie danych pochodzących z badań, w których stosowano różnego rodzaju psychologiczne stresory laboratoryjne i badano ich wpływ na stężenie kortyzolu u pacjentów z objawami depresji lub z większym zaburzeniem depresyjnym w porównaniu do osób bez depresji. Zdajemy sobie sprawę z faktu, że dane te dotyczą zmian stężenia kortyzolu w bezpośredniej reakcji na stresor, a nie tak jak w naszym przypadku 3 i 5 dnia po jego wystąpieniu.

Niewielka meta analiza siedmiu badań, w których oceniano stężenia kortyzolu w odpowiedzi na stresory o charakterze poznawczym i społecznym wykazała, że pacjenci z większym zaburzeniem depresyjnym reagują mniejszym wzrostem poziomu kortyzolu niż pozostali badani [64]. W innym badaniu 68 pacjentów (w tym 48 z depresją) poddano laboratoryjnemu stresorowi o nazwie TSST (Trier Social Stress Test), który polegał na symulacji rozmowy kwalifikacyjnej. Nieoczekiwanie dla autorów, nie stwierdzono różnic wyjściowych stężeń kortyzolu pomiędzy grupą z epizodem depresji oraz grupą kontrolną. Wykazano natomiast obniżone w stosunku do grupy kontrolnej stężenia kortyzolu w odpowiedzi na TSST w grupie pacjentów z epizodem depresji [105]. Do badania tego włączono pacjentów z podwyższonym ryzykiem CHNS w postaci podwyższonego ciśnienia tętniczego w wywiadzie oraz hiperlipidemii. Autorzy sugerują, że niższy poziom kortyzolu w reakcji na stres u pacjentów z depresją może przyczyniać się do wzmożonej odpowiedzi zapalnej na stres (mniejszy wpływ hamujący kortyzolu na układ immunologiczny), a tym samym do szybszego rozwoju miażdżycy.

W jednym z najnowszych doniesień oceniano wpływ obecności objawów depresyjnych i lękowych na charakter odpowiedzi na trzy stresory psychologiczne: dwa

poznawcze – test Stroopa i mirror tracing task oraz stresor społeczny w postaci wystąpienia publicznego. Dwa pierwsze stresory aktywują głównie układ współczulny, natomiast trzeci oś PPN. U każdego z 694 pacjentów oznaczano stężenie kortyzolu w ślinie, badano częstość akcji serca (AS) oraz skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, wyjściowo i po ekspozycji na każdy ze stresorów. 10% włączonych pacjentów osiągnęło wynik co najmniej 8 punktów w skali HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Okazało się, że w grupie pacjentów z łagodnymi-ciężkimi objawami depresji i lęku wg HADS wartości stężeń kortyzolu, AS oraz ciśnienia tętniczego w trakcie trwania protokołu były niższe (choć nie we wszystkich przypadkach różnica osiągnęła istotność statystyczną) niż w grupie pacjentów z wynikiem poniżej 8 punktów w skali HADS [106].

W kolejnym badaniu u 76 zdrowych osób zastosowano kwestionariusz oceniający objawy depresji i lęku przy pomocy kwestionariusza MASQ-S (Mood and Anxiety Symptom Questionnaire-Short Form) oraz określono stężenia kortyzolu w ślinie przed i po ekspozycji na wspomniany wcześniej stresor TSST. Jak oczekiwano, w grupie pacjentów z wyższym poziomem distresu i objawów somatycznych wg MASQ uzyskano niższe stężenia kortyzolu w reakcji na stresor, co jak sugerują autorzy wskazuje na wpływ nawet subklinicznych objawów depresyjnych i lękowych na funkcjonowanie osi PPN, podobny do tego jaki ma miejsce w przypadku pełnego epizodu depresji [66].

Należy jednak zaznaczyć, że istnieją również doniesienia świadczące o wzmożonej odpowiedzi osi podwzgórze-przysadka-nadnercza na stresory w grupie pacjentów z depresją, czy odpowiedzi nie różniącej się od grupy osób bez depresji [107]. Roji [106] sugeruje kilka możliwych przyczyn rozbieżności wyników badań. Po pierwsze większość z nich dotyczy małej liczby badanych, co uniemożliwia analizę wpływu potencjalnych czynników zafałszowujących. Po drugie możliwe, że łagodna depresja obserwowana w większości cytowanych badań daje obniżenie aktywności osi PPN, natomiast aktywność ta wzrasta w ciężkiej depresji. Po trzecie należy również wziąć pod uwagę możliwość, że typ depresji ma wpływ na aktywność osi PPN, stwierdzono bowiem, że cechy depresji atypowej jak obecność uczucia zmęczenia i odrętwienie (letargy) wiążą się ze zmniejszeniem aktywności osi PPN, z kolei obecność cech melancholii z jej zwiększeniem [108]. Po czwarte znaczenie może mieć także czas od wystąpienia pierwszego epizodu lub pierwszych objawów depresji. Kolejnym powodem

wg Ziegelsteina może być różny poziom aktywacji osi stresu zarówno wyjściowo jak i w reakcji na stresor wśród pacjentów z depresją, o czym świadczą sprzeczne wyniki badań [107].

8.4. Stężenie cytokin prozapalnych po zawale mięśnia sercowego

8.4.1. Uzyskane stężenia cytokin w całej badanej grupie pacjentów po zawale mięśnia serca w porównaniu z grupą kontrolną

W całej grupie badanych pacjentów po zawale stwierdzono podwyższone stężenia cytokin IL 6, TNF α oraz IL 12p70 w porównaniu z dobraną pod względem wieku grupą kontrolną. Cytokiny te należą do cytokin prozapalnych. Wielokrotnie w badaniach z udziałem pacjentów po MI stwierdzano podwyższone wartości IL 6 oraz TNF α w surowicy w pierwszych dniach zawału [58,109,110]. Zgodnie z naszą wiedzą opublikowano niewiele badań na temat dynamiki stężenia IL 12p70 u pacjentów we wczesnym okresie zawału serca. W jednej z prac określano zapalne czynniki ryzyka kolejnych incydentów wieńcowych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST oceniając min stężenie IL 12p70. W badaniu tym wzięło udział 87 pacjentów, próbki pobierano średnio 4 godziny od początku dolegliwości bólowych. Dalszy przebieg pozwolił na wyodrębnienie dwóch podgrup. Do jednej przyporządkowano 11 pacjentów z następującym zawałem serca, niestabilną dławicą lub zgonem. W drugiej podgrupie (n=76) znaleźli się pacjenci bez następujących incydentów wieńcowych. W podgrupie z następującymi incydentami wieńcowymi stwierdzono istotnie statystycznie wyższy poziom IL 12p70 w porównaniu z podgrupą bez incydentów wieńcowych [111].

