

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

На правах рукописи

НАЛЁТОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА

**СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, СОЧЕТАННОЙ
С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ:
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
член-корреспондент НАМНУ,
доктор медицинских наук, профессор
Игнатенко Григорий Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор
Титиевский Сергей Владимирович

Донецк-2019

СОДЕРЖАНИЕ	стр.
ВСТУПЛЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 1. ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХИЧЕСКИЙ СТРЕСС (Обзор литературы)	14
1.1. Гипертоническая болезнь, ее клиническое и социальное значение. Гипертоническая болезнь как психосоматическая проблема	14
1.2. Расстройства адаптации как реакция на хронический психический стресс. Методы психотерапевтического лечения	19
1.3. Эндотелий сосудов, его функция и дисфункция. Значение хронического стресса в развитии дисфункции эндотелия.....	29
1.4. Психосоматические аспекты низкой приверженности лечению больных ГБ	35
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1. Дизайн и методы исследования.....	49
2.1.1. Этап I (0-2 недели), скрининг.....	49
2.1.2. Тестирование больных по ШБ.....	51
2.1.3. Тестирование больных по MQ.....	56
2.1.4. Тестирование больных по EPI.....	58
2.1.5. Опрос больных по методике САН.....	66
2.1.6 Тестирование больных по ОДС.....	68
2.1.7. Тестирование больных по SMG.....	69
2.1.8. Опрос больных по опроснику НАН.....	70
2.1.9. Оценка у больных КЖ по опроснику «SF-36».....	71
2.1.10. Этап II (2-24 недели).....	74
2.1.11. Проведение больным СМАД.....	74
2.1.12. Оценка у больных ЭРСТ.....	76
2.1.13. Методика проведения аутотренинга.....	78
2.1.14. Методика прослушивания функциональной музыки.....	91
2.1.15. Порядок приема L-аргинина.....	92
2.1.16. Порядок ведения дневника пациента.....	92
2.1.17. Оценка безопасности длительного (24 недели) применения L-аргинина в составе антигипертензивной фармакотерапии.....	93
2.1.18. Оценка переносимости длительного (24 недели) применения L-аргинина в составе антигипертензивной фармакотерапии.....	93
2.2. Методы статистики.....	97

РАЗДЕЛ 3. ОЦЕНКА И АНАЛИЗ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ГБ II СТАДИИ, СОЧЕТАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПОВЫШЕНИЮ КОМПЛАЕНТНОСТИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ЭТАПА I ИССЛЕДОВАНИЯ).....	98
3.1. Характеристика контингента, принявшего участие в отборе на этап I исследования.....	98
3.2. Характеристика контингента, прошедшего скрининг.....	100
3.3 Оценка эффективности мероприятий по повышению комплаентности, полученные в ходе этапа I (0-2 недели).....	113
РАЗДЕЛ 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО (МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО) ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГБ II СТАДИИ, СОЧЕТАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ЭТАПА II ИССЛЕДОВАНИЯ).....	116
4.1. Характеристика больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, принявших участие в этапе II исследования (2-24 недели).....	116
4.2. Антигипертензивная эффективность медикаментозного и психотерапевтического лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования (2-24 недели).....	117
4.3. Эффективность психотерапевтического воздействия на депрессивные проявления у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования (2-24 недели).....	129
4.4. Динамика жизненного истощения по MQ у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования (2-24 недели).....	132
4.5. Динамика самочувствия, активности и настроения у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования (2-24 недели).....	134
4.6. Динамика нейротизма по EPI у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования (2-24 недели).....	138
4.7. Динамика комплаентности у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования (2-24 недели).....	140
4.8. Динамика ЭРСТ у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования (2-24 недели).....	144
4.9. Динамика качества жизни по «SF-36» у больных ГБ II стадии,	

сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования (2-24 недели).....	148
РАЗДЕЛ 5. БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ БОЛЬНЫМИ ГБ II СТАДИИ, СОЧЕТАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ, ДЛИТЕЛЬНОГО (22 НЕДЕЛИ) ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА В СОСТАВЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ.....	155
5.1. Безопасность длительного (22 недели) применения больными ГБ II, сочетанной с расстройством адаптации, L-аргинина в составе антигипертензивной фармакотерапии	155
5.2. Переносимость больными ГБ II, сочетанной с расстройством адаптации, длительного (22 недели) применения L-аргинина в составе антигипертензивной фармакотерапии.....	158
РАЗДЕЛ 6. МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГБ II СТАДИИ, СОЧЕТАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ.....	162
РАЗДЕЛ 7. ОЦЕНКА И АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ГБ II СТАДИИ, СОЧЕТАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ, В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ ЭТАПА III ИССЛЕДОВАНИЯ).....	182
7.1 Оценка гемодинамических показателей и приверженности лечению больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа III исследования (24-48 недели).....	183
7.2 Оценка психометрических показателей в ходе этапа III исследования (24-48 недели).....	186
7.3 Динамика показателей качества жизни больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа III исследования (24-48 недели).....	190
РАЗДЕЛ 8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	195
ВЫВОДЫ.....	205
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	209
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	210
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	212

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. Артериальная гипертензия (АГ) во многом определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. Осложнения АГ инфаркт миокарда (ИМ), мозговые инсульты (МИ) могут быть фатальными [10, 22, 23, 149, 318]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность АГ среди взрослого населения в развитых странах мира колеблется от 30 до 40%; в группе лиц старше 65 лет этот показатель достигает 50-65% [17, 47, 73, 162, 320]. В 2018 году в Донецкой Народной Республике (ДНР) распространенность АГ составила 44,7% [56].

В 90-95% случаев АГ определяется как первичная (эссенциальная, идиопатическая) или гипертоническая болезнь (ГБ). Патогенетическая лекарственная терапия остаётся основным методом лечения больных ГБ. Врачи отдают предпочтение антигипертензивным лекарственным средствам (АГЛС), моделирующим активность симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензиновой (РАС) систем, системы транспорта Ca^{2+} и т.д. При этом врачом практически не используется терапия, оказывающая воздействие на психическую сферу больного [9, 16, 19, 40, 55].

В условиях длительного воздействия стресса, обусловленного гражданским конфликтом на Донбассе, все больше наблюдается ассоциированная патология – ГБ, сочетанная с расстройством адаптации. Количество таких пациентов продолжает увеличиваться. Само пребывание в условиях постоянной психической травмы не может не влиять на психическое здоровье человека, что, бесспорно, будет определять течение и исход ГБ [15, 21, 43].

В настоящее время депрессия рассматривается как независимый фактор риска в патогенетической цепи ССЗ, а не как вторичная эмоциональная реакция на заболевание. Некоторые авторы акцентируют внимание на влиянии хронического психического стресса на формирование дисфункции

эндотелия (ДЭ) и процессы ремоделирования сосудов [66]. Как известно, ДЭ и, обусловленное ею уменьшение синтеза оксида азота (NO), является одним из главнейших патогенетических механизмов прогрессирования АГ [48, 113, 323]. В этой связи весьма ценным является использование в качестве АГЛС препаратов, восстанавливающих одну из важнейших функций эндотелия сосудов – образование NO, обеспечивающего релаксацию сосудов и снижение артериального давления (АД). Арсенал таких средств невелик. Он включает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и селективный β_1 -адреноблокатор (β_1 -АБ) – небиволол, препараты, имеющие ряд противопоказаний, из-за чего они не могут быть назначены всем больным ГБ безоговорочно [86, 98, 321].

В этой связи представляет интерес препарат L-аргинин, рекомендованный к использованию при ГБ, но в практической медицине назначаемый довольно редко. L-аргинин является субстратом NO-синтаз в синтезе NO и повышает, таким образом, его образование клетками эндотелия сосудов. Данных о длительном назначении L-аргинина в составе комбинированной антигипертензивной терапии при ГБ представлено немного [3, 4, 48, 83, 135].

К сожалению, эффективность лекарственной терапии у больных ГБ, получающих её, как правило, невысока. Чаще причина недостаточного гипотензивного эффекта состоит не в том, какие АГЛС принимает больной, а в том, в какой степени пациент следует рекомендациям врача, т.е. приверженности лечению – комплаентности (compliance) [70, 71, 75, 86]. Факторов, определяющих уровень приверженности лечению больных ГБ, много – осознание больным необходимости лечения, наличие лекарств в аптеке, стоимость назначенных врачом АГЛС, кратность приёма препаратов в течение суток и т.д. [1, 2, 319]. Данные о приверженности лечению больных ГБ с расстройством адаптации отсутствуют.

Практической психотерапией накоплен достаточный опыт применения аутотренинга и функциональной музыки у больных ГБ. Эти

психотерапевтические методы используются многие годы [1, 2, 322]. В тоже время нет данных об их использования у больных ГБ, которые длительное время находятся в условиях гражданского конфликта.

В этой связи комплексное (фармакотерапевтическое и психотерапевтическое) решение повышения эффективности лечения больных ГБ, сочетанной с расстройством адаптации, и, находящихся в условиях хронического психического стресса, является актуальной научной проблемой современной медицины.

Степень разработанности темы. Современные рекомендации по лекарственной терапии при ГБ ориентированы на комбинированное использование АГЛС первого ряда: ИАПФ, β -АБ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР), антагонистов кальция (АК) и диуретиков; при этом не исключается применение прочих ЛС, оказывающих антигипертензивное действие. Одним из показаний к применению L-аргинина является ГБ; препарат рекомендуют использовать на протяжении 2-х недель [1, 2]. Эта рекомендация, видимо, не очень согласуется с необходимостью пожизненного применения АГЛС при ГБ, а также важностью должной и постоянной функции эндотелия сосудов по обеспечению синтеза NO. Сведений о длительном приёме L-аргинина и предложений о режиме его дозирования в этом случае нет.

Согласно результатам проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ВОЗ-МОНИКА (WHO MONICA Project, 1999), конвенционными (классическими) факторами риска (ФР) объясняется только 50% случаев возникновения ССЗ, в том числе ГБ. Установлено, что неконвенционные (психосоциальные) ФР – личностная тревожность, депрессия, нарушение сна, враждебность, жизненное истощение – могут быть одной из причин отрицательной динамики состояния здоровья населения и вносить существенный вклад в заболеваемость и смертность от ССЗ [119]. Влияние неконвенционных ФР на состояние больных ГБ в условиях гражданского конфликта не изучено.

Нет данных о влиянии психотерапевтического (аутотренинга, функциональной музыки) воздействия на течение ГБ у пациентов, находящихся в условиях длительного воздействия психического стресса, обусловленного гражданским противостоянием. В этой связи является важным поиск дополнительных фармакотерапевтических и психотерапевтических мероприятий, направленных на повышение эффективности лечения больных ГБ, сочетанной с расстройством адаптации.

Цель исследования. На основании анализа психического статуса больных ГБ II стадии предложить оптимальные диагностические критерии выявления расстройства адаптации; оценить особенности течения сочетанной патологии и дать патогенетическое обоснование целесообразности включения в стандартную антигипертензивную фармакотерапию дополнительного психотерапевтического (аутотренинг + функциональная музыка) + фармакотерапевтического (L-аргинин) комплекса, направленного на повышение эффективности лечения данного контингента пациентов.

Задачи исследования.

1. Оценить эффективность проводимой антигипертензивной фармакотерапии, а также психический статус больных ГБ II стадии, проживающих на территории Донбасса, выявить у них расстройство адаптации и причины его возникновения.

2. Исследовать уровень приверженности лечению (комплаентности) больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, и оценить влияние мероприятий по повышению комплаентности на эффективность антигипертензивной фармакотерапии на разных этапах лечения.

3. Оценить функциональное состояние эндотелия сосудов больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, и выявить особенности суточного профиля АД.

4. Разработать программу комплексного (фармакотерапевтического + психотерапевтического) лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с

расстройством адаптации, в составе стандартной антигипертензивной терапии и оценить её эффективность.

5. Оценить динамику состояния функции эндотелия сосудов и суточного профиля АД больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в рамках участия в программе комплексного лечения.

6. Оценить динамику психического статуса больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в рамках участия в программе комплексного лечения.

7. Оценить безопасность и переносимость больными ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, длительного применения L-аргинина (22-е недели) в составе комплексного лечения.

8. На основании построения и анализа многофакторных математических моделей установить наиболее оптимальный вариант лечения, определить факторы, влияющие на эффективность терапии и количественно оценить степень их влияния на общие результаты лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

9. Оценить отдаленные результаты программы комплексного лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

Научная новизна исследования. Впервые получены данные о распространенности ассоциированной патологии – ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, у больных, проживающих на территории Донбасса.

Впервые разработан опросник, позволивший выявить основные причины возникновения расстройства адаптации у больных ГБ II стадии, которые находятся под влиянием длительного психического стресса в условиях гражданского конфликта на Донбассе.

Впервые дана оценка уровня комплаентности больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в зависимости от психического состояния пациентов.

