

PSYKISK STRESS ÖKAR RISK FÖR KARDIOVASKULÄR SJUKDOM

Nu börjar forskningen komma ikapp många patienters egna erfarenheter: psykosociala faktorer påverkar risken för kardiovaskulär sjukdom. Men steget till att omvandla denna nyvunna kunskap till behandlingsstrategier är i dagsläget långt.



ANNIKA ROSENGREN, professor, avdelningen för akut och kardiovaskulär medicin, Sahlgrenska akademien; överläkare, verksamhetsområde medicin

och geriatrik, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
 annika.rosengren@gu.se

I allmänhetens ögon har psykisk stress länge ansetts kunna orsaka såväl hjärtinfarkt som slaganfall, men den medicinska professionen har inte varit lika övertygad. Delvis är detta beingat av att stress och andra psykosociala faktorer representerar ett brett och ganska vildvuxet spektrum av faktorer, men också av att psykosociala faktorer generellt sett är svårare att definiera och mäta objektivt än andra riskfaktorer som blodtryck, rökning och kolesterolvärde. Trots det förknippas nu flera olika dimensioner inom det bredare begreppet »psykosociala faktorer« med risk för framför allt hjärtinfarkt i olika studier. Stress på arbetet och i familjen, negativa livshändelser, brist på kontroll, låg socioekonomisk status och depression är några av de faktorer som har visats påverka risken för hjärtinfarkt, stroke och olika intermediära faktorer som fetma och diabetes.

Det finns nu ganska mycket ackumulerad kunskap om stress och andra psykosociala faktorer i relation till olika aspekter av kardiovaskulär sjukdom.

Stress kan öka risken för hjärt-kärlsjukdom

Direkta och indirekta effekter av stress. Psykosociala faktorer som stress kan påverka vår hälsa såväl direkt som indirekt [1]. Direkta effekter uppstår genom påverkan på t ex blodfetter, blodtryck, insulinkänslighet och koagulation/fibrinolys. Indirekta effekter uppstår genom att livsstilen ändras. Till följd av stress och andra påfrestningar kan våra matvanor försämrans, vi motionerar mindre, vi sover sämre och kan vara mer benägna att röka, vilket i sin tur ökar risken för hjärt-kärlsjukdom.

Flera studier har visat att stress och andra psykosociala faktorer är associerade med högre nivåer av riskfaktorer [2, 3]. Kronisk stress kan bidra till positiv energibalans och fetma och till metabola syndromet, vilket demonstrerats i Whitehall II-studien [4, 5]. Sambanden är dock inte alltid entydiga. Så var t ex andelen rökare högre bland personer med högre utbildning i vissa men inte alla undersökta europeiska länder i en undersökning [6].

När man undersöker biologiska mediatorer mellan psykologiska faktorer och hälsa brukar man antingen använda sig av experimentella studier av reaktioner på stress eller observa-

tioner av effekter av akut eller kronisk stress på morfologi eller fysiologiska reaktioner. Det finns en omfattande litteratur inom området med delvis motstridiga fynd och exempel på interaktioner, dvs man finner en viss typ av samband för en grupp men inte för en annan inom samma studie [7]. Ett exempel är en studie där man fann ökande intima-media-tjocklek i karotiderna under en 4-årsperiod hos medelålders män som definierades som stresskänsliga, eftersom deras blodtryck steg kraftigt inför maximalt arbetsprov och eftersom de exponerats för stark stress i arbetet, men inte hos män utan dessa karakteristika [8].

Störningar i kortisolreglering. Ett nytt och spännande forskningsfält rör sambandet mellan psykosociala faktorer och metabola syndromet. Tidiga hypoteser som först framfördes av Per Björntorp [9] rörde neurohormonell aktivering via HPA-axeln (hypotalamus-hypofys-binjurebarkaxeln). Vid långvarig stress förändras reaktionerna i axeln så att det normala, starkt varierande kortisolsvaret på stress och andra stimuli släcks ut och ersätts av en ständig kortisolsekretion på lägre nivå. Detta medför bl a bukfetma med medföljande metabola rubbningar, inklusive insulinresistens. Störningar i kortisolregleringen har påvisats som en följd av t ex nattarbete [10]. I flera prospektiva studier har man funnit ökad risk för metabola rubbningar som en följd av stress i arbetet [5] eller negativa livshändelser och depression [11].