Jedyną cytokiną, której stężenie było niższe w całej grupie badanej w porównaniu z kontrolą była IL 8. Jest to zastanawiające, ponieważ podobnie jak opisane wcześniej cytokiny należy ona do grupy cytokin prozapalnych i istnieją dowody na wzrost jej stężenia do 22 godzin po zawale serca [112] są także prace, w których nie udało się takiego wzrostu wykazać [113]. De Winter i wsp. w swojej publikacji na temat stężenia IL 8 po zawale serca stwierdzili maksymalny wzrost jej stężenia 6 godzin po MI i powrót do wartości normalnych w ciągu 12 godzin. Autorzy oznaczali poziom cytokiny w surowicy oraz frakcję związaną z erytrocytami i okazało się, że IL 8

intensywnie rośnie w ciągu 24 godzin po zawale i osiąga 4 razy wyższe stężenie niż frakcja niezwiązana [114]. Można w związku z tym przypuszczać, że wpływ na uzyskane wyniki miał czas, jaki minął od zawału oraz prawdopodobnie tendencja IL8 do wiązania z erytrocytami, co jednak nie tłumaczy do końca, dlaczego uzyskane stężenia były niższe niż w grupie kontrolnej.

W niniejszej pracy ocena stężeń cytokin dotyczyła trzeciej i piątej doby zawału. Motywacją do zastosowania takiego protokołu było przypuszczenie, że w grupach z depresją normalizacja stężeń cytokin będzie przebiegała wolniej w związku ze specyficznym przebiegu reakcji stresowej u tych pacjentów.

Istnieje wiele danych na temat wzrostu stężeń cytokin prozapalnych wskutek zarówno ostrego jak i przewlekłego stresu.

Stephoe i wsp. przeprowadzili badanie 13 zdrowych osób, które podane zostały stresorom (colour-word interferencje task oraz mirror tracing task) i oceniali stężenia TNF α , IL 6 oraz antagonisty receptora dla IL1 (IL1 Ra) w surowicy. Autorzy stwierdzili istotny statystycznie wzrost poziomu IL 6 oraz antagonisty receptora IL 1 w grupie poddanej stresorom w porównaniu z grupą kontrolną. Pomiarów dokonywano dwukrotnie 45 min i 2 h po narażeniu na stresory. Stężenia IL6 oraz IL1Ra cytokin po 2 godzinach były wyższe niż po 45 min, nie wiadomo jednak jak kształtowały się po tym czasie [115]. Wyniki te zostały potwierdzone w kolejnej pracy autorów, w której udział wzięło ponad 200 pacjentów [67].

Lutgendorf i wsp oceniali stężenie IL 6 u osób będących pod wpływem przewlekłego stresora, jakim było opiekowanie się chorymi na chorobę Alzheimer'a. W badanej grupie kilkunastu kobiet potwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości stężeń IL 6 niż w grupie kontrolnej [116].

W meta analizie 30 badań dotyczących wpływu stresorów w warunkach laboratoryjnych na poziom takich cytokin jak IL6, TNF α , CRP oraz IL1 β potwierdzono istotny statystycznie choć umiarkowany wzrost stężenia IL6 oraz IL1 β . Stężenia oznaczane były w różnych odstępach czasowych po ekspozycji na stresor (maksymalnie do 2 godzin po ekspozycji). W trzynastu z analizowanych badań oceniano także produkcję cytokin in vitro przez stymulowane leukocyty. W siedmiu z nich wykazano wzrost produkcji cytokin po ekspozycji na stresor, w pozostałych nie obserwowano tego efektu. W trzech badaniach analizowano wpływ depresji, stresu związanego z pracą zawodową oraz statusu społecznoekonomicznego. Stwierdzono, że obecność tych

czynników wiąże się z bardziej wyraźną odpowiedzią na stresor. Autorzy wskazują, że w większości analizowanych badań próby były niewielkie, nie ma wystarczających danych na temat innych cytokin, brakuje danych na temat związku pomiędzy odpowiedzią układu immunologicznego na stresor a indywidualnymi czynnikami psychologicznymi i społecznymi. Zwracają również uwagę, że w związku z krótkim okresem pomiędzy ekspozycją, a pobraniem próbek nieznana jest pełna dynamika stężeń cytokin po ekspozycji na stresory [68]

Jak wspomniano we wstępie istnieje również wiele danych wskazujących na podwyższenie stężenia niektórych cytokin w zaburzeniach depresyjnych. W opublikowanej ostatnio meta analizie 24 badań, w których oceniano stężenia cytokin i ich związek z obecnością depresji stwierdzono, że istotnie wyższe stężenia u pacjentów z depresją w porównaniu z grupami kontrolnymi dotyczyły jedynie IL 6 oraz TNF α . Nie potwierdzono takiej zależności w przypadku IL-1 β , IL-4, IL-2, IL-8 oraz IL-10. Do meta analizy włączono jedynie badania, w których brali udział zdrowi somatycznie pacjenci nie przyjmujący leków, a próbki krwi pobierane były w godzinach rannych. Rozpoznanie depresji stawiane było w oparciu o kryteria DSM-III-R lub DSM-IV [117].

Zgodnie z naszą wiedzą istnieje niewiele badań z udziałem pacjentów z CHNS z towarzyszącą depresją, w których oznaczano by stężenia cytokin. W pracy Millera i wsp. oznaczano produkcję cytokin *in vitro* u pacjentów z CHNS co najmniej 3 miesiące po zawale serca lub rewaskularyzacji, z towarzyszącymi łagodnymi lub umiarkowanymi objawami depresji. Nie wykazano, aby obecność objawów depresji wiązała się ze zwiększoną produkcją cytokin w odpowiedzi na czynnik infekcyjny. Autorzy stwierdzili natomiast zwiększoną wrażliwość leukocytów na przeciwzapalne działanie glikokortykoidu *in vitro* przejawiająca się niższym wymaganym stężeniem glikokortykoidu, koniecznym do wywołania spadku stężenia IL6 i TNF α . Miller i wsp sugerują, że zwiększona wrażliwość leukocytów na glikokortykoidy może być związana z supresją osi PPN u pacjentów z łagodnymi objawami depresji i kompensacją w postaci zwiększonej wrażliwości leukocytów [118].