Впервые предложен комплекс лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, включающий стандартную антигипертензивную терапию, психотерапевтическую коррекцию (аутотренинг и функциональная музыка), а также дополнительное фармакотерапевтическое воздействие (L-аргинин в дозе 0,75 в сутки, двухнедельными курсами).

Впервые дана оценка функционального состояния эндотелия сосудов и предложен режим дозирования L-аргинина с целью коррекции дисфункции эндотелия у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

Впервые дана оценка качества жизни больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, на фоне их комплексного лечения (стандартная антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка + L-аргинин).

Впервые показано, что отсутствие динамического контроля со стороны врача на протяжении 24 недель приводит к снижению комплаентности и эффективности лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов. Полученные результаты о распространенности расстройства адаптации у больных ГБ II стадии, находящихся в условиях гражданского конфликта на Донбассе (хронического психического стресса), позволяет рекомендовать прицельное выявление данного заболевания у лиц, страдающих ГБ, работа которых сопряжена с большими психическими нагрузками (военнослужащие, работники МЧС, шахтеры и т.д.).

Для выявления расстройства адаптации, можно использовать экспресс-методики оценки психического состояния: уровень депрессии по шкале Бека (ШБ), жизненное истощение по Maastricht Questionnaire (MQ), а также уровень нейротизма по личностному опроснику Айзенка (Eysenck Personality Inventory – EPI).

Полученные результаты влияния аутотренинга и функциональной музыки на уровень ситуационной депрессии, нейротизма и жизненного истощения у больных ГБ II стадии позволяют рекомендовать эти психотерапевтические методики для лиц, страдающих ГБ, работа которых сопряжена с большими психическими нагрузками.

Полученные результаты влияния на функцию эндотелия сосудов L-аргинина в дозе 750 мг 1 раз в сутки (в течение двух недель с двухнедельными перерывами) в составе стандартной антигипертензивной фармакотерапии у больных ГБ II стадии позволяет рекомендовать его для использования у всех больных ГБ (при отсутствии противопоказаний и индивидуальной непереносимости).

Методы исследования: клинические, экспериментально-психологические, медико-социологические, инструментальные, математический, статистические.

Положения, выносимые на защиту.

1. Сочетание ГБ II стадии и расстройства адаптации у больных, проживающих на территории Донбасса, является следствием воздействия причин социального, военного и психического характера.

2. Использование только мер повышения комплаентности у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, не обеспечивает должного повышения эффективности антигипертензивной терапии.

3. Включение в стандартную антигипертензивную фармакотерапию психотерапевтических методов (аутотренинга и функциональной музыки) улучшает психическое состояние больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, за счет снижения уровней депрессии, жизненного истощения и нейротизма, а также повышения показателей самочувствия, активности, настроения и качества жизни.

4. Улучшение психического состояния больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, на фоне стандартной

антигипертензивной терапии улучшает показатели эффективности лечения, но не обеспечивает устранение дисфункции эндотелия сосудов у данной категории больных.

5. Включение L-аргинина в дозе 750 мг 1 раз в сутки (в течение двух недель с двухнедельными перерывами) в комплекс стандартная антигипертензивная фармакотерапия + психотерапевтические методы (аутотренинг + функциональная музыка) обеспечивает восстановление вазодилатирующей функции эндотелия у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

6. Отсутствие динамического контроля лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, со стороны врача на протяжении 24 недель способствует снижению приверженности лечению, его эффективности, а также психического здоровья пациентов. Это диктует необходимость динамического контроля данной категории больных со стороны врача на протяжении длительного периода времени.

Степень достоверности и апробация результатов.

Материалы диссертации были представлены на Международной научно – практической конференции «Здоровые люди – высшее благо общества» (Луганск, 2017); Научно – практической конференции «Актуальные вопросы терапии: кардиология, ревматология» (Донецк, 2018); «Стресс военного времени как фактор психологических и соматических нарушений, влияющих на репродуктивное здоровье населения Донбасса» (Донецк, 2019); Научно – практической конференция «Инновационные перспективы медицины Донбасса» (Донецк, 2019); II Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: «Noli Nocere!»: сборник тезисов (Казань, 2019); Конференция октябрь 2019, Донецк (вписать)

Внедрение в практику результатов исследования.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику отделений кардиологии и терапии для пострадавших на ЧАЭС Донецкого клинического

территориального медицинского объединения (ДоКТМО), кардиологического отделения КУ «Центральная городская клиническая больница № 1» (г. Донецк), терапевтической клиники Института неотложной и восстановительной хирургии им.В.К.Гусака (г. Донецк), а также в педагогический процесс на кафедрах фармакологии и клинической фармакологии имени профессора И.В. Комиссарова, психиатрии ФИПО, общей практики, семейной медицины ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького».

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 21 печатная работа, из которых 1 монография, 14 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией ДНР для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук; 1 статья в Европейском журнале. 10 статей опубликованы самостоятельно.

РАЗДЕЛ 1

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХИЧЕСКИЙ СТРЕСС (Обзор литературы)

1.1 Гипертоническая болезнь, ее клиническое и социальное значение.

Гипертоническая болезнь как психосоматическая проблема

Статистические данные последних десятилетий демонстрируют чрезвычайную распространенность АГ, которая достигает 40% среди взрослого населения экономически развитых стран мира; в ДНР этот показатель достигает 44,8% [9, 17, 23, 39, 46, 55, 102, 161, 163, 193, 209, 229]. Распространенность болезни резко увеличивается с возрастом и достигает 50-65 % у людей старше 65 лет [20, 23, 46, 55, 72, 102, 109, 175, 196, 197, 230, 329, 341].

Важно отметить, что предыдущие 20-25 лет в научных трудах, посвященных АГ, отмечается четкая тенденция роста этой патологии во взрослой популяции от 15-20% до 35-40%. Такая тенденция подтверждает представление о том, что ГБ – это болезнь цивилизации, ее негативных сторон, в частности, информационного бума, возросшего темпа жизни, гипокинезии и пр. [17, 19, 23, 81, 109, 138, 165, 172, 210, 271, 277, 283].

ГБ – диагноз, который наиболее часто (в 90-95% случаев) выставляется врачом больному при выявлении синдрома АГ. В этом случае явная органическая причина АГ отсутствует; АГ является первичной (эссенциальной, идиопатической); ведущее значение имеют факторы риска (ФР). Очевидно, что в такой ситуации обеспечить этиотропное лечение не представляется возможно [22, 25, 32, 169, 192, 231, 281, 356].

Известно, что уровень АД определяется соотношением минутного объема крови (МОК) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), патогенез ГБ формируется вследствие изменения этих двух

показателей, которые могут быть следующими [23, 48, 112, 127, 194, 226, 232]:

- повышение ОПСС, обусловленное либо спазмом, либо атеросклеротическим поражением периферических сосудов;
- увеличение МОК вследствие интенсификации работы сердца или возрастания внутрисосудистого объема циркулирующей крови (ОЦК) из-за задержки Na^+ ;
- сочетание увеличенного МОК и повышенного ОПСС.

В нормальных условиях увеличение МОК сопровождается снижением ОПСС (барорецепторный механизм), в результате чего длительного повышения АД не происходит. При ГБ эта согласованность нарушена вследствие расстройства регуляции АД и поэтому гиперреактивность нервных центров, регулирующих уровень АД, ведет к усилению прессорных влияний. Прессорные влияния в сосудистом русле могут развиваться вследствие повышения: активности симпатoadреналовой (САС), ренин-ангиотензиновой (РАС), выделения вазопрессина и т.д. Заболевание закрепляется с момента истощения депрессорных механизмов, что проявляется стойким хроническим повышением диастолического (ДАД) и/или систолического (САД) АД [23, 65, 99, 116, 185, 195, 334]. АГЛС, снижая различными фармакологическими путями ОПСС и МОК, могут обеспечивать адекватный контроль уровня АД. Современные АГЛС являются преимущественно средствами не симптоматическими, а патогенетическими, оказывая многогранное влияние на различные звенья патогенеза АГ, обеспечивая фармакологический контроль активности САС и РАС; регулируют ОЦК за счет выведения из организма Na^+ и воды [23, 85, 97, 118, 184, 190, 227, 247, 284, 303].

Эксперты ВОЗ выделяют ряд классических (конвенционных) ФР при АГ: возраст, пол, малоподвижный образ жизни, потребление с пищей поваренной соли, злоупотребление алкоголем, гипокальциевая диета, курение, сахарный диабет, ожирение, повышенный уровень

атерогенных липопротеидов (ЛП) и триглицеридов (ТГ), наследственность и др. [38, 42, 48, 130, 162, 171, 228, 259, 337, 363].

Начиная с первой половины XX века, учёные Г. Ф. Ланг, А.Л.Мясников, Е.М.Тареев в России, а позднее знаменитый физиолог Г. Селье в Канаде, установили, что важным компонентом патогенетических механизмов, приводящих к развитию АГ и влияющих на прогноз, являются условия труда, быта, социальные факторы и психический (психологический) стресс. Эти ФР называют неконвенционными. В то же время существует предположение о том, что степень влияния стрессового воздействия зависит от личностных особенностей и предрасположенности к развитию АГ [15, 16, 22, 48, 160, 285].

В настоящее время, как и прежде, многие авторы связывают повышение уровня АД, с неконвенционными ФР, вызывающими нарушения корковой и подкорковой регуляции механизмов контроля АД. Во многом именно психическая деятельность определяет функции сердца и сосудов. Смена активности и покоя, сна и бодрствования, положительных и отрицательных эмоций напрямую связаны с различными состояниями сердечно-сосудистой системы (ССС) [16, 21, 28, 30, 159, 264, 330, 335].

Функционирование СССР также связано с психологическими свойствами личности человека, эта связь отражена во многих идиомах и поговорках: «сердце стучит от страха», «сердце бьется от любви», «разбитое сердце» и т.д. Сердце может болеть из-за переживаний о близких. Повышенная тревожность, постоянное чувство страха и опасности, хронический стресс, связанный с переживаниями, депрессивные состояния оказывают влияние на уровень АД и могут привести к развитию ГБ [28, 30, 49, 266, 339].

При этом изменения работы сердца могут проявляться как при положительных (эустресс), так и при отрицательных (дистресс) эмоциях, но патологические нарушения в СССР связаны, прежде всего, с гневом, страхом, яростью и тоской – со спектром отрицательных эмоций. Именно негативные

переживания могут привести к тому, что, например, при страхе одиночества, или опасности нападения человек может почувствовать, будто у него «сердце стучит в голове» [49, 56, 144]. Это является следствием активации САС и выброса адреналина, что приводит к сужению сосудов и резкому повышению уровня АД [48, 60, 86, 212, 269, 333, 340].

Психосоматическая природа АГ довольно хорошо изучена современной наукой. Многие исследователи отмечают, что важно оказывать психологическую помощь пациентам с повышенным уровнем АД. Помимо назначения антигипертензивного медикаментозного лечения необходимо выяснить, какие личностные проблемы существуют у пациента, что его беспокоит и что мешает нормальному функционированию ССС. Среди наиболее характерных неконвенционных ФР, способствующих развитию АГ, выявлены следующие [48, 72, 79, 86, 113, 129, 206, 213, 221, 265, 282, 286, 331]:

- повышенная степень тревожности;
- хронические депрессивные состояния;
- высокая эмоциональная возбудимость;
- неумение расслабиться после психологического напряжения;
- преобладающий пессимизм;
- переживание своего зависимого положения;
- неадекватная оценка собственных сил и стремление, во что бы то ни стало, достичь большего;
- завышенная требовательность к себе и к другим;
- зажатость или неадекватная скромность и стеснительность;
- агрессивность;
- раздражительность;
- вспыльчивость.
- чрезмерное, выматывающее усердие в работе (трудоголизм).

В цепи развития АГ, если только она не вызвана заболеваниями внутренних органов, одним из основных звеньев обычно является эмоциональное переживание. Эта взаимосвязь между психическим состоянием человека и работой ССС позволяет рассматривать ГБ как психосоматическое заболевание [48, 79, 84, 130, 131, 133, 205, 224, 287, 300, 302, 336]. Когда мы рассматриваем ГБ, как психосоматическое заболевание, то можем описать в общем виде основные психологические особенности людей, которые подвержены этой болезни: преобладание личностной и реактивной тревожности, депрессивность, ипохондричность, фиксация на своих болезненных ощущениях, связанных со страхом смерти, потерей чувства «Я», что, несомненно, отражается на течении и прогнозе заболевания. Для больных ГБ характерен повышенный уровень ситуативной тревожности, пониженный уровень стрессоустойчивости, предпочтение стратегии избегания конфликта, низкая выраженность коммуникативных способностей и достаточно высокий личностный уровень агрессии. У больных ГБ выявляется концентрация внимания на своем заболевании, появление некоторых эгоцентрических черт характера, ипохондрические, неврастенические и обсессивно-фобические реакции [113, 130, 139, 180, 207, 302].