Inverkan i kärlfunktion. Akuta effekter av stress har undersökts i ett antal experimentella studier. Försämring av endotelfunktionen kunde påvisas hos friska män efter en kort stressprovokation [12], och detta skulle kunna utgöra en potentiell länk mellan stress och åderförkalkning. Flödesreserven i kranskärlen minskade signifikant hos friska män under och efter ett mentalt stresstest [13]. I en studie på 22 friska

■ sammanfattat

Psykisk stress har länge ansetts kunna orsaka såväl hjärtinfarkt som slaganfall, men vetenskapligt fanns det tidigare inte så mycket stöd för detta.

På senare år har flera dimensioner inom det bredare begreppet psykosociala faktorer kommit att förknippas med risken för framför allt hjärtinfarkt.

Sammantaget finns det nu rätt mycket stöd för hypotesen att stress kan bidra till kardiovaskulär sjukdom och påverka prognosen.

Stress på arbetet och i familjen, negativa livshändelser, brist på kontroll, låg socio-

ekonomisk status och depression är några av de faktorer som har visats påverka risken för hjärtinfarkt, stroke eller olika intermediära faktorer som fetma eller diabetes.

Det finns ännu inga hållbara bevis för att interventioner mot stress har några gynnsamma effekter på prognosen, men de studier som har gjorts har ganska stora svagheter.

Antidepressiva förefaller inte påverka prognosen men kan naturligtvis användas för behandling av depression även hos patienter med kardiovaskulär sjukdom.

medelålders män utlöste akut mental stress påverkan på flera koagulationsvariabler, vilket skulle kunna tala för att stress kan fungera som en trombogen faktor [14].

Dessa data bekräftar en extensiv tidigare översikt som kritiskt granskade 68 artiklar, såväl experimentella studier som observationsstudier, och som konkluderade att påverkan på koagulation och fibrinolys skulle kunna utgöra en plausibel länk mellan stress och kranskärlssjukdom [15].

Ett antal observationsstudier har också undersökt associationer mellan psykosociala faktorer och olika potentiella patofysiologiska mediatorer. En holländsk studie på 109 manliga kontorsanställda visade att obalans mellan »effort« (ansträngning) och »reward« (belöning) samt oförmåga att koppla av efter arbetet var förknippat med högre hjärtfrekvens under arbetet och omedelbart efteråt, högre systoliskt blodtryck under arbete och fritid och lägre 24-timmars vagnaktivitet [16].

Tidiga djurexperimentella studier visade att psykosociala faktorer kan påverka äderförkalkningsprocessen [17]. En tvärsnittsstudie som undersökte effekten av psykosociala faktorer på hjärtats kranskärl hos 783 medelålders män och kvinnor fann att de som var socialt isolerade hade mer förkalkning i kranskärlen; däremot fanns inget oberoende samband med socioekonomisk status [18]. I en annan studie av 155 friska kvinnor hade tex negativa känslor ingen påverkan på graden av förkalkning i kranskärlen, medan man däremot kunde påvisa ett samband mellan negativa känslor och förkalkning i aorta [19]. En annan studie fann inget samband mellan depressiva symtom, vrede, oro och kronisk stress och förkalkning i kranskärlen hos asymtomatiska individer [20].

Fynden är således inte helt entydiga, och man kan också diskutera i vilken mån en surrogatvariabel som förkalkning i kärlen är relevant för sjukdomsprocessen. En metaanalys har värderat effekter av akut stress på inflammationsmarkörer med slutsatsen att det finns en måttlig effekt av laboratorieinducerad akut stress på cirkulerande inflammationsmarkörer [21]. Ytterligare en översiktsartikel har nyligen belyst potentiella mekanismer som kan förklara en association mellan stress och kardiovaskulär sjukdom [22].