Poza istotnie statystycznie wyższym stężeniem IL 8 w podgrupie z depresją, nie udało się jednak wykazać różnic pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami. Może się to wiązać z małą próbą, wpływem leków, w szczególności statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz beta-blokerów, które jak wiadomo wpływają na ekspresję cytokin. [119, 120, 121].

8.5. Kardiologiczne wykładniki aktywności układu autonomicznego

Nie udało się nam wykazać istotnych statystycznie różnic pomiędzy wartościami miar analizy czasowej HRV w trzech podgrupach pacjentów wyodrębnionych pod względem obecności depresji. W niniejszym badaniu nie ma odniesienia do grupy kontrolnej, dlatego uzyskane wyniki wymagają porównania z danymi z piśmiennictwa.

W badaniu Drozda średnia wartość SDNN z 24 godzinnego zapisu EKG u pacjentów w 3 dobie zawału serca wynosiła 80,7 ms, dla porównania w grupie kontrolnej wartość ta wynosiła 172 ms [59]. Bilchick podaje, że punkt odcięcia oparty na późniejszym przebiegu CHNS dla 24 godzinnej rejestracji EKG wynosi 70–100 ms, jednocześnie przytacza badanie, w których stwierdzono, że SDNN poniżej 50 ms wiązało się z ponad pięciokrotnie większą śmiertelnością niż w przypadku SDNN powyżej 100 ms. W innym cytowanym przez niego badaniu SDNN < 70 ms wiązało się z trzykrotnie większą śmiertelnością [122]. W badanej przez nas grupie mediana SDNN wynosiła 66 ms.

Niektóre badania wskazują na zależność pomiędzy występowaniem depresji a niższymi wartościami HRV, a nawet pomiędzy jej nasileniem a stopniem obniżenia HRV [123]. Carney i wsp. stwierdzili, że obecność depresji u pacjentów po zawale mięśnia sercowego wiąże się z niższymi wartościami HRV [124].

Brak istotnych statystycznie różnic w wartościach badanych wskaźników kardiologicznych (HRV-SDNN, RMS oraz EF) pomiędzy podgrupą bez stwierdzanego w okresie 6-miesięcznym zaburzenia depresyjnego a podgrupami z jego obecnością, może wynikać z kilku powodów: dość jednolitego doboru badanych pacjentów pod względem stanu kardiologicznego (pierwszy niepowikłany zawał serca z uniesieniem odc ST i EF min 40%), niewielkiego nasilenia objawów depresyjnych oraz małej liczby analizowanych podgrup.

9. WNIOSKI

1.

W okresie 6 miesięcy po pierwszym niepowikłanym zawale mięśnia sercowego ($EF \geq 40\%$) ryzyko wystąpienia zaburzenia depresyjnego jest znaczne. Jego nasilenie nie jest najczęściej duże, zdecydowanie dominuje mniejsze zaburzenie depresyjne.

2.

Wystąpienie zaburzenia depresyjnego (głównie mniejszego) w ciągu 6 miesięcy po zawale mięśnia sercowego (w bezpośrednim następstwie czy w okresie późniejszym) wiąże się z nadmierną reakcją psychologiczną na zawał, mierzoną skalami DASS 21. Charakteryzuje się ona szczególnie istotnym obniżeniem emocjonalności pozytywnej.

3.

Grupa osób, u których mniejsze zaburzenie depresyjne pojawia się w okresie 6 miesięcy po zawale mięśnia sercowego, niezależnie czy to bezpośrednio po nim czy później, cechuje się brakiem istotnych różnic pomiędzy porannym a popołudniowym stężeniem kortyzolu w surowicy krwi w 3 dniu po zawale, co wydaje się wynikać ze względnie niskiego porannego stężenia hormonu. W 5 dniu stężenie to wzrasta, a rytm dzienny ulega normalizacji (istotnie wyższe stężenia poranne w porównaniu z popołudniowymi).

4.

W 3 dniu zawału obserwuje się aktywację układu immunologicznego (wzrost cytokin prozapalnych), która w dniu 5 zmniejsza się. Nasilenie tej reakcji nie wiąże się z obecnością zaburzenia depresyjnego.

5.

Obecność mniejszego zaburzenia depresyjnego bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego czy w okresie późniejszym nie wiązała się ze wzmożoną aktywnością układu autonomicznego, mierzonego wykładnikami HRV.

10. STRESZCZENIE

Depresja po zawale mięśnia sercowego stanowi istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Występuje częściej niż w populacji ogólnej, a jej obecność bez wątpienia wiąże się z pogorszeniem przebiegu i zwiększeniem śmiertelności. Zawał mięśnia sercowego stanowi silny stresor i powoduje wystąpienie reakcji stresowej zarówno w warstwie biologicznej jak i psychologicznej. Przedłużająca się reakcja stresowa (distres), związana z nieprawidłowym funkcjonowaniem osi PPN oraz stosowaniem dezadaptacyjnych mechanizmów psychologicznych, może sprzyjać występowaniu depresji. Zgodnie z założeniem teorii predyspozycji-stresu wystąpienie depresji wskutek przedłużającej się reakcji stresowej wiąże się z obecnością pewnej predyspozycji. Można przypuszczać, że psychologiczna i biologiczna odpowiedź na stresor u osób predysponowanych do wystąpienia zaburzeń depresyjnych będzie różnić się od odpowiedzi osób bez takiej predyspozycji.

W niniejszej pracy dokonano opisu reakcji stresowej u pacjentów w trzeciej dobie zawału mięśnia serca. Nasilenie stresu psychologicznego badano skalą DASS 21 (Depression Anxiety Stress Scale). Podskale DASS (depresji, lęku i stresu) dotyczą trzech obszarów: ogólnego stresu psychologicznego, wzbudzenia fizjologicznego oraz niskiej emocjonalności pozytywnej. Biologicznymi wykładnikami reakcji stresowej były stężenie poranne i popołudniowe stężenia kortyzolu oraz poranne stężenia cytokin prozapalnych w surowicy.