Важно отметить, что в настоящее время депрессия рассматривается не как вторичная эмоциональная реакция на заболевание, а как независимый фактор риска в патогенетической цепи ССЗ [3, 48, 65, 135, 140, 143, 179, 301]. Некоторые авторы акцентируют внимание на хроническом психическом стрессе как факторе формирования дисфункции эндотелия (ДЭ) и процессов ремоделирования сосудов [4, 65, 83, 141, 180, 189, 225, 332]. В отдельных работах показано, что развитие депрессии коррелирует с чрезмерной активностью синтазы оксида азота, которая также приводит к ДЭ. Как известно, ДЭ является одним из важнейших патогенетических механизмов прогрессирования АГ [3, 4, 48, 142, 178].

К сожалению, работ демонстрирующих взаимосвязь между уровнями АД, депрессии, личностной тревожности, жизненным истощением, ДЭ практически нет. Тем более, с таких позиций не изучалось состояние больных ГБ, находящихся длительное время в условиях хронического психического стресса.

1.2. Расстройство адаптации как реакция на хронический психический стресс. Методы психотерапевтического лечения

Некоторые психоаналитики считают один и тот же стресс способным вызывать целый ряд разных реакций у нормальных людей [1, 12, 24]. На протяжении своей жизни Фрейд проявлял интерес к вопросу о том, почему стрессы обыденной жизни у одних людей вызывают заболевание и не вызывают у других, почему заболевание принимает ту или иную форму и почему определенные явления предрасполагают, а другие не предрасполагают к развитию психопатологии. Он придавал существенное значение конституциональным факторам и считал, что взаимодействие этих факторов с житейскими переживаниями вызывает фиксацию [27, 122, 154, 222, 236].

Психоаналитические исследования отмечают важную роль, которую играют мать и лица, воспитывающие больного, в выработке его способности реагировать на стресс. Особое значение имеет концепция Winnicott о достаточно хорошей матери, которая прислушивается к нуждам ребенка и оказывает ему поддержку, и в этом случае он, вырастая, становится способен бороться с фрустрацией, когда сталкивается с ней в жизни [67, 76, 124].

Если человеку трудно справиться со стрессом, и состояние данного индивида соответствует критериям, изложенным в пятом издании «Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам» (DSM-5), у него/нее может быть установлено наличие расстройства адаптации. Расстройство адаптации часто трудно диагностировать, потому что его симптомы присущи и другой психической

патологии; таким образом, клиницисты обращаются к DSM-5 в поиске необходимых для диагностического процесса критериев. Разработанное и опубликованное Американской психиатрической ассоциацией в 2013 г. DSM-5 является широко признанным источником, относящимся к психическим заболеваниям [18, 41, 76, 98, 126, 157, 237].

DSM-5 определяет расстройство адаптации (диагностический критерий А) как «возникновение эмоциональных или поведенческих симптомов в ответ на идентифицируемый(ые) стресс(ы) в течение 3 месяцев после появления стрессора(ов)» [238, 272]. Таким образом, по определению, расстройство адаптации наступает после стресса, однако симптомы необязательно начинаются немедленно, и точно так же они не сразу исчезают, когда прекращается стресс. При постоянно действующем стрессе расстройство может продолжаться всю жизнь. Оно может также наступать в любом возрасте. Его проявления очень многообразны, причем наиболее частыми у взрослых являются депрессивные, тревожные и смешанные симптомы. Соматические симптомы наиболее часто наблюдаются у детей и пожилых лиц, но могут быть и у лиц любого возраста. Иногда больные проявляют насилие и безрассудство, пьют, совершают правонарушения или изолируются от общества. Ниже приводятся клинические характеристики расстройства адаптации [48, 158, 182, 238, 268, 272].

Помимо воздействия одного или нескольких стрессоров, должны присутствовать другие критерии DSM-5 для расстройства адаптации. Имеют место один или оба из следующих условий (критерий В):

1. Выраженный дистресс, который не пропорционален ожидаемым реакциям на стрессор.
2. Значимое нарушение функционирования в социальной, профессиональной либо других сферах.

Должны также присутствовать следующие критерии [114, 164, 173, 274]:

С. Связанные со стрессом нарушения не соответствуют критериям другого психического расстройства и не являются лишь обострением предшествующего психического расстройства.

Д. Данные симптомы не являются проявлением обычной скорби.

Е. Как только стрессор или его последствия устраняются, симптомы должны исчезнуть в течение шести месяцев.

В DSM-5 определены шесть подтипов расстройства адаптации. Все они соответствуют вышеуказанным критериям; в частности, они precipitiруются отчетливым стрессором, вызывают неприятные симптомы и ограничены во времени [121, 267].

Критерии DSM-5 для каждого типа расстройства адаптации относятся к его специфическим симптомам. В данном руководстве типы расстройства адаптации классифицируются и диагностируются следующим образом [48, 273]:

- Расстройство адаптации с депрессивным настроением: преобладают сниженное настроение, слезливость либо чувство безысходности.
- Расстройство адаптации с тревогой: преобладают нервозность, беспокойство, пугливость либо тревога разлучения.
- Расстройство адаптации с сочетанием тревоги и депрессивного настроения: преобладает комбинация депрессии и тревоги.
- Расстройство адаптации с нарушением поведения: преобладают нарушения поведения.
- Расстройство адаптации со смешанным нарушением эмоций и поведения: преобладают как эмоциональные симптомы (например, депрессия, тревога), так и нарушения поведения.
- Расстройство адаптации неуточнённое: для дезадаптивных реакций, которые не полностью соответствуют критериям для любой из указанных категорий.

При диагностике расстройства адаптации клиницисты изучают специфические критерии DSM-5 для расстройства адаптации и соотносят

симптомы индивидуума с подтипами данного расстройства [48, 275]. Указание имеющегося типа расстройства адаптации, помогает больному получить правильное лечение.

Тревога и страх – обычные человеческие реакции на стрессоры [27, 153]. Иногда люди испытывают ангедонию: они теряют чувство удовольствия и наслаждения. Сниженное настроение – еще одна реакция на стрессор. Временами люди проявляют раздражительность, гнев или агрессию [35, 276]. Всё это – нормальные человеческие реакции на стрессоры; однако, когда они соответствуют критериям DSM для расстройства адаптации, ставится соответствующий диагноз и может начинаться осуществление адекватного плана лечения [27, 52, 152].

Расстройства адаптации встречаются достаточно часто, хотя их распространенность широко варьирует в зависимости от изучаемой популяции и используемых методов исследования. Доля находящихся на амбулаторном лечении у психиатров лиц с наличием основного диагноза расстройства адаптации составляет приблизительно 5-20%. В консультативных стационарных психиатрических учреждениях это зачастую наиболее распространенный диагноз – до 50 % случаев [76, 86, 150].

Согласно приведенному выше определению, нарушения в структуре расстройств адаптации возникают в течение 3 месяцев после воздействия стрессора и длятся не более 6 месяцев после того, как стрессор либо вызванные им последствия исчезнут. Если стрессором является внезапное краткосрочное событие (например, увольнение с работы), расстройство, как правило, возникает сразу же (например, в течение нескольких дней), и его длительность относительно невелика (например, не более нескольких месяцев). Если же стрессор либо вызванные им последствия стойки, расстройство адаптации также может стойко сохраняться и приобрести стойкую форму [2, 11, 18, 29, 145].

Личностная организация и культурные или общественные нормы и ценности вносят свой вклад в неадекватную реакцию на стресс. Ее тяжесть

является комплексной функцией степени, количества, продолжительности, обратимости, окружающей среды и личностных отношений. Так, факторы риска возникновения расстройства адаптации связаны с окружением: лица, находящиеся в неблагоприятных жизненных обстоятельствах, подвергаются сильному воздействию стрессоров и повышенному риску возникновения данной патологии; контекст культурального окружения индивида должен приниматься во внимание при клинической оценке того, является ли его реакция на стрессор неадаптивной или, может ли вызванный дистресс рассматриваться как чрезмерный по сравнению с возможно ожидаемым. Таким образом, сущность, значение и восприятие стрессоров, а также характер реакции на стрессоры могут различаться в зависимости от культуры [42, 92, 107].

Субъективный дистресс либо нарушенное функционирование, связанные с расстройствами адаптации, зачастую манифестируют в виде снижения эффективности на работе или в школе и временных изменений в социальных отношениях. Расстройство адаптации может осложнять течение болезни у лиц с общемедицинской патологией (например, снижение комплайенса в отношении соблюдения назначенного врачом режима; удлинение срока пребывания в стационаре) [5, 31, 41, 70, 106].

Наличие эмоциональных или поведенческих симптомов, возникших в ответ на идентифицируемый стрессор, является, как указано выше, основной чертой расстройств адаптации (критерий А). Стрессором, при этом, может быть единичное событие (например, прекращение романтических отношений), либо стрессоры являются множественными (например, значимые проблемы, связанные с бизнесом и семейными отношениями). Стрессоры могут быть повторяющимися (например, связанными с сезонными кризисами в бизнесе, неудовлетворенностью сексуальными отношениями) либо постоянными (например, персистирующее заболевание с болевым синдромом и нарастающей инвалидизацией, проживание в криминальном окружении) [81, 95, 75, 104, 151]. Стрессоры могут воздействовать только на

индивидуума, а также на всю семью или более многочисленную группу либо сообщество (например, стихийные бедствия). Некоторые стрессоры могут сопутствовать особым событиям в жизни (например, начало учебы в школе, уход из родительского дома, возвращение в родительский дом, свадьба, приобретение статуса родителя, неспособность достичь профессиональных целей, уход на пенсию) [1, 18, 27, 137, 146].

Расстройства адаптации могут диагностироваться после смерти любимого человека, если интенсивность, качество либо стойкость реакций горя выходят за рамки того, что может быть ожидаемо в норме, с учетом культуральных, религиозных или возрастных норм (потеря родителя, например, совершенно по-разному переносится в возрасте 10 и 40 лет). Данную патологию следует дифференцировать от состояний, не относящихся к психическому расстройству [24, 41, 68, 156]. В DSM-5 специфичный набор связанных с тяжелой утратой симптомов определяется как стойкое комплексное расстройство, вызванное тяжёлой утратой. Ранее в DSM указывалось, что оно сопряжено с событиями, не связанными с психическим расстройством, не вызывающими нарушений в общественной и профессиональной деятельности или каких-либо симптомов или проявлений, выходящих за рамки нормальных критериев реакции на стресс. Хотя и неосложненная утрата близкого человека также включает временное нарушение социальной и профессиональной деятельности, наблюдающиеся нарушения остаются в рамках нормальной реакции на потерю любимого человека и, таким образом, не рассматриваются как расстройство адаптации. Вследствие отсутствия абсолютных критериев для облегчения дифференциального диагноза между расстройством адаптации и состоянием, не связанным с психическим заболеванием, желательно обследовать больного в условиях стационара [11, 48, 70, 76, 298].

Расстройства адаптации связаны с повышенным риском суицидальных попыток и завершённого суицида.

Расстройство адаптации может имитировать другие расстройства, такие как депрессия, тревожные расстройства, посттравматическое расстройство, злоупотребление психоактивными веществами, расстройства личности. Во всех случаях эти диагнозы должны быть названы как основные, если они отвечают соответствующим критериям, даже при наличии стресса или ряда стрессов, которые могли служить провоцирующим моментом [48, 64, 81, 86, 299]. Однако у некоторых больных отмечаются заболевания, отвечающие критериям обоих расстройств, расстройства личности и расстройства адаптации.

Когда клиницисты используют критерии расстройства адаптации DSM-5, они могут провести дифференциальную диагностику. При этом, одним из основных критериев расстройства адаптации DSM является то, что его симптомы должны возникать в ответ на стрессор и появляться первыми, до возможности постановки диагноза тревожного расстройства, депрессии или другого расстройства психического здоровья [27, 34, 37, 48, 64, 296, 304, 326].

При посттравматическом стрессовом расстройстве симптомы, развивающиеся после психологически травмирующего события или событий, выходят за рамки нормальных человеческих переживаний. Это означает, что подобные симптомы можно ожидать после данных стрессов у большинства людей [113, 326, 362]. Стресс может быть перенесен индивидуально (изнасилование или нападение) или среди людей (например, на поле сражения). Целый ряд стихийных бедствий, таких как наводнение, авиационные катастрофы, бомбардировка и лагеря смерти, также расцениваются как сильные стрессы. Стресс всегда содержит психологический компонент, а часто и сопутствующий соматический компонент, который оказывает непосредственное повреждающее воздействие на нервную систему [114, 181, 327, 361]. Считается, что это расстройство более тяжело и длительно, если стресс обусловлен поступками человека (например, изнасилованием), чем внешними причинами (например,

наводнением). В то же время, расстройство адаптации может быть вызвано стрессорами любой степени тяжести, даже если они кажутся относительно слабыми. Кроме того, симптомы расстройства адаптации не достигают такого же уровня, как симптомы посттравматического стрессового расстройства или острого стрессового расстройства [24, 43, 188, 208, 360].