Prospektiva studier på friska

Depression en riskfaktor. I en systematisk översikt som innefattade mer än 100 epidemiologiska studier publicerade fram till år 2001 försökte man skatta stödet för ett kausalsamband mellan psykosociala faktorer och risk för att utveckla koronarsjukdom bland friska och hur prognosen påverkades för patienter med koronarsjukdom [23]. Endast artiklar som uppfyllde i förväg uppställda kriterier med avseende på design, definition av psykosociala variabler och utfall accepterades. Uteslutande prospektiva studier ingick; för friska populationer krävdes minst 500 deltagare och för studier av prognos hos patienter med etablerad koronarsjukdom minst 100. Ospecifik »stress« accepterades inte, eftersom det bedömdes vara alltför vagt. De faktorer som utvärderades var

- typ A-beteende och »hostility« (fientlighet)
- depression
- oro och ångslan
- psykosociala faktorer i arbetet.

För typ A-beteende som uppmärksammades tidigt fann man inget egentligt stöd i de 18 studier som inkluderades.

Den mest konsistenta effekten fann man för depression, med måttligt eller starkt stöd för hypotesen att depression orsakar kranskärlssjukdom i majoriteten av de 22 studier som



Illustration: Helena Halvarsson

inkluderades, och det bekräftar fynden från andra systematiska översikter [24, 25].

Efter detta har flera publikationer också funnit stöd för att depression är en riskfaktor för kranskärlssjukdom [26, 27]. Ett begrepp som ligger nära depression är »vital exhaustion« [28, 29] eller utmattning, men där det egentligen inte finns så mycket som talar för en egen effekt, utöver depression.

Stress på arbetet och hemma. När man talar om stress menar man ofta stress i arbetet, men att vara i arbete utgör naturligtvis i sig ingen förutsättning för att man ska känna stress. Såväl stress i arbetet som i hemmet, t ex skilsmässa, har visat sig kunna öka risken för kardiovaskulär död [30]. I en studie från Stockholm av kvinnor som sjukhusvårdats för hjärtinfarkt eller instabil angina försämrade misshälligheter i äktenskapet prognosen mer än stress på arbetet [31].

I den stora INTERHEART-studien, där man jämförde cirka 15 000 patienter från 52 länder med en första hjärtinfarkt med lika många kontroller, var stress både i arbetet och i hemmet klart vanligare bland infarktpatienterna än bland kontrollerna [32, 33], ett samband som var oberoende av andra riskfaktorer. Mental stress under 12 månader före infarkten skattades med två enkla frågor om stress i arbetet och stress i hemmet. Stressfrågan var ursprungligen en enda fråga som gällde förhållandena både på arbetet och i hemmet, och den har använts i populationsstudier i Göteborg sedan 1970-talet. Det som kanske är speciellt med frågan är att den innehåller en definition av stress: »Med stress menar vi att man känner sig spänd, retlig, nervös, ångestfylld eller har svårigheter med sömnen till följd av förhållanden på arbetet eller i hemmet. Har Ni upplevt det?«

Utvidgad fråga om stress i INTERHEART. Utöver stress i arbetet och på hemmet frågade man i INTERHEART-studien också efter ekonomiska problem, negativa livshändelser, bristande känsla av kontroll och depression. Dessa mått var också

förknippade med ökad risk för hjärtinfarkt. INTERHEART-studien har begränsningar i sin design, eftersom det rör sig om en retrospektiv fall-kontrollstudie, där infarktpatienterna tillfrågades om stress efter sin infarkt. Men eftersom stressfrågan i Göteborgstappningen visat sig kunna predicera hjärtkraftigt även i prospektiva studier [34], finns stöd för att det samband man fann i INTERHEART-studien är ett reellt kausalsamband. Man kunde också påvisa att stress och andra psykosociala faktorer låg bakom en överraskande stor andel av hjärtinfarktarna i INTERHEART-studien.

Positivt svar på stressfrågan som användes i INTERHEART-studien har även visat sig vara förknippad med relativt kraftigt ökad risk för stroke hos unga strokepatienter, dvs stroke med såväl trombotisk som hemorragisk genes [35]. Även här finns stöd i form av tidigare prospektiva studier [34], där risken kvarstod, om än i mycket måttlig grad, så länge som 28 år efter studiestart.

Vi har också funnit att stress ökade risken för lungemboli i en prospektiv studie, oberoende av rökning och andra riskfaktorer, vilket skulle kunna stödja hypotesen att stress kan påverka koagulationsprocessen [36].