Postawiono hipotezę, że w pierwszych dniach po zawale m. serca osoby, u których w okresie 6 miesięcy obserwacji wystąpi zaburzenie depresyjne będą charakteryzowały się większym nasileniem stresu psychologicznego, a zwłaszcza niższą emocjonalnością pozytywną (DASS 21), obecnością zmian stężenia kortyzolu i ich dynamiki, sugerujących mniejsze zdolności adaptacyjne reakcji stresowej, utrzymującym się dłużej wzrostem cytokin prozapalnych oraz silniejszą aktywacją układu sympatycznego, mierzoną wykładnikami kardiologicznymi HRV.

Grupa badana liczyła 44 pacjentów I Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z pierwszym świeżym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST z frakcją

wyrzutową minimum 40%. Sześciomiesięczny okres badania prospektywnego ukończyło 90% włączonych do niego osób.

Procedura badawcza opierała się na przeprowadzonym w trzeciej dobie zawału badaniu psychiatrycznym w celu ustalenia diagnozy wg DSM-IV-TR oraz zastosowaniu skal DASS 21, HDRS, BDI oraz HARS. Rano i po południu trzeciego i piątego dnia zawału pobrano krew w celu oznaczenia poziomu kortyzolu oraz cytokin. Ponowne badanie psychiatryczne z wykorzystaniem tych samych narzędzi odbyło się po trzech i po sześciu miesiącach od zawału m. serca.

Na podstawie analizy wyników uzyskano następujące wnioski:

1. Ryzyko wystąpienia zaburzenia depresyjnego po pierwszym niepowikłanym zawale m. serca ($EF \geq 40\%$) jest znaczne, chociaż jego nasilenie nie jest duże; obecność zaburzenia depresyjnego (głównie mniejszego) w okresie 6 miesięcy po zawale wiąże się z nadmierną reakcją psychologiczną na zawał mierzoną skalą DASS 21, w szczególności obniżeniem emocjonalności pozytywnej.
2. Grupę osób z mniejszym zaburzeniem depresyjnym obecnym w trakcie 6 miesięcy od zawału, cechuje brak istotnych różnic pomiędzy porannym a popołudniowym stężeniem kortyzolu w surowicy krwi w 3 dniu po zawale, co wiąże się ze względnie niskim porannym stężeniem hormonu. W piątej dobie poranne stężenie kortyzolu było wyższe i rytm dzienny uległ normalizacji.
3. W 3 dniu zawału występuje aktywacja układu immunologicznego jednak jej nasilenie nie wiąże się z obecnością zaburzenia depresyjnego.
4. Obecność mniejszego zaburzenia depresyjnego bezpośrednio po zawale m. sercowego czy w okresie późniejszym nie wiązała się ze wzmożoną aktywnością układu autonomicznego, mierzonego wykładnikami HRV.

SUMMARY

Post-myocardial infarction depression poses significant diagnostic and therapeutic issue. It is more common than in general population and undoubtedly worsens the course and increases mortality in coronary artery disease. Myocardial infarction (MI) constitutes a strong stressor causing biological and psychological response. Maladaptive stress reaction (distress) associated to HPA axis dysregulation and ineffective coping strategies can lead to depression. According to the predisposition and stress hypothesis appearance of depression in course of distress requires predisposition. We presumed that psychological and biological response to stress in patients predisposed to depression will vary from the response of patients who do not have this predisposition.

Psychological aspect of stress reaction to myocardial infarction on the third day after the MI was described with DASS 21 (Depression Anxiety Stress Scale). The three subscales of DASS 21 concern general psychological distress, physiological arousal and low positive affectivity. Serum levels of morning and afternoon cortisol and morning levels of proinflammatory cytokines collected on the 3rd and 5th day of the MI were assessed as biological measures of stress reaction.

We proposed the hypothesis that patients with depression appearing any time during 6 months of observation will: react with more pronounced psychological stress reaction, especially lower positive affectivity according to DASS 21; produce different levels of serum cortisol and will present specific dynamics of cortisol level during the day suggesting disadaptive stress reaction; present higher levels of proinflammatory cytokines and the higher activation of autonomic system measured with HRV.

44 patients of The First Cardiology Department of Medical University of Gdańsk diagnosed with first myocardial infarction with ST elevation with ejection fraction at least 40% were included. Most of participating patients (90%) completed 6 months observation period. The diagnosis of major or minor depression was set on the third day of myocardial infarction according to DSM IV-TR criteria. All patients were examined with DASS 21, HDRS, BDI and HARS. Blood samples were drawn on the 3rd and 5th day in the morning and afternoon in order to indicate serum levels of cortisol and proinflammatory cytokines (morning samples). Subsequent psychiatric evaluation with the use of the same diagnostic tools took place after 3 and 6 months.

Analysis of the results led us to following conclusions:

1. Risk of developing depression after first uncomplicated mi with $EF \geq 40\%$ is significant, although the symptoms are not severe; the presence of depression (mostly minor) in course of 6 months observation is connected with more pronounced psychological reaction to myocardial infarction measured with DASS 21, characterized by low level of positive affectivity.
2. No significant differences between morning and afternoon levels of serum cortisol where observed in the group of patients with depression (during 6 months observation) on the 3rd day of the MI, due to relatively low level of morning cortisol. On the 5th day morning level of cortisol was higher and diurnal rhythm returned to normal.
3. On the 3rd day of the MI activation of immunological system (increase in proinflammatory cytokine levels) was observed, although its intensity was not related to presence of depression.
4. Appearance of minor depression immediately after or later during 6 months observation was not related to increased autonomic activation measured with time domain measures of HRV.