Прогноз при расстройствах адаптации, как указано выше, в целом благоприятен при соответствующем лечении. Большинство больных возвращаются к прежнему образу жизни в течение 3 месяцев [24, 34, 48, 328, 343]. Подросткам для выздоровления требуется больше времени, чем взрослым. Некоторым, особенно подросткам, диагноз «расстройство адаптации» может в дальнейшем быть заменен на диагноз «расстройство настроения» или «расстройство, связанное со злоупотреблением психоактивными веществами» [48, 51, 342].

Психотерапия является методом предпочтительной терапии для лечения расстройств адаптации [13, 33, 47, 87, 295, 354]. Особенно полезной может оказаться групповая терапия для больных, перенесших одинаковый стресс – например, группа вышедших на пенсию лиц или группа больных, находящихся «на искусственной почке». В результате индивидуальной психотерапии больной начинает понимать роль, которую сыграл стресс в его заболевании, и изживает старые травмы. Иногда после успешной психотерапии больные, перенесшие расстройство адаптации, становятся более сильными, чем до заболевания, хотя в этот период у них не было какой-либо патологии [33, 44, 73, 344, 353, 359].

Психиатрическое лечение расстройства адаптации должно проводиться разумно, чтобы избежать вторичной выгоды. Болезненное состояние может быть вознаграждено для лица, ранее не сталкивавшегося с этой проблемой, тем, что оно снимает с него ответственность. Таким образом, внимание врача, сочувствие и понимание, которые необходимы для успеха, могут стать подкреплением в процессе развития вторичной выгоды. Надо учитывать все

эти факторы при проведении психотерапии. Когда симптомы вторичной выгоды уже развились, лечение становится более трудным [48, 88, 100, 292].

Иногда при лечении тревоги, часто возникающей у лиц, страдающих расстройством адаптации, хороший эффект оказывают противотревожные агенты; менее часто – трициклические антидепрессанты, которые оказываются эффективными при депрессии [48, 191, 203, 249, 252, 280, 352, 354]. Действительно, когда врач планирует курс антидепрессивной терапии, он должен пересмотреть диагноз и продумать особенности депрессивного расстройства. Лишь единичные или же вообще никакие заболевания не могут быть излечимы только лекарствами. Больные, у которых расстройства адаптации включают нарушения поведения, иногда совершают правонарушения, конфликтуют с начальством на работе или в школе. Не рекомендуется, чтобы врачи старались спасти таких больных от ответственности за свои действия. Слишком часто такая доброта только подкрепляет социально неприемлемые способы редукации напряжения и препятствует выработке критики и последующему улучшению эмоционального состояния [48, 177, 260, 291, 294, 345, 355].

Поскольку при расстройствах адаптации может быть четко прослежен стресс, часто предполагают, что психотерапия не показана, и что расстройство окончится самостоятельно. Но эта точка зрения не учитывает, что многие лица, испытавшие такой же стресс, не обнаруживают болезненных симптомов, и что это – патологическая реакция. Психотерапия может помочь субъекту лучше приспособиться к перенесению стресса, если он необратим или ограничено время, и может служить превентивной мерой в случае, если стресс повторяется [21, 48, 58, 59, 62, 261, 324, 358].

Среди основных направлений профилактики психосоматических расстройств особое место занимает медико-биологический подход. Его сущность состоит в предупреждении возможных отклонений от норм целенаправленными мерами лечебно-профилактического характера по отношению к лицам, страдающим различными психосоматическими

расстройствами, т.е. патологией на психобиологическом уровне [63, 77, 103, 105, 346]. При этом следует иметь в виду, что подобный метод не исключает, а лишь дополняет предыдущие подходы, поскольку в данном случае речь идет о профилактике не биологических отклонений, а социальных, хотя зачастую и связанных с психическим состоянием человека [8, 16, 53, 240, 290].

К наиболее широко распространенным при лечении больных гипертонической болезнью немедикаментозным методам психокоррекции следует отнести психорелаксационную терапию, в основе которой лежит использование различных психологических приемов для достижения состояния нервно-мышечного расслабления (релаксации) [14, 214, 248]. Среди методов психорелаксационной терапии наиболее известными являются: прогрессивная мышечная релаксация, аутогенная тренировка, дыхательно-релаксационный тренинг, методика биологической обратной связи [13, 214, 251].

К сожалению, в настоящее время не так часто в лечении соматических и психосоматических заболеваний используется функциональная музыка [33, 50, 73, 89, 96, 166, 168, 215-217, 239, 288, 349]. Важно отметить, что это вид эстеторегуляции, при котором музыка служит целям коррекции функциональных нарушений, а также формирования и поддержания благоприятного эмоционального состояния, настроения. Музыка, как и слово, может изменить тонус мышц, повысить настроение, улучшить работоспособность, успокоить или, наоборот, вызвать нервное возбуждение, пробудить грусть, тоску, печаль [61, 174, 201, 202, 245, 278, 279, 307, 313]. Данный метод используется в лечебных целях. В.Е. Рожнов рассматривает музыкотерапию как психотерапевтический метод, являющийся в своей основе бессловесным внушением определенного настроения, поднимающего больного над своими переживаниями, помогающего преодолевать болезненные расстройства [66, 80, 155, 167, 218-220, 223, 250, 293, 309].

1.3. Эндотелий сосудов, его функция и дисфункция. Значение хронического стресса в развитии дисфункции эндотелия

Последние годы внимание исследователей привлекает изучение роли сосудистого эндотелия в генезе ССЗ. Первоначально ДЭ рассматривали как один из важнейших ФР острого коронарного синдрома и атеросклероза, ну а позже и АГ [25, 28, 30, 54, 108, 235]. К настоящему времени стало известно, что формирование АГ сопряжено не только с утратой адекватного контроля тонуса сосудов, но и ассоциируется с нарушением релаксационных свойств эндотелия [25, 54, 65].

Согласно современным представлениям, эндотелий представляет собой монослой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов, который является аутокринным, паракринным и эндокринным органом с многочисленными регуляторными функциями. Эндотелий участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтеза факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции [30, 65, 111]. Оксид азота (NO) является важнейшим из биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием. Открытие ключевой роли NO в генезе ССЗ было удостоено Нобелевской премии в 1998г. Сегодня это самая изучаемая из вовлеченных в патогенез АГ и других ССЗ молекул. Первоначально считалось, что влияние эндотелия на вазодилатацию вызвано воздействием эндотелийрелаксирующего фактора, позднее идентифицированного как NO [48]. Впоследствии было установлено, что в нормальных физиологических условиях NO является не только мощным вазодилататором. Он тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов, защищая, таким образом, сосудистую стенку от патологической перестройки с последующим развитием атеросклероза и атеротромбоза [57, 65, 102, 123].

NO образуется из аминокислоты L-аргинина под действием фермента NO-синтазы (NOS) [3, 4, 83, 135]. Непосредственно в эндотелии NO образуется из эндотелиальной NO-синтазы – eNOS. При различных ССЗ способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы, в том числе и NO, снижается. Снижение синтеза NO связано с различными причинами [4, 48, 83]:

- нарушением экспрессии и транскрипции NO-синтазы,
- ускоренным метаболизмом NO,
- снижением доступности запасов L-аргинина (предшественника NO),
- комбинацией этих факторов.

Одновременно увеличивается образование сосудосуживающих факторов и формируется ДЭ. При дефиците NO происходит не только ослабление вазодилатации, но и запускаются процессы ремоделирования сосудистой стенки, адгезии и агрегации тромбоцитов и моноцитов, т. е. инициируются процессы атеросклероза и атеротромбоза. Таким образом, дефицит NO становится проатерогенным фактором. К дефициту NO могут привести известные факторы риска атеросклероза: АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение [117, 178]. Согласно теории Dzau и Gibbons, все перечисленные факторы ведут к повреждению эндотелия сосудов, к хроническому дефициту NO и, как следствие, запуску целого каскада процессов, ведущих к атеросклерозу, атеротромбозу и возникающим на их основе осложнениям. ДЭ рассматривается в качестве универсального механизма реализации атерогенного влияния различных факторов риска атеросклероза [141, 179].

Дисфункция эндотелия при АГ носит генерализованный характер. Показано, что у больных АГ существенно снижена продукция NO. Однако уменьшение высвобождения NO не единственный путь, с помощью которого дисфункция эндотелия участвует в формировании этой патологии. ДЭ при АГ может развиваться и вследствие повышенной деградации NO при

нормальной его выработке в эндотелиоцитах [3, 48], а также в связи с первичным дефектом L-аргининового пути синтеза NO [4, 83].

Нарушенная NO-зависимая вазодилатация и парадоксальная вазоконстрикция сосудов приобретает особое клиническое значение в условиях психического и физического стрессов. Доказано, что при стрессе развитию клинических проявлений способствует дисфункция эндотелия, которая рассматривается как связующий процесс между стрессом, стресс-индуцированными состояниями и атеросклеротическим процессом [40, 83, 135, 162]. В проведённых ранее исследованиях было показано, что для больных АГ характерно нарушение эндотелиальной функции с высокой частотой вазоконстрикторных реакций на окклюзию плечевой артерии [48, 162].

Существует множество подтверждений того, что дисфункция эндотелия играет важную роль в развитии осложнений АГ. Она может способствовать развитию атеросклероза путем повышения агрегационных способностей моноцитов и тромбоцитов, модуляции гиперкоагуляции и нарушения окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [3, 4, 162]. Установлено, что ДЭ коронарных сосудов являлась предиктором прогрессирования заболевания и развития осложнений у пациентов, страдающих ИБС. При этом прогностическая значимость ДЭ коронарных сосудов не зависела от традиционных факторов риска, в том числе АГ [48]. I.O. Haefliger и соавт. представили доказательства участия дисфункции эндотелия в реализации офтальмологических сосудистых осложнений при АГ [235, 297]. Обнаружена положительная корреляция между дисфункцией эндотелия и частотой выявления микроальбуминурии у больных АГ [287]. Таким образом, дисфункция эндотелия является фактором, ухудшающим прогноз иотягчающим течение АГ.

Возникает закономерный вопрос: если существует взаимосвязь между АГ и ДЭ, то означает ли это, что коррекция АГ автоматически приведет к улучшению функции эндотелия? Ряд авторов считает, что

антигипертензивные препараты должны не только адекватно снижать АД, но и корректировать ДЭ [23, 48]. Тем более что, как правило, врачи в реальной клинической практике поздно начинают контролировать АД, когда она уже в течение длительного времени влияет на организм, когда механизм ДЭ уже запущен. Поэтому требуется коррекция не только гипертензии, но и ДЭ. Фактически это означает, что снижение АД без коррекции ДЭ не может считаться успешно решенной клинической задачей. Таким образом, коррекция ДЭ приобретает клиническое значение. Если препараты обладают не только антигипертензивным эффектом, но и корректируют ДЭ, восстанавливая образование NO, то, по логике вещей, они должны более эффективно предупреждать сердечно-сосудистые осложнения, чем средства, не обладающие такими свойствами [3, 4, 48].

Как уже было отмечено, NO образуется в результате окисления гуанидиновой группы аминокислоты L-аргинина с одновременным синтезом другой аминокислоты цитруллина под влиянием фермента NO-синтазы (NO-synthase – NOS). Фермент был назван синтазой, а не синтетазой, поскольку для его работы не требуется энергия АТФ. Синтезировать и выделять NO способны большинство клеток организма человека и животных, однако наиболее изучены три клеточные популяции: эндотелий кровеносных сосудов, клетки нервной ткани (нейроны) и макрофаги – клетки соединительной ткани, обладающие высокой фагоцитарной активностью. В связи с этим, традиционно выделяют три основные изоформы NOS: нейрональную, макрофагальную и эндотелиальную (обозначаются соответственно как NO-синтаза I, II и III). Нейрональная (nNOS) и эндотелиальная (eNOS) изоформы фермента постоянно присутствуют в клетках и называются конститутивными, а вторая изоформа (макрофагальная) является индуцибельной (iNOS) – фермент синтезируется в ответ на определенное внешнее воздействие [48].

Активность конститутивных (nNOS и eNOS) изоформ фермента прямо зависит от внутриклеточной концентрации Ca^{2+} или кальмодулина и, таким

образом, повышается под влиянием различных агентов, приводящих к увеличению их уровня в клетке. nNOS и eNOS имеют преимущественно физиологическое значение, поскольку количество образуемого NO относительно невелико [3,4, 48].

iNOS проявляют активность через некоторое время (как правило, 6-8 часов – время, необходимое для активации генов и начала синтеза фермента) после внешнего воздействия на клетки, продуцируют огромные (в 100-1000 раз больше, чем nNOS и eNOS) количества NO. Поскольку высокие дозы NO токсичны для клеток, эта форма фермента считается патологической в отличие от конститутивных. Активность iNOS не зависит от уровня кальция/кальмодулина, поскольку, как полагают, кальмодулин постоянно и прочно связан с ферментом [48, 83].