Oberoende samband. Studier som rör stress representerar en särskild utmaning, eftersom många olika instrument används. Trots det pekar de flesta studier på att det finns ett oberoende samband mellan stress och koronarsjukdom. Av 13 studier i Kupers et als översikt från 2002 [23] var det bara tre som inte fann någon association, medan tio visade olika typer av samband.

Ett antal studier har publicerats efter denna systematiska översikt. I en metaanalys av 14 studier publicerad 2006 som enbart rörde effekten av stress på arbetet fann man en ökning av risken för ischemisk hjärtsjukdom med ca 50 procent [37]. Extrem stress, som förlusten av ett barn, var förknippad med ökad risk för hjärtinfarkt hos barnets föräldrar, särskilt för dödlig infarkt [38]. En japansk studie visade ökad risk för olika kardiovaskulära utfall hos personer med höga stressnivåer [39].

I en stor studie från Malmö [40] fann man att självrapporterad stress, mätt på liknande sätt som i INTERHEART-studien och Göteborgsstudierna, predicerade kardiovaskulära händelser, men med en relativt obetydlig ökning av risken, och enbart hos män. I en finsk studie med en uppföljningstid på 26 år fann man att de med hög »job strain« – i det här sammanhanget en obalans mellan »effort« och »reward« – löpte fördubblad risk att dö i kardiovaskulär sjukdom [41].

I en nyligen publicerad prospektiv studie av en stor kohort danska sjuksköterskor fann man ökad risk för sjukhusvård för ischemisk hjärtsjukdom hos dem som angivit hög stressnivå; dock var en stor andel av fallen angina pectoris, där validiteten för diagnosen kan vara osäker [42]. En multinationell studie av sex europeiska kohorter från fyra länder (enbart män) visade en måttlig effekt [43]. I Whitehallstudien fann man att en obalans mellan ansträngning och belöning gav högre risk för kranskärlssjukdom [44].

I en senare studie av samma population gick man vidare och utnyttjade data från flera undersökningar av samma individ. Denna viktiga studie av hög kvalitet bekräftade att arbetsrelaterad stress har betydelse men dessutom att effekten skiljer sig mellan yngre och äldre individer, med en justerad riskökning med 78 procent för dem som var under 50 år, medan det inte fanns någon signifikant riskökning hos dem som var 50 år eller mer, varav en del dock hann gå i pension under den drygt decennielånga uppföljningen. En viss selektion av stresståliga individer kan också ha skett.

Ytterligare ett intressant fynd från denna publikation var att ungefär en tredjedel av riskökningen förknippad med arbetsrelaterad stress betingades av effekter på livsstil och metabola syndromet.

Mer som talar för samband än emot. Det finns dock andra, nyare studier som inte visat någon klar effekt [45-47]. Stress som begrepp har också kritiserats; vissa forskare menar att stress egentligen bara är ett uttryck för andra hälsorelaterade faktorer, t ex låg socioekonomisk status [48] eller högre benägenhet att rapportera symtom och bli inlagd på sjukhus [49, 50]. Men sammantaget finns det, i beaktande av det nu rätt stora antalet studier, mer som talar för än emot att stress i olika skepnader har ett kausalsamband med olika kardiovaskulära utfall.

Depression, stress och prognos vid kardiovaskulär sjukdom
Depression kan ge sämre prognos. Flera översikter [1, 51] har slagit fast att av olika psykologiska och sociala variabler i relation till prognosen hos patienter med kardiovaskulär sjukdom förefaller det finnas mest övertygande stöd för att depression är en negativ faktor, med upp till en fördubbling av mortalitetsrisken hos patienter med koronarsjukdom [52-54]. Alla studier har dock inte varit entydiga [55, 56]. Slutsatserna har också kritiserats, eftersom de inte anses ha tagit tillräcklig hänsyn till att associationen mellan depression och sämre prognos kan bero på att deprimerade patienter kan ha varit sjukare i sin grundsjukdom.

Ett försök att komma tillrätta med detta har gjorts i ytterligare en metaanalys [57], där man identifierade 34 studier med en sammanfattad relativ risk på 1,8 för depression. I de åtta studier där man justerat för vänsterkammarfunktion reducerades risken sedan man tagit hänsyn till vänsterkammarfunktion från 2,2 till 1,5. Detta är en ganska kraftig reduktion som skulle kunna tala för att en del, men inte hela, den försämring av prognosen som orsakas av depression förklaras av att patienterna med depression hade mer avancerad sjukdom.