PIŚMIENICTWO

1. Lesperance F., Frasure-Smith N.: Depression in patients with cardiac disease: a practical review; *Journal of Psychosomatic Research* 2000;48:379–391
2. Frasure-Smith N., Lesperance F.: Reflections on Depression as a Cardiac Risk Factor; *Psychosomatic Medicine* 2005 (67), Supplement 1:S19–S25
3. Wulsin L., Singal B.: Do Depressive Symptoms Increase the Risk for the Onset of Coronary Disease? A Systematic Quantitative Review; *Psychosomatic Medicine* 2003; 65:201–210
4. Rugulies R.: Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis 2002; *American Journal of Preventive Medicine* Volume23, Issue 1, Pages 51-61
5. Van Melle J., De Jonge P.: Prognostic Association of Depression Following Myocardial Infarction With Mortality and Cardiovascular Events: A Meta-analysis; *Psychosomatic Medicine* 2004; 66:814–822
6. Barth J., Schumacher M.: Depression as a Risk Factor for Mortality in Patients With Coronary Heart Disease: A Meta-analysis *Psychosomatic Medicine* 2004; 66:802–813
7. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M.: Depression following myocardial infarction. Impact on 6-months survival. *JAMA* 1993;270:1819-1825
8. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M.: Depression and 18-months prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
9. Kop W., Gottdiener J.: The Role of Immune System Parameters in the Relationship Between Depression and Coronary Artery Disease *Psychosomatic Medicine* 2005;67, Supplement 1:S37–S41
10. Roest A., Thombs B.: Somatic/affective symptoms, but not cognitive/affective symptoms, of depression after acute coronary syndrome are associated with 12-month all-cause mortality *Journal of Affective Disorders* (2010), doi:10.1016/j.jad.2010.11.018
11. Doyle F., Conroy R.: Depressive symptoms in persons with acute coronary syndrome: Specific symptom scales and prognosis *Journal of Psychosomatic Research* 2010; 68 :121–130

12. Carney R., Freedland K.: Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity A review of potential mechanisms *Journal of Psychosomatic Research* 2002;53: 897– 902
13. Rudisch B., Nemeroff C.: Epidemiology of Comorbid Coronary Artery Disease and Depression; *Biol Psychiatry* 2003;54:227–240
14. Bush D., Ziegelstein R.: Post-Myocardial Infarction Depression AHRQ Publication No. 05-E018-2; 2005
15. Appels A.: Depression and coronary artery disease. Observations and questions. *Journal of Psychosomatic Research* 1997;43 (5): 443-452
16. Lesperance F., Freasure-Smith N., Talajic M., Bourassa M. G.: Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049–1053.
17. Sorensen C., Brandes A., Hendricks O. i wsp.: Depression assessed over one year survival in patients with myocardial infarction. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2006; 113: 290–297.
18. Brummett B., Babyak M.: Social Support and Hostility as Predictors of Depressive Symptoms in Cardiac Patients One Month After Hospitalization: A Prospective Study.1998 *Psychosomatic Medicine* 60:707-713
19. Freasure-Smith N., Lesperance F.: Gender, depression and one-year prognosis after myocardial infarction. *Psychosomatic Medicine* 1999; 61: 26–37.
20. Lesperance F., Freasure-Smith N.: Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *J. Psychosomatic Res.* 2000; 48:379–391
21. O'Connor C., Gurbel P., Serebruany V.: Depression and ischemic heart disease. *American Heart Journal* 2000 140: 63–69.
22. Glassman A., Bigger T.: The safety of antidepressant drugs and their ability to improve mood and reduce medical morbidity w: “Depression Heart Disease” red. Glassman A., Maj M., Sartorius N., John Wiley and Sons, Ltd; 2011:125-143
23. Glassman A., O'Connor C.: Sertraline Treatment of Major Depression in Patients With Acute MI or Unstable Angina. *JAMA*; 2002; 288:701-709
24. Frasure-Smith N., Lesperance F.: Recent Evidence Linking Coronary Heart Disease and Depression; *Can J Psychiatry* 2006;51:730–737

25. Glassman A., Bigger J.T.: Onset of Major Depression Associated With Acute Coronary Syndromes Relationship of Onset, Major Depressive Disorder History, and Episode Severity to Sertraline Benefit. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:283-288
26. Glassman A., Bigger T.: Psychiatric Characteristics Associated With Long-term Mortality Among 361 Patients Having an Acute Coronary Syndrome and Major Depression. Seven-Year Follow-up of SADHART Participants. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(9):1022-1029
27. Berkman L., Blumenthal J.: Effects of Treating Depression and Low Perceived Social Support on Clinical Events After Myocardial Infarction. The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3106-3116
28. Van Melle J., De Jonge P.: Prediction of depressive disorder following myocardial infarction Data from the Myocardial INfarction and Depression–Intervention Trial (MIND-IT) 2006 *International Journal of Cardiology* 109: 88 – 94
29. Lesperance F., Frasure-Smith N.: Effects of Citalopram and Interpersonal Psychotherapy on Depression in Patients With Coronary Artery Disease. The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) Trial *JAMA*. 2007;297:367-379
30. Burg M., Lépérance F.: Treating persistent depressive symptoms in post-ACS patients: The project COPES phase-I randomized controlled trial *Contemporary Clinical Trials* 2008;29:231–240
31. Davidson K., Rieckmann N.: Enhanced Depression Care for Patients With Acute Coronary Syndrome and Persistent Depressive Symptoms: Coronary Psychosocial Evaluation Studies Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med* . 2010 April 12; 170(7): 600–608.
32. Treatment of Depression in Acute Coronary Syndrome (ACS) Patients (TREATED-ACS) clinicaltrials.gov; March 30, 2011
33. Blumenthal J.: Exercise to Treat Depression in Individuals With Coronary Heart Disease. *Clinical Trials* 2007; 4: 548—559
34. McEwan B.: Stress definition and concepts of. W red. Fink G. *Encyclopedia of Stress*. Vol 1 Academic Press 2000
35. Tsigos C., Chrousos G.: Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research* 2002;53: 865– 871

36. De Kloet E.R, Holsboer F.: Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2005; 6:463–475
37. Landowski J.: Biologiczne mechanizmy stresu. W: Rybakowski J., Pużyński S., Wciórka J. red. *Psychiatria. Podstawy Psychiatrii Tom I*. Elsevier Urban and Partner, Wrocław 2010.
38. O'Connor T., O'Halloran D.: The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis: from molecule to melancholia. *Q J Med* 2000;93:323-333
39. Papanicolaou D. MD, Wilder R.: The Pathophysiologic Roles of Interleukin-6 in Human Disease. NIH conference. *Ann Intern Med.* 1998;128:127-137.
40. Folkman S., Lazarus R.: Appraisal, Coping, Health Status, and Psychological Symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology* 1986;50;3: 571-579
41. Chrousos G.: Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009;5, 374–381
42. Chrousos G.: Editorial: A Healthy Body in a Healthy Mind—and Vice Versa—The Damaging Power of “Uncontrollable” Stress. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83(6):1842-1845.
43. Landowski J.: Stres w patogenezie zaburzeń psychicznych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2002 supl 3(16):7-17
44. Chrousos G., Gold P.: The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA* 1992;267(9): 1244-1253.
45. Arana G., Baldessarini R.: The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Arch.Gen.Psychiatry* 1985(42):1193-1204.
46. Dudek D., Zięba A.: Konsekwencje współistnienia depresji i choroby niedokrwiennej serca. W: Dudek D., Zięba A.: *Depresja w Chorobie Niedokrwiennej Serca*. Biblioteka Psychiatrii Polskiej Kraków 2001: 51-57
47. Karten Y., Nair S.: Long-term exposure to high corticosterone levels attenuates serotonin responses in rat hippocampal CA1 neurons. *PNAS* 1999;96;23: 13456-13462
48. Cubała W., Landowski J.: Układ serotonergiczny i oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (LPPN) w depresji. *Psychiatria Polska* 2006, XL; 3:415–430
49. Levitan R., Vacarino F.: Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study. *J Psychiatry Neurosci* 2002;27(1):47-51.