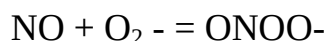
Все многообразие физиологических эффектов NO можно разделить на 3 типа:

- регуляторное влияние;
- защитное действие;
- повреждающее действие.

Действие оксида азота опосредовано его концентрацией. Малые физиологические концентрации NO ($<10^{-6}$ M), которые сопровождают функционирование nNOS и eNOS, оказывают цито- и нейропротекторное действие. Его нетоксические уровни обладают выраженной антиапоптотической активностью, вероятно, за счет непосредственного нитрозилирования внутриклеточных цистеиновых протеаз (каспаз-3, -8) и других проапоптотических белков [83]. Механизм действия eNOS и nNOS имеет сходный характер. Под влиянием вазодилататорных агентов (ацетилхолина, аденозина, 5-окситриптамина, глутамата, брадикинина, гистамина и других) в цитозоле эндотелиальных клеток возрастает уровень Ca^{2+} , который соединяется с кальмодулином. Комплекс Ca^{2+} -кальмодулин выступает как кофактор, активирующий NOS. Под влиянием ингредиентной NOS образуются малые количества NO, который осуществляет местную

регуляцию. Он диффундирует к прилегающим гладким мышцам, вызывая последовательную активацию гуанилатциклазы, протеинкиназы G, протеинфосфатазы. В результате дефосфорилируется одна из субъединиц K^+ мембранного канала, приводя к усилению калиевой проводимости через плазматическую мембрану миоцитов. Вследствие конформационных изменений, вызванных гиперполяризацией мембраны, снижается проницаемость кальциевых каналов и падает уровень свободного Ca^{2+} в клетках. Это вызывает расслабление миофибрилл и является причиной снижения тонуса кровеносных сосудов и, соответственно, уровня АД [48].

Показано, что в больших концентрациях NO индуцирует апоптоз клеток определенного типа – макрофагов, тимоцитов, клеток островков поджелудочной железы, некоторых нейронов и опухолевых клеток. Повреждение ДНК активными радикалами азота приводит к накоплению p53, которое считают индикатором NO-опосредованного апоптоза. В больших концентрациях, образующихся, как правило, при участии iNOS, NO может оказывать на клетки токсический эффект, связанный как с прямым действием на железосодержащие ферменты, так и с образованием сильного окислителя, очень реакционного и токсичного свободнорадикального соединения пероксинитрита [48]. Пероксинитрит ($ONOO^-$) образуется при взаимодействии NO с радикальным супероксид анионом (O_2^-):



Кроме L-аргинина NOS может использовать в качестве субстратов гомоаргинин, аргиниласпарагин, метиловый эфир аргинина, гуанидинотиолы. При недостатке субстрата в клетках H_4B фермент начинает восстанавливать кислород до супероксид радикала и перекиси водорода. Такие условия могут быть следствием как нарушения транспорта аминокислоты (в некоторых тканях она не синтезируется), так и недостатка в пище, поскольку синтез L-аргинина при этом в организме не увеличивается [48, 350].

В L-NAME-индуцированной модели дефицита NO комбинированное использование L-аргинина с амлодипином и индапамидом продемонстрировало способность улучшать профиль суточного АД у животных с экспериментальной гипертензией [48, 315, 338].

L-аргинин нашел свое место медицинской практике как лекарственный препарат и выпускается фармацевтической промышленностью в виде таблеток по 0,18; 0,5 и 0,75. Режим дозирования составляет по 0,36 три раза или по 0,5-0,75 два раза в сутки; средний курс – 2 недели. Одним, из большого количества показаний для применения, является ГБ [48].

1.4 Психосоматические аспекты низкой приверженности лечению больных ГБ

ГБ – это хроническое заболевание, при котором постоянный прием препаратов является важной составляющей лечения. Необходимость длительного и регулярного лечения накладывает определенную ответственность как на врача, так и на самого пациента. Несмотря на широкий арсенал современных АГЛС, контролируется АД недостаточно эффективно во всем мире [5, 6]. Приверженность лечению является одним из компонентов, вносящих свой весомый вклад в достижение или недостижение целевых уровней АД. Приверженность лечению – это степень соответствия поведения больного (в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни) рекомендациям, полученным от врача [10]. В реальной клинической практике высокая приверженность антигипертензивной терапии наблюдается редко [7, 74, 211, 233, 253, 305]. Сегодня мы можем констатировать, что около $1/2$ назначенных лекарственных препаратов при хронических заболеваниях реально не принимаются пациентами [6, 10, 306, 317]. Рассматривая причины низкой приверженности лечению (НПЛ), нельзя игнорировать личностные особенности пациента. Изучение приверженности больных АГ лечению с психосоматической точки зрения предусматривает анализ психологических особенностей пациента,

внутренней картины болезни, структуры сопутствующих психических расстройств и влияние данных факторов на приверженность [38, 234, 241, 254, 325]. Существенную роль в формировании приверженности лечению играет такая психологическая структура, как внутренняя картина болезни, определяющая правильное понимание больным наличия заболевания и адекватности предполагаемой терапии. Больные различаются между собой по восприятию тяжести заболевания, способности контролировать болезнь, оценке риска осложнений и рецидивов [45, 69, 308, 312, 347]. Известно, что тяжелые психические расстройства снижают приверженность больных лечению [49, 242, 255, 314].

Ещё одним из важных моментов приверженности больного лечению является психологические особенности личности. В своих исследованиях этот вопрос не обошли вниманием многие авторы [6, 7, 45, 49, 69, 256]. Показана высокая корреляционная зависимость между уровнями депрессии и тревоги у больных ССЗ и их приверженности лечению. Выявлены статистически значимые обратные корреляции показателя приверженности лечению по данным SMG с баллами по «The hospital Anxiety and Depression Scale» (HADS), как по тревоге, так и по депрессии ($p=0,001$) [78, 244, 310]. Было показано, что статистически значимые корреляции баллов тревоги (оцененные по шкале HADS) с показателями, отображенными в опроснике: прямая корреляция высоких баллов по тревоге с женским полом ($p<0,001$), с высокими показателями АД ($p=0,0015$), с высокими баллами по депрессии ($p<0,001$), то есть у женщин тревога встречалась чаще. У тревожных пациентов АД было выше, также чаще встречалась коморбидная депрессия [243, 311, 348].

В работах, оценивающих взаимосвязь комплаентности больных ГБ с их типом личности, который помогает определить личностный опросник Айзенка, показано, что комплаентность интровертов выше, чем амби- и экстравертов. В этом же исследовании показано, что степень нейротизма

нарастает при снижении приверженности лечению [119, 133, 246, 257]. Надо отметить, что личностный опросник Айзенка, который он совершенствовал в период с 1947 по 1963 гг, остаётся надёжным методом диагностики психотипа личности и степени нейротизма. Важной составляющей личностного опросника Айзенка является шкала «ложь», позволяющая оценить правдивость ответов тестируемого [90, 119, 316].

Проводимые исследования приверженности лечению больных АГ учитывали многие факторы: перенесенный ИМ, курение, употребление алкоголя и др. [10, 78, 82, 110, 258]. В тоже время нет работ, посвященных комплаентности больных ГБ в условиях масштабных и локальных конфликтов. С учётом современных политических реалий, когда в мире отмечается большое количество гражданских и военных конфликтов, таких больных, надо полагать, немало.

История оценки приверженности пациента рекомендациям врача имеет давние корни. Древнегреческий врач Гиппократ (ок. 460 г. – ок. 377 г. до н. э.) писал: «...не только сам врач должен употреблять в дело все, что необходимо, но и больной, и окружающие и все внешние обстоятельства должны способствовать врачу в его деятельности». Парацельс (1493 г. – 1541 г.) указывал, что: «Три вещи образуют медицину: болезнь, больной и врач. Любое врачебное искусство будет напрасным, если больной не будет сотрудничать со своим врачом» [119, 263, 270].

Развитие общества способствовало тому, что модель «врач – пациент» стала иметь значительно больше граней: «болезнь – пациент – врач – терапия – общество – организация системы здравоохранения – государство». Достижения медицины и фармации, разработка новых эффективных методов лечения, появление на фармацевтическом рынке новых ЛП, и, наконец, изменение отношения людей к лечению, делают проблему взаимоотношений между врачом и пациентом многоаспектной. Всё большее значение имеет тезис ВОЗ: «Повышение приверженности к

терапии может иметь гораздо большее влияние на здоровье населения, чем усовершенствование методов лечения» [115, 120, 287].

По данным американских медиков ежегодно по причине низкой комплаентности погибают 125 тысяч пациентов с различными заболеваниями. Около 10% всех случаев госпитализации связано с несоблюдением назначений лечащего врача [69, 289, 351]. Как уже отмечалось, в Российской Федерации только у 27,3% пациентов, страдающих ГБ, получаемое лечение оценивается как эффективное [120]. Следствием чего это является? Недостаточной эффективности назначаемого лечения или плохой исполнительской дисциплины пациентов?

Проблема приверженности пациентов терапии многоаспектна. В целом, идентифицированы три главные причины низкого уровня контроля АД в повседневной жизни: инертность врачей [119, 357], низкая приверженность больных лечению [125, 132] и проблемы системы здравоохранения в подходах к организации помощи при хронических заболеваниях [134]. Исключительно актуальной проблемой современного здравоохранения остается поиск путей повышения эффективности лечения пациентов с ССЗ [136].

Обязательным условием продуктивного сотрудничества врача и пациента является эмпатический настрой со стороны врача, желание и готовность понять пациента, поддержать его, создать доверительную психологическую обстановку [7, 119, 134]. Зачастую профессиональное выгорание врача, формальный и циничный подход к болезням, а также индивидуальным особенностям пациента, негуманное и бесчувственное отношение оказывают существенное влияние на приверженность больных терапии [133].

Предлагается несколько подходов к уменьшению инертности врачей, а также неосведомленности больных об АД и их низкой приверженности лечению [142]. Программы обучения врачей заметно уменьшают их

терапевтическую инертность. Наличие доступно изложенных медицинских знаний в средствах массовой информации, в кабинете врача, в аптеках, школах и других общественных местах, организация школ здоровья – все это может положительно повлиять на уровень информированности и мотивации пациентов [10]. Большое значение придается взаимодействию «врач-пациент» [10, 119, 148].

Главным аспектом для начала действия по пути повышения приверженности больных лечению – является выявление самого факта несоблюдения комплаентности. Разработаны и используются многие способы выявления низкой комплаентности больных при проведении лекарственной терапии. Оценка приверженности лечению в реальной клинической практике возможна несколькими путями, а именно прямыми и косвенными. К прямым методам относятся [10, 119, 147, 149]:

- непосредственное наблюдение за терапией – наиболее точный способ, но трудно применимый в обычной клинической практике;
- измерение уровня препарата или его метаболита в биологических жидкостях – объективный, но дорогостоящий и не содержит данных о регулярности приема ЛП;

К косвенным методам выявления нарушения больными комплаентности относят:

- опрос пациента во время визита (сбор анамнеза и интервьюирование) – характеризуется относительной простотой, однако, если у больного имеются какие-либо причины скрывать несоблюдение рекомендаций по приему препаратов, то информация, полученная при опросе, может быть необъективной. Если пациент не хочет обидеть врача невыполнением рекомендаций, то его ответы могут быть не совсем откровенными;
- дневник пациента – обеспечивает проведение своевременной корректировки лечения пациента. В тоже время относится к

необъективным методам оценки приверженности лечению, т.к. зависит только от пациента;

- оценка клинического ответа – легкий в исполнении. Однако, другие факторы, кроме комплаентности, могут влиять на клинический ответ;
- использование специальных контейнеров – объективный, легкий в исполнении, недорогой, но не позволяет получать информацию об истинно принятых препаратах и соблюдении режима их приема;
- электронные мониторы – точный, содержит информацию о режиме приема препаратов, позволяет проводить ежедневный мониторинг.

В тоже время является дорогостоящим, технически сложным, не позволяет оценивать истинность приема ЛС.

Первые шаги научно-обоснованного изучения приверженности пациентов лечению были сделаны в 1985 году, когда была предложена шкала комплаентности Мориски-Грина (Scale Morisky–Green, SMG). Это клинико-психологическая тестовая методика, предназначенная для предварительной оценки комплаентности и скринингового выявления недостаточно комплаентных больных в рутинной врачебной практике [6, 119, 170, 172].

Используется SMG для включения в программу стандартного медицинского обследования людей с хроническими заболеваниями. Она может быть применена для выявления контингента больных, нуждающихся в дополнительном внимании как недостаточно приверженных лечению. Наконец, она часто используется в научных исследованиях как основной инструмент и как эталон сравнения при разработке новых, более подробных и специализированных шкал [119, 183].