Brist på kontroll ökar risk för återinsjuknande. Viktigt för många patienter och deras behandlande läkare är hur stress på arbetet kan tänkas påverka patienternas risk att återinsjukna i hjärtinfarkt. Det finns endast några få studier om just detta och med något motstridiga fynd [31, 58]. En färsk studie av 972 män och kvinnor som återgick i arbete efter en första infarkt visade att en kombination av höga krav och låga möjligheter att påverka arbetssituationen var förknippad med fördubblad risk att insjukna på nytt, oberoende av ett stort antal andra riskfaktorer [59]. I en svensk studie genomgick 80 kvinnor med konstaterad kranskärlssjukdom upprepade angiografier, och bland dem som hade höga stressnivåer antingen från förhållanden i hemmet eller på arbetet progredierade kärlförändringarna under en 3-årsperiod, medan de med låga stressnivåer inte uppvisade någon progress [60].

Interventioner

Nyttan av stresshantering inte fastställd. Stresshantlingsprogram ingår ibland i rehabiliteringen efter en hjärtinfarkt, liksom andra psykologiska interventioner. Nyttan av dessa program är inte fastställd. En Cochraneöversikt från 2004 [61] inkluderade 36 studier med totalt nästan 13 000 patienter publicerade fram till 2001 med randomiserade icke-farmakologiska (huvudsakligen olika psykologiska) interventioner och en uppföljning på minst sex månader.

Man fann inga mer påtagliga effekter på vare sig total eller kardiovaskulär mortalitet. Däremot såg man en viss reduk-

tion i antalet icke-letala infarkter i interventionsgruppen, men de två största studierna var neutrala, och man fann också, kanske inte helt oväntat, att studier med positiva resultat signifikant oftare publicerades (publiceringsbias). Studier som specifikt använde sig av stresshanteringsprogram skilde sig inte från de övergripande fynden i analysen. Kvaliteten bedömdes vara låg i många av studierna.

I en översikt från 2007 [62] identifierades 23 randomiserade studier av psykologisk behandling på mortalitet. Man fann en gynnsam effekt upp till 2 år men inte därefter. Dessutom gällde de positiva effekterna endast män, inte kvinnor.

Osäkert om antidepressiva ger bättre prognos. Även om depression efter en hjärtinfarkt medför sämre prognos finns det för närvarande inga hållpunkter för att farmakologisk behandling av depression ger bättre prognos. SADHART (Sertraline antidepressant heart attack randomized trial) [63] fann att sertralin var säkert att använda för att behandla depression hos postinfarktpatienter och hade viss effekt på depressionen, men bara för dem som var mest deprimerade. SADHART-studien var inte planerad för att studera effekten på prognos, men man noterade litet färre kardiovaskulära händelser bland dem som fick aktiv behandling.

Studien ENRICHD (Enhancing recovery in coronary heart disease patients), som undersökte effekten av kognitiv beteendeterapi i kombination med en selektiv serotoninupptags-hämmare, fann däremot ingen effekt på risken för ny hjärtinfarkt eller död [64]. Andra studier av effekten av antidepressiva har inte heller funnit någon positiv effekt på kardiovaskulära händelser [65].

Hur hantera nyvunnen kunskap?

Systematisk kunskap saknas. Sammantaget finns det nu rätt mycket stöd för hypotesen att stress kan bidra till kardiovaskulär sjukdom och påverka prognosen. Framför allt gäller detta depression men även stress. Det finns ännu inga hållbara bevis för att interventioner mot stress har några gynnsamma effekter på prognosen, men de studier som har gjorts har ganska stora svagheter. Antidepressiva förefaller inte heller påverka prognosen men kan naturligtvis användas för behandling av depression även hos patienter med kardiovaskulär sjukdom.

Även om det nu således finns mycket som talar för att psykosociala faktorer har betydelse för utvecklingen av kardiovaskulär sjukdom saknas det i mångt och mycket systematisk kunskap om hur man handlägger denna dimension hos patienter. Många gånger har en patient som drabbats själv en klar uppfattning om att tex stress på arbetet eller problem i familjen bidragit till sjukdomen.