50. Holsboer F.: The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23;5: 477-501
51. Szeliga-Lewińska J., Landowski J.: Sposób konstruowania świata przez chorych na depresję a strategie radzenia sobie ze stresem. Praca doktorska 2008 Akademia Medyczna w Gdańsku, Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych.
52. Hammen C.: Depresja. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne Gdańsk 2006
53. Van Berkel H.: The relationship between personality, coping styles and stress, anxiety and depression. Thesis for The Degree of Master of Science in Psychology. 2009 University of Canterbury
54. Al-Hassan M., Sagr L.: Stress and stressors of myocardial infarction patients in the early period after discharge *Journal of Advanced Nursing* 2002;40(2), 181–188
55. Beręsewicz A., Undas A.: Ostre Zespoły Wieńcowe W red. Szczeklik A. Choroby Wewnętrzne Tom I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005, wyd. 1: 139-141
56. Prakash R., Parmley W.: Serum cortisol, plasma free fatty acids and urinary catecholamines as indicators of complications in acute myocardial infarction. *Circulation* 1972;45:736-745.
57. Tenerz A., Nilsson G.: Basal glucometabolic status Has an impact on long-term prognosis following an acute myocardial infarction In non-diabetic patients. *Journal of Internal Medicine* 2003;254:494-503.
58. Kosmala W., Przewlocka-Kosmala M.: Proinflammatory cytokines and myocardial viability In patients after acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 2005:449-456.
59. Drozd J.: Analiza zmienności rytmu zatokowego (HRV) we wczesnym okresie zawału serca leczonego fibrynolitycznie. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2000;2(3):239-245
60. Lovibond P., Lovibond S.: The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression Inventory and anxiety inventories. *Behav. Res. Ther.* 1995;33:335-343
61. Antony M.: Bieling P.: Psychometric properties of the 42-item and 21-item version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) In clinical groups and a community sample. *Psychol Assess.* 1998;10:761-181.

62. Henry J., Crawford J.: The short-form version of Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): Construct validity and normative data in a large non-clinical sample. *British Journal of Clinical Psychology* 2005;44:227-239
63. Eriksen H., Olff M.: The time dimension in stress responses: relevance for survival and health. *Psychiatry Res* 1999;85:39-50.
64. Burke H., Davis M.: Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:846-856.
65. Weinstein A., Deuster P.: Neurohormonal and inflammatory hyper-responsiveness to acute mental stress in depression *Biol Psychol.* 2010;84(2):228-234.
66. Brooks K., Robles T.: Recent depressive and anxious symptoms predict cortisol responses to stress in men. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:1041-1049.
67. Steptoe A., Owen N.: Inflammatory cytokines, socioeconomic status and acute stress responsivity. *Brain, Behaviour, and Immunity* 2002 (16):774-784.
68. Steptoe A., Hamer M.: The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain Behaviour, and Immunity* 2007 (21):901-912.
69. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV. Fourth edition revised IV.* Washington (DC): American Psychiatric Association, 1994.
70. Brown T., Chorpita B.: Psychometric properties of the depression anxiety stress scales (dass) in clinical samples. *Behav. Res. Ther.* 1997; 35: 79-89
71. Di Giacomo M., Davidson P.: Depression, anxiety and stress in women following acute coronary syndrome: Implications for secondary prevention. *Australian Critical Care* 2007; 20: 69—76
72. Hamilton M.: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
73. Williams J.B.: Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 251 Suppl 2: 6-12.
74. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J.: An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1961;4:561-571.
75. Forkmann T., Vehren T.: Sensitivity and specificity of the Beck Depression Inventory in cardiologic inpatients: How useful is the conventional cut-off score? *Journal of Psychosomatic Research* 2009 (67) 347–352

76. Hamilton M.: The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology* 1959;32(1):50-55
77. Gwizdała A., Guzik P.: Zmienność rytmu serca-podłoże fizjologiczne i zastosowanie kliniczne. *Nowiny Lekarskie* 2001(70);6:601-614.
78. Thombs B., Bass E.: Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. Review of the Evidence. *J Gen Intern Med* 2006;21:30-38.
79. Grace S., Abbey S.: Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:1179-1185.
80. Parakh K., Thombs B.: Effect of depression on late (8 years) mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:602-606.
81. Taylor C., Houston-Miller N.: The effects of exercise training programs on psychosocial improvement in uncomplicated postmyocardial infarction patients. *J Psychosom Res* 1986;30:581-7
82. Strik J., Honig A.: Sensitivity of observer and self-report questionnaires in major and minor depression following myocardial infarction. *Psychosomatics* 2001;42:423-428.
83. Casey P., Bailey S.: Adjustment disorders: the state of the art. *World Psychiatry* 2011;10:11-18.
84. Carta M., Balestrieri M.: Adjustment disorder: epidemiology, diagnosis and treatment. *Clinical Practice and epidemiology in mental health* 2009;5:15
85. Semprini F., Fava G.: The spectrum of adjustment disorders: Too broad to be clinically helpful. *CNS Spectrum* 2010;15(6): 382-388.
86. Maercker A., Einsle F.: Adjustment disorders as stress response syndromes: A new diagnostic concept and its exploration in a medical sample. *Psychopathology* 2007;40:135-146.
87. Gonzalez-Jaimes E., Turnbull-Plaza B.: Selection of psychotherapeutic treatment for adjustment disorder with depressive mood due to acute myocardial infarction. *Archives of Medical Research* 2003;34:298-304.
88. Schleifer S., Lesperance F.: The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149:1785-1789
89. Lesperance F., Frasure-Smith N.: The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6 and C-reactive