Иногда исследователи дополняют SMG вопросом, касающимся приема пациентом препаратов, если он находится вне дома, в поездках, а так же сочетает их прием с алкоголем и др. [142, 198]. Существует достаточное количество опросников для оценки комплаентности больных: “Мориски-Грин-Левине», ММАС-8 (“Morisky–Green–Levine”, MGL), короткий опросник по терапии (“Brief Medication Questionnaire”), опросник “Hill-

Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale”; шкала приверженности к терапии Мориски (“Morisky Medication Adherence Scale”); опросник “Приверженности к Терапии для Пациентов с Гипертонией” (“Treatment Adherence Questionnaire for Patients with Hypertension” (TAQPH)); опросник “Martín–Bayerre–Grau”. [119, 183].

Все эти опросники имеют аналогичные показатели надежности и достоверности, и, в целом, могут быть рекомендованы в клинической практике. ММАС-8 был разработан Morisky с соавт. на основе опросника MGL (Morisky–Green–Levine), состоящего из 4 вопросов, к которым было добавлено еще 4 вопроса. Авторы [119, 187, 198, 200] еще раз подтверждают, что в настоящее время ни один из 6 опросников не может рассматриваться как «золотой стандарт», однако, полученные данные могут помочь врачу в выборе наиболее подходящего опросника в зависимости от индивидуальных особенностей пациента [119, 199, 211].

Важным, на наш взгляд, является не только установление приверженности/неприверженности больного лечению, а и выявление причин, которые обуславливают снижение (отсутствие) у него комплаентности. Если эти причины лежат вне финансовой плоскости, а являются следствием неорганизованности пациента, наличия у него «особого мнения или отношения» касательно лечения, то есть шанс повысить комплаентность, изменяя его отношение к лечению, [198-201].

Наиболее частой причиной низкой комплаентности является «забывчивость» пациентов. Как правило, исполнительская дисциплина зависит от кратности приёма ЛС. Уже было отмечено, что чем выше кратность приёма препарата в сутки, тем ниже комплаентность. Это было установлено благодаря объективным методам оценки комплаенса с использованием микропроцессоров, которые сигнализируют о реальных расходах (число проведенных ингаляций, число открываний коробочек для таблеток), либо потреблении ЛС (уровень ЛС в плазме

крови). Проведение подобных исследований позволило установить, что у пациентов, которым был назначен прием препарата 1 раз в день, комплаенс значительно выше, чем у тех, кто принимал лекарства 2 раза в день [7, 149].

Сложную категорию больных составляют пациенты с «особым мнением или отношением» к лечению. Некоторые пациенты 3-4 раза в год устраивают себе «лекарственные каникулы» по различным причинам: устали принимать препарат, не смогли обновить рецепт, уехали в отпуск и т. д. Отдельную группу составляют такие пациенты, у которых «лекарственные каникулы» проходят ежемесячно или даже чаще. Некоторые пациенты вообще не принимают назначенного лечения, но создают впечатление хорошей приверженности терапии. Например, широко известен феномен «приверженности белому халату», когда назначенный препарат обязательно принимается перед посещением врача [204].

В настоящее время идентифицировано более 250 факторов, влияющих на отношение пациентов к соблюдению режима терапии. Известно, что важную роль в формировании приверженности соблюдению режима терапии играет личность пациента [6, 90, 204, 211]. Приверженность лечению снижается с течением времени, особенно при хронических заболеваниях. Все причины, приводящие к плохой приверженности терапии, можно классифицировать на обусловленные:

- поведенческими особенностями пациента;
- профессиональными особенностями врача;
- социально-экономическими факторами;
- характером медицинского вмешательства.

В работе [204] выделены факторы, которые обуславливают низкую приверженность пациентов к медицинским программам:

- демографические факторы (возраст, пол, уровень образования, социально-экономический статус, социальная занятость, этническая принадлежность);

- факторы, обусловленные медицинским вмешательством (количество препаратов, кратность приема, размер и вкус таблетки, характер упаковки, длительность терапии, стоимость лечения, дизайн терапии, вероятность развития побочных эффектов и их характер);

- факторы, обусловленные характером заболевания (отсутствие или наличие симптомов, стабильность клинических симптомов);

- факторы, обусловленные индивидуальными особенностями пациента (понимание болезни и ее последствий, принятие угрозы здоровью, понимание выгоды терапии, в том числе экономической, мотивация пациента и семьи, участие пациента в решении возникающих проблем);

- факторы, обусловленные характером взаимодействия «врач-пациент» (обстоятельства визита, доступность помощи, качество и эффективность диалога, время и кратность визитов, отношение врача к пациенту и его болезни, адекватность предоставляемой пациенту информации).

В исследовании о приверженности лечению больных псориазом была установлена приверженность лечению различных категорий больных (указано в $\% \pm m\%$) [204]:

- мужчины ($38,8 \pm 24,0$) – женщины ($77,9 \pm 29,0$);
- одинокие ($44,2 \pm 35,0$) – состоящие в браке ($78,2 \pm 19,0$);
- безработные ($43,9 \pm 25,0$) – работающие ($68,9 \pm 34,0$);
- лечатся впервые ($90,1 \pm 26,4$) – лечатся повторно ($46,9 \pm 26,1$);
- есть побочные эффекты ($45,7 \pm 26,6$) – нет побочных эффектов ($73,3 \pm 26,6$);
- курящие ($45,5 \pm 30,0$) – не курящие ($86,0 \pm 18,0$);
- употребляющие алкоголь ($53,4 \pm 30,0$) – не употребляющие алкоголь ($91,5 \pm 29,0$).

Как уже отмечалось, плохая приверженность терапии является одной из основных причин недостаточной ее эффективности и/или безуспешности лечения [6, 10, 119]. Если у пациента не наблюдается ответа на назначаемую

терапию, врачу необходимо определить, является ли пациент действительно резистентным к лечению или он недостаточно комплаентен. К сожалению, достаточно надежного метода, который позволил бы оценить приверженность лечению в повседневной практике, не существует.

Большое значение, наряду с установлением самого факта некомплаентности или низкой комплаентности больных, имеет также выявление причин, которые этому способствовали [119, 211]. Если низкая приверженность лечению ведёт к снижению его эффективности, следовательно, к госпитализациям и летальным исходам, то повышение комплаентности больных – «ключ» к изменению и устранению этих негативных последствий. Использование методов, обеспечивающих повышение приверженности больных лечению, должно оказать влияние на повышение его эффективности. Обсуждая методы оценки уровня комплаентности, мы увидели, что они одновременно являются и методами, позволяющими обеспечить его повышение. Например, ведение пациентом дневника является с одной стороны методом контроля комплаентности, с другой – способ её повышения [38, 69, 119].

Существуют специальные приемы повышения приверженности лечению пациентов:

- важно четко обозначить цель и задачи терапии (пациенты не могут быть привержены терапии, если они не понимают ее цели).
- при проведении консультирования целесообразно оценить: наличие факторов, которые могут привести к снижению приверженности терапии, и психологическую готовность пациента к началу терапии.
- важно обратить внимание на образ жизни пациента: каков его рабочий график; часто ли он путешествует; сможет ли он принимать лекарства на работе так, чтобы это никто не видел; каковы взаимоотношения в семье; кто из близких знает о терапии и может напомнить о приеме лекарств.
- целесообразно привлекать пациента к созданию плана лечения (пациент должен быть уверен в том, что он обеспечен необходимым количеством

лекарств с учетом непредвиденных ситуаций).

- информирование пациента (информация стимулирует принятие решения о начале терапии, повышает мотивацию на лечение).

Для того чтобы обеспечить реальное снижение показателей заболеваемости и смертности населения необходимо существенно улучшить отношение к приверженности лечению не только пациентов, но и врачей. Для формирования должной приверженности пациента лечению, врач должен правильно оценивать цели проводимой терапии и быть настойчивым в их достижении. Учитывать в своей практической деятельности тот факт, что эффективность терапии напрямую зависит от приверженности ей. Врачу необходимо иметь возможность осуществлять должную кратность визитов пациентов, проводить с ними необходимые беседы с целью повышения приверженности терапии [6, 10, 69, 78].

В настоящее время предложено достаточное количество методик, позволяющих влиять на повышение приверженности больного лечению. Одной из самых простых и действенных является самостоятельное измерение АД. Регулярное измерение АД используется врачом для оценки эффективности фармакотерапии, а также является важным для пациента моментом в плане понимания своего заболевания и контроля эффективности терапии. Пациентам, страдающим ГБ, рекомендуется измерять АД в домашних условиях и делать записи в дневнике самоконтроля [10, 119, 211]. Однако, исследователями отмечено, что из 70,6% пациентов, сообщивших о регулярности измерения АД в домашних условиях, только 59,4% знали целевые значения своего САД и ДАД. Таким образом, установлено, что хотя пациенты страдали АГ длительное время (средняя продолжительность антигипертензивной терапии составляла $9,8 \pm 7,7$ лет), их знания были неадекватны. Так как пациенты, не зная целевых значений АД, не могут четко определить, насколько успешно контролируется АД проводимой терапией. Высока актуальность осведомленности пациентов об уровне целевого АД для правильной интерпретации результатов, полученных ими

при самоконтроле АД, является ли оно повышенным или достигло целевых значений. Полученная информация также подразумевает наличие возможности повышения осведомленности пациентов о сердечно-сосудистых факторах риска и терапевтических показаниях к использованию антигипертензивных ЛП [82, 90].

В исследовании, проведенном в последние годы, в котором оценивали влияние приверженности лечению пожилых больных ГБ, проживающих на Донбассе, было установлено, что [119]:

- основными причинами низкой приверженности лечению у данного контингента больных является их забывчивость, невнимательное отношение ко времени приёма АГЛС, а также факторы гуманитарного и социального характера;
- без проведения мероприятий по повышению приверженности лечению уровень комплаентности у больных низкий (SMG $2,4 \pm 0,1$), а антигипертензивная фармакотерапия неэффективна (САД $168,9 \pm 1,5$ мм рт.ст. и ДАД $106,6 \pm 1,5$ мм рт.ст.).
- участие пожилых больных ГБ в программе повышения приверженности лечению через 8-мь недель улучшает показатели уровней комплаентности (с $2,4 \pm 0,1$ до $2,9 \pm 0,1$, при $p < 0,05$) и АД (САД и ДАД снизились соответственно до $145,3 \pm 1,3$ мм рт.ст., при $p < 0,001$ и до $94,0 \pm 1,4$ мм рт.ст., при $p < 0,001$).
- уровень нейротизма снизился соответственно на 17,5% ($p < 0,001$), а показатели «самочувствия/активности/настроения» повысились на 51,5% ($p < 0,001$);
- у больных старше 70 лет как комплаентность, так и эффективность антигипертензивной терапии менее выражены;
- отсутствие динамического контроля приверженности лечению больных в период с 8-ой по 52-ю неделю ухудшает показатели: уровень комплаентности по SMG снизился на 9,4% ($p < 0,05$), а уровни САД и ДАД

повысились соответственно до $151,9 \pm 0,8$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и до $98,4 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Одним из возможных путей решения этой проблемы является обучение пациента и формирование мотивации для самообразования. Формирование навыков регулярного лечения, а также контроля своего состояния, может оказывать влияние на приверженность терапии [10, 211]. Школы для больных ГБ, как доказано, являются эффективным инструментом в плане достижения быстрого терапевтического эффекта. Однако, как работают Школы в отсроченный период наблюдения, например через 1 год, до конца не исследовано. Вопросы, касающиеся возможного обратного развития поражения органов-мишеней при продолжительном лечении, недостаточно освещены в литературе, предлагаемой для обучения больным ГБ. Все вышесказанное определяет актуальность изучения не только ближайших, но и отдаленных результатов обучения больных АГ в «Школе пациента» [10, 78, 82, 119].

В настоящее время разработано и используется достаточное количество методических приемов, рекомендуемых к использованию с целью повышения комплаентности [5, 7, 115, 119]. Наиболее действенными они являются тогда, когда пропуски в приеме препаратов связаны только с «забывчивостью» пациента. Можно посоветовать пациенту, связать прием лекарств с каким-либо привычным действием в режиме дня, например, приём пищи, бритье, чистка зубов и т. д. В виду того, что мобильная связь, электронная почта имеет практически повсеместное распространение, всё большую актуальность приобретают напоминания по телефону, почте, а также при помощи других электронных средств [7, 119]. В повышении приверженности терапии может быть чрезвычайно полезной и весьма эффективной соответствующая упаковка ЛС (указание дня недели на крышечке, блистеров с указанием дней недели). Такой приём всегда позволяет обратить внимание пациента на пропущенную дозу. Также этому способствуют специальные коробочки для лекарств, которые имеют отсеки

разного цвета для разных дней недели и позволяют даже пожилым пациентам принимать несколько препаратов по схеме без существенных отклонений. Входят в клиническую практику и автоматические системы телефонного мониторинга пациентов [5, 7, 115].