Att lyssna och bekräfta kan ge stöd. Det kan vara ett stöd för patienten bara att man lyssnar och bekräftar att det nu finns ganska mycket vetenskapliga bevis för att olika psykosociala faktorer spelar in. Ibland kan stödsamtal med psykolog eller kurator erbjudas. Kontakter med arbetsgivare för att påverka stress på arbetet med omplacering eller ändrade arbetsförhållanden kan ibland bli aktuellt. Efter den första initiala läkningsfasen efter en hjärtinfarkt eller bypass-operation bör sjukskrivningen avslutas om det inte finns en klar symtomatisk indikation.

Även i frånvaro av kardiovaskulära symtom har patienten dock ibland reducerad stresstolerans, och då kan kvarvarande deltidssjukskrivning bli aktuell. Efter en stroke är naturligtvis variationen i kvarstående funktionsförmåga betydligt större. Vid depressiva symtom kan antidepressiv medicinering

ring ibland behövas på rent symtomatisk indikation. Det finns dock ingen vetenskaplig dokumentation av att sådan medicineringsring kan reducera nyinsjuknande eller död i kardiovaskulär sjukdom.

De stödmöjligheter som i övrigt finns för patienter varierar mellan olika landsting.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):637-51.
- Kuper H, Marmot M, Hemingway H. Systematic review of prospective cohort studies of psychosocial factors in the etiology and prognosis of coronary heart disease. *Semin Vasc Med.* 2002;2(3):267-314.
- Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2002;23(1):51-61.
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):953-62.
- Harmsen P, Rosengren A, Tsipogianni A, Wilhelmsen L. Risk factors for stroke in middle-aged men in Göteborg, Sweden. *Stroke.* 1990;21(2):223-9.
- Jood K, Redfors P, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Self-perceived psychological stress and ischemic stroke: a case-control study. *BMC Med.* 2009;7:53.
- Rosengren A, Freden M, Hansson PO, Wilhelmsen L, Wedel H, Eriksson H. Psychosocial factors and venous thromboembolism: a long-term follow-up study of Swedish men. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):558-64.
- Kivimäki M, Virtanen M, Elovainio M, Kouvonen A, Väänänen A, Vahtera J. Work stress in the etiology of coronary heart disease – a meta-analysis. *Scand J Work Environ Health.* 2006;32(6):431-42.
- Ohlin B, Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Chronic psychosocial stress predicts long-term cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged men. *Eur Heart J.* 2004;25(10):867-73.
- Kornitzer M, deSmet P, Sans S, Dramaix M, Boulenguez C, DeBacker G, et al. Job stress and major coronary events: results from the Job Stress, Absenteeism and Coronary Heart Disease in Europe study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(5):695-704.
- Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Does job strain increase the risk for coronary heart disease or death in men and women? The Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol.* 2004;159(10):950-8.
- Kuper H, Adami HO, Theorell T, Weiderpass E. Psychosocial determinants of coronary heart disease in middle-aged women: a prospective study in Sweden. *Am J Epidemiol.* 2006;164(4):349-57.
- Lee S, Colditz G, Berkman L, Kawachi I. A prospective study of job strain and coronary heart disease in US women. *Int J Epidemiol.* 2002;31(6):1147-53; discussion 54.
- Heslop P, Smith GD, Carroll D, Macleod J, Hyland F, Hart C. Perceived stress and coronary heart disease risk factors: the contribution of socio-economic position. *Br J Health Psychol.* 2001;6(Pt 2):167-78.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6 362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J.* 2006;27(23):2763-74.
- Aboa-Eboule C, Brisson C, Maunsell E, Masse B, Bourbonnais R, Vezina M, et al. Job strain and risk of acute recurrent coronary heart disease events. *JAMA.* 2007;298(14):1652-60.
- Wang HX, Leineweber C, Kirkeeide R, Svane B, Schenck-Gustafsson K, Theorell T, et al. Psychosocial stress and atherosclerosis: family and work stress accelerate progression of coronary disease in women. The Stockholm Female Coronary Angiography Study. *J Intern Med.* 2007;261(3):245-54.
- Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD002902.
- Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007;28(24):2972-84.
- van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry.* 2007;190:460-6.