- protein in patients with recent acute coronary syndrome. *Am J Psychiatry* 2004;161:271-277
90. Krzyżkowiak W.: Depresja i objawy depresyjne po zawale serca I ich uwarunkowania psychospołeczne. *Psychiatria Polska* 2007;5:679-691.
 91. Anderson R., Freedland K.: The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24(6):1069-1078.
 92. Lloyd C., Hermanns N.: The epidemiology of depression and diabetes w: "Depression and Diabetes" red. Katon W, Maj M, Sartorius N. John Wiley and Sons, Ltd;2010:1-27
 93. Fogel J., Eaton W.: Minor depression as a predictor of the first onset of major depressive disorder over a 15-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2006;113:36-43.
 94. Rapaport M., Judd L.: A descriptive analysis of minor depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:637-643.
 95. Sengül C., Özveren O.: Comparison of psychosocial risk factors between patients who experience acute myocardial infarction before and after 40 years of age. *Arch Turk Soc Cardiol* 2011;39(5):396-402
 96. Ljubic A., Deane F.: Motivation, psychological distress and exercise adherence following myocardial infarction. *Australian Journal of Rehabilitation Counselling* 2006;12:21-32.
 97. DiGiacomo M., Davidson P.: Depression, anxiety and stress In women following acute coronary syndrome: implications for secondary prevention. *Australian Critical Care* 2007;20:69-76.
 98. Lemon J., Edelman S.: Psychological adaptation to ICDs and the influence of anxiety sensitivity. *Psychology, Health & Medicine* 2007;12(2):163-171.
 99. Miller R., Palant. Anxiety and stress in the postpartum: Is there more to postnatal distress than depression? *BMC Psychiatry* 2006;6(12):1-11.
 100. Meades R., Ayres S.: Anxiety measures validated in perinatal populations; A systematic review. *J Affect Dis* 2011,133:1-15.
 101. Ceremuzynski L.: Hormonal and metabolic reactions evoked by acute myocardial infarction. *Circulation Research* 1981;48(6):767-776.

102. Nito I., Waspadji S.: Correlation between cortisol levels and myocardial infarction mortality among intensive care coronary care unit patients during first seven days in hospital. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2004;36(1):8-14.
103. Reynolds R., Walker B.: Low serum cortisol predicts early death after acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2010;38(3):973-975.
104. Putman P., Roelofs K.: Effect of single cortisol administrations on human affect reviewed: coping with stress through adaptive regulation of automatic cognitive processing. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:439-448.
105. Taylor C., Conrad A.: Psychophysiological and cortisol responses to psychological stress in depressed and nondepressed older men and women with elevated cardiovascular disease risk. *Psychosomatic Medicine* 2006;68:538-546.
106. Rooij S., Schene A.: Depression and anxiety: Associations with biological and perceived stress reactivity to a psychological stress protocol in a middle-aged population. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:866-877.
107. Ziegelstein R., Elfrey M.: Behavioural and psychological mechanisms linking depression and heart disease w “Depression Heart Disease” red. Glassman A, Maj M, Sartorius N. John Wiley and Sons, Ltd;2011: 99-123
108. Gold P., Chrousos G.: Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry* 2002;7:254-275.
109. Ohtsuka T., Hamada M.: Relation of circulating Interleukin-6 to left ventricular remodelling In patients with reperfused anterior myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 2004;27:417-420.
110. Hartford M., Wiklund O. CRP, interleukin-6, secretory phospholipase A2 group IIA, and intercellular adhesion molecule-1 during the early phase of acute coronary syndromes and long-term follow-up. *International Journal of Cardiology* 2006;108:55-62.
111. Correia, Andrade B.: Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Clinica Chimica Acta* 2010;(411):540–545
112. Abe Y., Kawakami M.: Transient rise in serum interleukin-8 concentration during acute myocardial infarction *Br Heart J* 1993;70:132-134.

113. Siminiak T., Schröder J.: Interleukin-8 is not involved in the increased chemotactic activity of peripheral blood plasma during acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 1993; 88:150-154.
114. De Winter R., Manten A.: Interleukin 8 released after acute myocardial infarction is mainly bound to erythrocytes. *Heart* 1997;78:598–602.
115. Steptoe A., Willemsen G.: Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels. *Clinical Science* 2001;(101):185–192
116. Lutgendorf S., Garand L.: Life stress, mood disturbance, and elevated interleukin-6 in healthy older woman. *J.Grontol.:Med Sci.* 54A,M434-M439.
117. Dowlati Y., Hermann N.: A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-457.
118. Miller G., Freedland K.: Depressive symptoms and the regulation of proinflammatory cytokine expression in patients with coronary heart disease. *Journal of psychosomatic research* 2005 (59):231-236.
119. Mulder D., Van Haelst P.: The Effect of Aggressive Versus Conventional Lipid-lowering Therapy on Markers of Inflammatory and Oxidative Stress. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007 21:91–97.
120. Wei G., Sirois M.: Subacute and Chronic Effects of Quinapril on Cardiac Cytokine Expression, Remodeling, and Function After Myocardial Infarction in the Rat. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2002 39:842–850.
121. Prabhu S., Chandrasekar B.: β -Adrenergic Blockade in Developing Heart Failure : Effects on Myocardial Inflammatory Cytokines, Nitric Oxide, and Remodeling. *Circulation* 2000, 101:2103-2109
122. Bilchick K., Berger R.: Heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:691-694.
123. Monteleone P.: The association between depression and heart disease: The role of biological mechanisms w: “Depression Heart Disease” red. Glassman A, Maj M, Sartorius N. John Wiley and Sons, Ltd;2011: 44-46
124. Carney R., Blumenthal J.: Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:2024-2028.