Таким образом, очевидной является чрезвычайная актуальность не только самого факта выявления АГ среди населения, осознания больными необходимости посещения врача с целью получения назначений, заинтересованность врача и пациента в результатах лечения, но также стремление больного соблюдать назначения врача. Без понимания больным необходимости быть приверженным лечению, а также реально приверженным назначениям врача, не может быть достигнут позитивный результат [119, 211].

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе ГОО ВПО «ДонНМУ им. М.Горького», обследование больных проводилось в амбулаторных условиях в Донецком клиническом территориальном медицинском объединении (ДоКТМО), которое является клинической базой кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. профессора И.В.Комиссарова ГОО ВПО «ДонНМУ им. М.Горького».

2.1 Дизайн и методы исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами была разработана программа исследования, которая включала три этапа. Дизайн настоящего исследования представляет собой проспективное сравнительное исследование в трех параллельных группах.

Графическое изображение использованных методов исследования и дизайн исследования представлены на рисунках 1 и 2.

2.1.1 Этап I (0-2 недели), скрининг

На I этапе (скрининг), продолжительность которого составляла 2-е недели (0-2 недели), осуществлялось выявление больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации. Для верификации диагноза «расстройство адаптации» больные ГБ II стадии были консультированы психиатром. За период скрининга больные проходили в полном объеме запланированные клинические, экспериментально-психологические, медико-социологические, инструментальные исследования (см. ниже).

Наличие и степень ГБ устанавливали согласно рекомендациям Российского Кардиологического Общества [23]. С целью диагностики стадии ГБ анализировались результаты электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо-КГ) и консультации офтальмолога. В исследование не

включались больные I и III стадией ГБ, а также пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени, почек, желудочно-кишечного тракта, сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, тромбозом, психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления психоактивных веществ, а также при отказе от участия в исследовании по разным причинам.

Все больные получали назначенную ранее антигипертензивную терапию, которая была проанализирована и откорректирована в соответствии с клиническим статусом больного; даны рекомендации по правильному приему АГЛС, режиму питания и образу жизни.

Во время первого визита (неделя 0) больных ГБ к врачу были установлены исходные значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД (табл. 2). Измеряли АД косвенным аускультативным методом с помощью сфигмоманометра «Green light 300» (фирмы «Accoson», Япония) по методике Н.С. Короткова в положении больного сидя (после пятиминутного отдыха). Измерение проводили трижды с интервалом 2-3 минуты, фиксировали среднее значение трех измерений; определяли САД и ДАД [23, 175].

Для выявления расстройства адаптации у больных ГБ II стадии, проживающих на территории Донбасса, на визите (неделя 0) предлагалось пройти тестирование по ШБ. Тестирование проводилось без подписания «Информированного согласия», но при добровольной готовности к сотрудничеству.

Тестирование 1328 больных проводилось в период с сентября 2016 года по ноябрь 2017 года. Таким образом, больные ГБ II стадии находились в условиях хронического психического стресса, обусловленного гражданским конфликтом на Донбассе, на протяжении 2,5-3,5 лет.

Больные, которые продемонстрировали уровень депрессии менее 10, а также более 19 баллов в дальнейшее исследование не включались.

2.1.2 Тестирование больных по ШБ

Наличие депрессии, а также ее уровень оценивали по ШБ, которая содержит 21 группу из четырех утверждений в группе (0-3) [48]. Пациент, прочитав группу утверждений, выбирает то, которое точно отражает его самочувствие, образ мыслей или настроение на этой неделе, включая сегодняшний день, отмечая его. Если пациент считает, что несколько утверждений кажутся ему одинаково справедливыми, отмечает их номера. При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель; номер выбранного утверждения соответствует количеству баллов за тот или иной ответ. По ШБ диагноз депрессии выставляется при общем балле от 20 и более, такие больные направлялись на консультацию психиатра для решения вопроса дальнейшего лечения. Результат менее 10 баллов свидетельствует об отсутствии депрессивных тенденций и хорошем эмоциональном состоянии пациента [29, 48]. Согласно дизайну исследования такие больные в дальнейшее исследование не включались. При результате от 10 до 19 баллов говорят об уровне депрессии «ситуативного или невротического» генеза. Было выявлено 216 таких больных.

№	Утверждение
1	0 = Я не испытываю печали. 1 = Я испытываю печаль. 2 = Я все время испытываю печаль и не могу отделаться от нее. 3 = Я испытываю невыносимую печаль.
2	0 = Я спокойно думаю о будущем. 1 = Мысли о будущем вызывают у меня тревогу или опасения. 2 = Мне нечего ждать и не на что надеяться. 3 = Я не жду ничего хорошего в будущем.
3	0 = Я не считаю себя неудачником. 1 = Мне кажется, что я терплю неудачи чаще, чем большинство людей.

	2 = Моя жизнь - сплошная цепь неудач. 3 = Я считаю себя полным неудачником.
4	0 = Я получаю удовольствие от любимых вещей и занятий. 1 = Я не получаю прежнего удовольствия от любимых вещей и занятий. 2 = Ничто не доставляет мне удовольствия. 3 = Любимое занятие вызывает у меня скуку и тоску.
5	0 = Я не испытываю чувство вины. 1 = Я довольно часто чувствую себя виноватым. 2 = Я очень часто чувствую себя виноватым. 3 = Меня гложет постоянное чувство вины.
6	0 = Я не считаю, что заслуживаю наказания. 1 = Я допускаю, что заслуживаю наказания. 2 = Я все время жду наказания. 3 = Я чувствую, что судьба наказывает меня.
7	0 = Я вполне доволен собой. 1 = Я не доволен собой. 2 = Я противен себе. 3 = Я ненавижу себя.
8	0 = Я не думаю, что я хуже других людей. 1 = Я критикую себя за слабость и ошибки. 2 = Я постоянно ругаю себя за разного рода проступки и ошибки. 3 = Я ругаю себя за все плохое, что происходит вокруг.
9	0 = У меня не возникает мыслей о самоубийстве. 1 = У меня появляются мысли о том, чтобы покончить с собой, но я не сделаю этого. 2 = Я хочу покончить с собой. 3 = Я бы покончил с собой, если бы мне представилась возможность.

10	0 = Я плачу не чаще обычного. 1 = Я плачу чаще обычного. 2 = Я все время плачу. 3 = Раньше я часто плакал, но теперь не могу заплакать, даже когда хочется плакать.
11	0 = Я испытываю раздражение не чаще обычного. 1 = Я раздражаюсь легче обычного. 2 = Я испытываю постоянное чувство внутреннего недовольства и раздражения. 3 = Мне глубоко безразлично то, что раньше вызывало раздражение.
12	0 = Я не утратил интереса к людям. 1 = Люди интересуют меня меньше, чем прежде. 2 = Я почти утратил интерес к людям. 3 = Люди глубоко безразличны мне.
13	0 = Мне не стало труднее принимать решения. 1 = Теперь я чаще обычного медлю с принятием решения. 2 = Я с огромным трудом принимаю решения. 3 = Я не в состоянии принимать решения.
14	0 = Я не считаю, что выгляжу хуже обычного. 1 = Меня беспокоит, что я выгляжу хуже обычного и кажусь старше своих лет. 2 = Я чувствую, что с каждым днем выгляжу все хуже и хуже. 3 = Я убежден, что выгляжу ужасно.
15	0 = Мне работается так же, как прежде. 1 = Теперь мне приходится заставлять себя приниматься за работу. 2 = Я с трудом заставляю себя приниматься за работу. 3 = Я не в состоянии работать.
16	0 = Я сплю не меньше и не хуже обычного. 1 = Я сплю хуже обычного.

	2 = Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше обычного и мне трудно снова заснуть. 3 = Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и уже не могу заснуть.
17	0 = Я устаю не больше обычного. 1 = Я устаю быстрее, чем обычно. 2 = Я устаю от обычного занятия. 3 = Я чувствую себя таким усталым, что не в состоянии чем-либо заняться.
18	0 = У меня нормальный аппетит. 1 = Мой аппетит стал хуже. 2 = У меня почти нет аппетита. 3 = У меня совсем нет аппетита.
19	0 = Мой вес остается почти неизменным. 1 = За последнее время я похудел больше, чем на 2 кг. 2 = За последнее время я похудел больше, чем на 4 кг. 3 = За последнее время я похудел больше, чем на 6 кг.
20	0 = Мое здоровье не дает мне особых поводов для беспокойства. 1 = Меня беспокоят физические симптомы (боли, расстройства желудка, запоры и др.). 2 = Я очень обеспокоен имеющимися симптомами, и мне трудно думать о другом. 3 = Я не могу думать ни о чем, кроме беспокоящих меня симптомов.
21	0 = Я сохраняю обычный интерес к сексу. 1 = Сейчас секс интересует меня меньше, чем обычно. 2 = Мой интерес к сексу заметно снизился. 3 = Я полностью утратил интерес к сексу.

Больным, которые демонстрировали уровень депрессии от 10 до 19 баллов, предлагалось принять участие в исследовании. Как уже было отмечено, ситуационную депрессию продемонстрировали 216 больных ГБ II стадии. Все больные ознакомились с содержанием «Информированного согласия», в котором изложены основная цель исследования, его продолжительность, права пациента, и подписали его.

По согласованию с психиатром, в ближайшие 1-5 рабочих дней, больным было предложено посетить врача-психиатра с целью верификации диагноза «расстройство адаптации». У всех 216 больных ГБ II стадии врачом-психиатром был подтвержден сопутствующий диагноз «расстройство адаптации», т.к. были выявлены клинические критерии расстройства адаптации.

На первом визите у больных оценивался показатель приверженности лечению (комплаентности) по шкале Мориски-Грина (Scale Morisky–Green – SMG), с ними проводилась беседа о важности соблюдения режима приема ЛС [48, 310]. Всем больным предписывалось ежедневное ведение дневника пациента, в котором отмечались прием ЛС, согласно назначений врача, показатели АД (утром, днем и вечером), а также были установлены сигналы напоминания в личных мобильных телефонах, в соответствии с приемом АГЛС.

На этапе I исследования, всем 216 больным ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, на протяжении 2-х недель проводились мероприятия по повышению приверженности лечению:

- беседа о необходимости постоянного приёма АГЛС;
- обучение технике измерения АД;
- обучение ведению дневника контроля уровня АД и приёма АГЛС;
- установка сигналов-напоминаний в личных мобильных телефонах, согласованных с приёмом АГЛС.

В течение 0 – 2 недели больные самостоятельно заполняли:

- опросник «Maastricht Questionnaire» (MQ) – для оценки уровня «vital exhaustion» («жизненного истощения»);
- для выявления причин ситуационной депрессии, тревожности, снижения самочувствия, активности и настроения – специально разработанный для данного исследования опросник «Донбасский синдром» (ОДС);
- опрос с целью выявления основных причин нарушения приверженности лечению (опросник Налётова-Алесинского-Налётовой – НАН);
- личностный опросник Айзенка (Eysenck Personality Inventory, EPI) для оценки типа личности и степени нейротизма – эмоциональной устойчивости;
- для оценки состояния и настроения – опросник «самочувствие, активность, настроение» (САН);
- оценка показателей качества жизни по опроснику (The Short Form-36, SF-36).

2.1.3 Тестирование больных по MQ

Жизненное истощение, согласно MQ, который содержит 21 пункт, оценивается следующим образом. Для ответа на каждый пункт предусмотрено 3 градации: «да», «?», «нет». Ответы «да» оцениваются как 2 балла, «?» – 1 балл, а «нет» получает 0. Для пунктов 9 и 14 система подсчета баллов является обратной («да» – 0, «?» – 1, «нет» – 2). Затем, общий показатель рассчитывается путем суммирования баллов каждого пункта. Разработчики определили «жизненное истощение» как результат, который превышает медиану MQ (21 балл). Уровень жизненного истощения расценивался так: «нет жизненного истощения» (менее 21 баллов), «жизненное истощение среднее» (22-31 балл) и «жизненное истощение выраженное» (более 32 баллов) [48].