ZAŁĄCZNIKI

Załącznik nr 1

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU
NIEZALEŻNA KOMISJA BIOETYCZNA
DO SPRAW BADAŃ NAUKOWYCH
przy Akademii Medycznej w Gdańsku
80-210 Gdańsk, ul. M. Skłodowskiej-Curie 3 A
telefax 349-10-11

Gdańsk, 2006-05-31

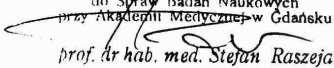
NKEBN/205/2006

Pan
Prof. dr hab. med. Jerzy Landowski
Kierownik Kliniki Chorób Psychiczych
i Zaburzeń Nerwicowych
Katedra Chorób Psychiczych
Akademia Medyczna w Gdańsku

W odpowiedzi na zgłoszenie badań z dnia 20.03.2006 r. na temat: „Związek między nasileniem i rodzajem reakcji stresowej w bezpośrednim następstwie zawału mięśnia sercowego, a późniejszym pojawieniem się zespołu depresyjnego” (*planowana praca na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Aliny Wilkowskiej – słuchaczki Dziennych Studiów Doktoranckich AMG*) - Niezależna Komisja Bioetyczna do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku na posiedzeniu w dniu 21 kwietnia 2006 r. zapoznała się z wyżej wymienionym projektem pracy i – *po uzupełnieniu wyżej wymienionego zgłoszenia badań zgodnie z zaleceniem Komisji* - wyraża zgodę na prowadzenie tych badań w zakresie przedstawionym we wniosku, gdyż są to badania poznawcze, nie budzące zastrzeżeń etycznych.

PRZEWODNICZĄCY

Niezależnej Komisji Bioetycznej
do Spraw Badań Naukowych
przy Akademii Medycznej w Gdańsku


prof. dr hab. med. Stefan Raszeja

INFORMACJA USTNA KIEROWANA DO PACJENTA

FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY

Klinika, w której pracuję, zajmuje się badaniem związku pomiędzy stresem, chorobami fizycznymi i zaburzeniami nastroju. Coraz częściej zwraca się uwagę na psychologiczne aspekty choroby wieńcowej, ponieważ psychiczne samopoczucie pacjentów ma duży wpływ na jej przebieg.

Celem mojej pracy jest ustalenie czy stres związany z zawałem serca wpływa na późniejsze pojawienie się zaburzeń nastroju.

Do zebrania potrzebnych mi danych konieczne będzie zastosowanie skal psychologicznych oraz pobrania kilku próbek krwi w celu oznaczenia w niej substancji, których poziom wzrasta w trakcie stresu. Krew pobrana będzie 2 razy rano i 2 razy po południu w odstępie 30 minutowym, w trzeciej i piątej dobie hospitalizacji. Jednorazowo objętość pobieranej próbki będzie wynosiła 8 ml.

Wszelkie dane oraz uzyskane od Pan(i) informacje będą anonimowe.

Czy zechciałby Pan(i) wziąć udział w tym przedsięwzięciu?

Zapoznałem(-am) się z powyższą informacją i zgadzam się na pobranie krwi w celach naukowych.

Wyrażam również zgodę na udział w badaniu psychiatrycznym i wypełnienie skal w ramach badania psychologicznego.

.....
osoba przyjmująca zgodę

.....
data i podpis pacjenta

Załącznik nr 3

WYWIAD

Imię i nazwisko Data

Data i godzina przyjęcia do szpitala

Wiek masa ciała kg wzrost cm

Papierosy obecnie TAK NIE ilość/d

Alkohol

Narkotyki

Choroby serca

Dławica przed zawałem? TAK NIE CCS I II III IV od kiedy

Cukrzyca TAK NIE

Nadciśnienie tętnicze TAK NIE

Hiperlipidemia TAK NIE

Choroby endokrynologiczne TAK NIE

Choroby nerek TAK NIE

Choroby nowotworowe TAK NIE

Zabiegi operacyjne TAK NIE

Utrata masy ciała w ost. 2 miesiącach TAK NIE ile?

Poważne urazy – kiedy? TAK NIE

.....
.....

Przebyte zespoły depresyjne ile: kiedy pierwszy

Hospitalizacje: TAK NIE

Leki p.depresyjne: TAK (jakie?) NIE

.....
Przyjmowane leki przed hospitalizacją:

.....
.....

Psychiatryczny wywiad rodzinny

.....
.....

Stan cywilny

Wykształcenie

Czy mieszka sam TAK NIE z kim

Załącznik nr 4

DASS 21

Imię i nazwisko:

Data:

Po przeczytaniu każdego punktu należy zaznaczyć cyfrę 0,1,2 lub 3, w zależności od tego na ile dane stwierdzenie odpowiadało Pan(a) (i) samopoczuciu w ciągu ostatniego tygodnia. Nie ma odpowiedzi złych ani dobrych. Nie należy zastanawiać się zbyt długo nad żadnym z punktów.

Skala oceny

- 0 – Stwierdzenie mnie nie dotyczy
- 1 – Dotyczy mnie w pewnym stopniu lub czasami
- 2 – Dotyczy mnie w znacznym stopniu lub w dużej części czasu
- 3 – Dotyczy mnie w bardzo dużym stopniu lub przez większość czasu

1	Trudno było mi się uspokoić	0	1	2	3
2	Odczuwałem(-am) suchość w ustach	0	1	2	3
3	Nie odczuwałem(-am) żadnych pozytywnych uczuć	0	1	2	3
4	Miałem(-am) trudności z oddychaniem (np. znacznie przyspieszony oddech, uczucie braku powietrza bez wysiłku fizycznego)	0	1	2	3
5	Było mi trudno zdobyć się na jakąkolwiek inicjatywę	0	1	2	3
6	Nadmiernie reagowałem(-am) na różne sytuacje	0	1	2	3
7	Doświadczałem(-am) drżenia (np. rąk)	0	1	2	3
8	Byłem(-am) w stanie napięcia nerwowego	0	1	2	3
9	Obawiam się sytuacji, w których mógłbym (mogłabym) ulec panice i ośmieszyć się	0	1	2	3
10	Czułem(-am), że nic dobrego mnie już nie spotka	0	1	2	3
11	Odczuwałem(-am) niepokój	0	1	2	3
12	Trudno było mi się odprężyć	0	1	2	3
13	Czułem(-am) smutek i przygnębienie	0	1	2	3
14	Denerwowałem(-am) się kiedy ktoś lub coś przerywał mi to co robiłem w danej chwili	0	1	2	3
15	Byłem(-am) bliski paniki	0	1	2	3
16	Nie byłem(-am) w stanie wzbudzić w sobie entuzjazmu	0	1	2	3
17	Czułem(-am) się mało wart(a) jako osoba	0	1	2	3
18	Byłem(-am) przewrażliwiony	0	1	2	3
19	Odczuwałem(-am) bicie serca, mimo braku wysiłku fizycznego (np. uczucie szybkiego bicia serca, niemiernego bicia serca)	0	1	2	3
20	Odczuwałem(-am) lęk bez wyraźnego powodu	0	1	2	3
21	Czułem że życie nie ma sensu	0	1	2	3