№	Вопрос	«Да»	«?»	«Нет»
1	Вы часто чувствуете усталость?	2	1	0
2	У вас часто возникают проблемы с засыпанием?	2	1	0

3	Вы часто просыпаетесь ночью?	2	1	0
4	Вы чувствуете слабость во всем теле?	2	1	0
5	У Вас есть ощущение, что Вам не удалось многого добиться?	2	1	0
6	У Вас есть ощущение, что Вы не можете справиться с повседневными проблемами, с которыми справлялись раньше?	2	1	0
7	Считаете ли Вы, что «зашли в тупик»?	2	1	0
8	В последнее время Вы чувствуете себя более вялыми, чем раньше?	2	1	0
9	Мне нравится секс как и раньше	0	1	2
10	Испытывали ли Вы чувство безнадежности в последнее время?	2	1	0
11	Требуется ли Вам больше времени, чтобы решить проблему, чем год назад?	2	1	0
12	В последнее время всякие мелочи раздражают Вас несколько больше, чем раньше?	2	1	0
13	Считаете ли Вы, что хотите отказаться от попытки что-либо изменить?	2	1	0
14	Я чувствую себя прекрасно	0	1	2
15	Вы иногда чувствуете, что Ваше тело подобно аккумулятору, который теряет свою силу?	2	1	0
16	Появляется ли у Вас иногда желание умереть?	2	1	0
17	У Вас есть ощущение, что Вы не имеете того, что заслуживаете?	2	1	0
18	Вы чувствуете себя подавленным?	2	1	0

19	Бывает так, что Вам иногда хочется плакать?	2	1	0
20	Вы когда-нибудь просыпаетесь с чувством неудовлетворенности и усталости?	2	1	0
21	У Вас бывают трудности сконцентрироваться на одном предмете надолго?	2	1	0

2.1.4 Тестирование больных по ЕРІ

Личностный опросник Айзенка является классическим опросником для определения типа личности и эмоциональной стабильности/нестабильности – нейротизма [48]. Вопросник содержит 57 вопросов, 24 из которых направлены на выявление экстраверсии-интроверсии, 24 других - на оценку нейротизма, остальные 9 составляют контрольную группу вопросов, предназначенную для оценки искренности испытуемого, его отношения к обследованию и достоверности результатов. Г. Айзенк разработал два варианта данной методики (А и Б), которые отличаются только текстом опросника. Инструкция, ключ и обработка данных дублируются. Наличие двух форм позволяет психологу проводить повторное исследование. В исследовании поочередно использовались варианты А и Б.

Вариант А

№	Вопрос	«Да»	«Нет»
1	Часто ли вы испытываете тягу к новым впечатлениям, к тому, чтобы отвлечься, испытывать сильные ощущения?		
2	Часто ли вы чувствуете, что нуждаетесь в друзьях, которые могут вас понять, ободрить или посочувствовать?		
3	Считаете ли вы себя беззаботным человеком?		
4	Очень ли трудно вам отказываться от своих намерений?		
5	Обдумываете ли вы свои дела не спеша и предпочитаете		

	ли подождать, прежде чем действовать?		
6	Всегда ли вы сдерживаете свои обещания, даже если это вам невыгодно?		
7	Часто ли у вас бывают спады и подъемы настроения?		
8	Быстро ли вы обычно действуете и говорите, не тратите ли много времени на обдумывание?		
9	Возникало ли у вас когда-нибудь чувство, что вы несчастны, хотя никакой серьезной причины для этого не было?		
10	Верно ли, что на спор вы способны решиться на все?		
11	Смущаетесь ли вы, когда хотите познакомиться с человеком противоположного пола, который вам симпатичен?		
12	Бывает ли когда-нибудь, что, разозлившись, вы выходите из себя?		
13	Часто ли бывает, что вы действуете необдуманно, под влиянием момента?		
14	Часто ли вас беспокоят мысли о том, что вам не следовало чего-либо делать или говорить?		
15	Предпочитаете ли вы чтение книг встречам с людьми?		
16	Верно ли, что вас легко задеть?		
17	Любите ли вы часто бывать в компании?		
18	Бывают ли иногда у вас такие мысли, которыми вам не хотелось бы делиться с другими людьми?		
19	Верно ли, что иногда вы настолько полны энергии, что все горит в руках, а иногда чувствуете сильную вялость?		
20	Стараетесь ли вы ограничить круг своих знакомых небольшим числом самых близких друзей?		
21	Много ли вы мечтаете?		

22	Когда на вас кричат, отвечаете ли вы тем же?		
23	Считаете ли вы все свои привычки хорошими?		
24	Часто ли у вас появляется чувство, что вы в чем-то виноваты?		
25	Способны ли вы иногда дать волю своим чувствам и беззаботно развлечься с веселой компанией?		
26	Можно ли сказать, что нервы у вас часто бывают натянуты до предела?		
27	Слывете ли вы за человека живого и веселого?		
28	После того как дело сделано, часто ли вы мысленно возвращаетесь к нему и думаете, что могли бы сделать лучше?		
29	Чувствуете ли вы себя беспокойно, находясь в большой компании?		
30	Бывает ли, что вы передаете слухи?		
31	Бывает ли, что вам не спится из-за того, что в голову лезут разные мысли?		
32	Что вы предпочитаете, если хотите узнать что-либо: найти в книге или спросить у друзей?		
33	Бывают ли у вас сильные сердцебиения?		
34	Нравится ли вам работа, требующая сосредоточения?		
35	Бывают ли у вас приступы дрожи?		
36	Всегда ли вы говорите только правду?		
37	Бывает ли вам неприятно находиться в компании, где все подшучивают друг над другом?		
38	Раздражительны ли вы?		
39	Нравится ли вам работа, требующая быстрого действия?		
40	Верно ли, что вам часто не дают покоя мысли о разных неприятностях и «ужасах», которые могли бы произойти,		

	хотя все кончилось благополучно?		
41	Верно ли, что вы неторопливы в движениях и несколько медлительны?		
42	Опаздывали ли вы когда-нибудь на работу или на встречу с кем-либо?		
43	Часто ли вам снятся кошмары?		
44	Верно ли, что вы так любите поговорить, что не упускаете любого удобного случая побеседовать с новым человеком?		
45	Беспокоят ли вас какие-нибудь боли?		
46	Огорчились бы вы, если бы долго не могли видаться со своими друзьями?		
47	Можете ли вы назвать себя нервным человеком?		
48	Есть ли среди ваших знакомых такие, которые вам явно не нравятся?		
49	Могли бы вы сказать, что вы уверенный в себе человек?		
50	Легко ли вас задевает критика ваших недостатков или вашей работы?		
51	Трудно ли вам получить настоящее удовольствие от мероприятий, в которых участвует много народа?		
52	Беспокоит ли вас чувство, что вы чем-то хуже других?		
53	Сумели бы вы внести оживление в скучную компанию?		
54	Бывает ли, что вы говорите о вещах, в которых совсем не разбираетесь?		
55	Беспокоитесь ли вы о своем здоровье?		
56	Любите ли вы подшутить над другими?		
57	Страдаете ли вы бессонницей?		

Вариант Б

№	Вопрос	«Да»	«Нет»
1	Нравится ли вам оживление и суeta вокруг вас?		
2	Часто ли у вас бывает беспокойное чувство, что вам что-нибудь хочется, а вы не знаете что?		
3	Вы из тех людей, которые не лезут за словом в карман?		
4	Чувствуете ли вы себя иногда счастливым, а иногда печальным без какой-либо причины?		
5	Держитесь ли вы обычно в тени на вечеринках или в компании?		
6	Всегда ли в детстве вы делали немедленно и безропотно то, что вам приказывали?		
7	Бывает ли у вас иногда дурное настроение?		
8	Когда вас втягивают в ссору, предпочитаете ли вы отмолчаться, надеясь, что все обойдется?		
9	Легко ли вы поддаетесь переменам настроения?		
10	Нравится ли вам находиться среди людей?		
11	Часто ли вы теряли сон из-за своих тревог?		
12	Упрямитесь ли вы иногда?		
13	Могли бы вы назвать себя бесчестным?		
14	Часто ли вам приходят хорошие мысли слишком поздно?		
15	Предпочитаете ли вы работать в одиночестве?		
16	Часто ли вы чувствуете себя апатичным и усталым без серьезной причины?		
17	Вы по натуре живой человек?		
18	Смеетесь ли вы иногда над неприличными шутками?		
19	Часто ли вам что-то так надоедает, что вы чувствуете себя «сытым по горло»?		
20	Чувствуете ли вы себя неловко в какой-либо одежде,		

	кроме повседневной?		
21	Часто ли ваши мысли отвлекаются, когда вы пытаетесь сосредоточиться на чем-то?		
22	Можете ли вы быстро выразить ваши мысли словами?		
23	Часто ли вы бываете погружены в свои мысли?		
24	Полностью ли вы свободны от всяких предрассудков?		
25	Нравятся ли вам первоапрельские шутки?		
26	Часто ли вы думаете о своей работе?		
27	Очень ли вы любите вкусно поесть?		
28	Нуждаетесь ли вы в дружески расположенном человеке, чтобы выговориться, когда вы раздражены?		
29	Очень ли вам неприятно брать займы или продавать что-нибудь, когда вы нуждаетесь в деньгах?		
30	Хвастаетесь ли вы иногда?		
31	Очень ли вы чувствительны к некоторым вещам?		
32	Предпочли бы вы остаться в одиночестве дома, чем пойти на скучную вечеринку?		
33	Бываете ли вы иногда беспокойными настолько, что не можете долго усидеть на месте?		
34	Склонны ли вы планировать свои дела тщательно и раньше чем следовало бы?		
35	Бывают ли у вас головокружения?		
36	Всегда ли вы отвечаете на письма сразу после прочтения?		
37	Справляетесь ли вы с делом лучше, обдумав его самостоятельно, а не обсуждая с другими?		
38	Бывает ли у вас когда-либо одышка, даже если вы не делали никакой тяжелой работы?		
39	Можно ли сказать, что вы человек, которого не волнует,		

	чтобы все было именно так, как нужно?		
40	Беспокоят ли вас ваши нервы?		
41	Предпочитаете ли вы больше строить планы, чем действовать?		
42	Откладываете ли вы иногда на завтра то, что должны сделать сегодня?		
43	Нервничаете ли вы в местах, подобных лифту, метро, туннелю?		
44	При знакомстве вы обычно первыми проявляете инициативу?		
45	Бывают ли у вас сильные головные боли?		
46	Считаете ли вы обычно, что все само собой уладится и придет в норму?		
47	Трудно ли вам заснуть ночью? '		
48	Лгали ли вы когда-нибудь в своей жизни?		
49	Говорите ли вы иногда первое, что придет в голову?		
50	Долго ли вы переживаете после случившегося конфуза?		
51	Замкнуты ли вы обычно со всеми, кроме близких друзей?		
52	Часто ли с вами случаются неприятности?		
53	Любите ли вы рассказывать истории друзьям?		
54	Предпочитаете ли вы больше выигрывать, чем проигрывать?		
55	Часто ли вы чувствуете себя неловко в обществе людей выше вас по положению?		
56	Когда обстоятельства против вас, обычно вы думаете тем не менее, что стоит еще что-либо предпринять?		
57	Часто ли у вас сосет под ложечкой перед важным делом?		

Ключ.

Экстраверсия/интроверсия:

- «да» (+): 1, 3, 8, 10, 13, 17, 22, 25, 27, 39, 44, 46, 49, 53, 56;

- «нет» (-): 5, 15, 20, 29, 32, 34, 37, 41, 51.

Нейротизм (эмоциональная стабильность / эмоциональная нестабильность):

- «да» (+): 2, 4, 7, 9, 11, 14, 16, 19, 21, 23, 26, 28, 31, 33, 35, 38, 40, 43, 45, 47, 50, 52, 55, 57.

«Шкала лжи»:

- «да» (+): 6, 24, 36;
- «нет» (-): 12, 18, 30, 42, 48, 54.

Ответы, совпадающие с ключом, оцениваются в 1 балл.

Интерпретация результатов

При анализе результатов следует придерживаться следующих ориентиров.

Экстраверсия:

- больше 19 – яркий экстраверт,
- больше 15 – экстраверт
- 12 – среднее значение,
- меньше 9 – интроверт,
- меньше 5 – глубокий интроверт.

Нейротизм:

- больше 19 – очень высокий уровень нейротизма,
- больше 14 – высокий уровень нейротизма,
- 9 – 13 – среднее значение,
- меньше 7 – низкий уровень нейротизма.

Ложь:

- больше 4 – неискренность в ответах, свидетельствующая также о некоторой демонстративности поведения и ориентированности испытуемого на социальное одобрение,
- меньше 4 – норма.

2.1.5 Опрос больных по методике САН

Опрос начинается со слов: «Вам предлагается описать свое состояние в настоящий момент, с помощью таблицы, состоящей из 30 полярных признаков. Вы должны в каждой паре выбрать ту характеристику, которая наиболее точно описывает Ваше состояние и отметить цифру, которая соответствует степени (силе) выраженности данной характеристики» [48].

При обработке результатов исследования оценки пересчитываются в «сырые» баллы от 1 до 7 (крайняя степень выраженности негативного полюса пары оценивается в 1 балл, а крайняя степень выраженности позитивного полюса пары — в 7). При этом нужно учитывать, что полюса шкал постоянно меняются.

Вариант 1. Полученные баллы группируются в соответствии с ключами в три категории и подсчитывается количество баллов по каждой из них:

- Самочувствие: 1, 2, 7, 8, 13, 14, 19, 20, 25, 26.
- Активность: 3, 4, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 27, 28.
- Настроение: 5, 6, 11, 12, 17, 18, 23, 24, 29, 30.

Полученные результаты по каждой категории делятся на 10.

Интерпретация:

- средний балл шкалы равен 4. Оценки, превышающие 4 балла, говорят о благоприятном состоянии испытуемого;
- оценки ниже 4 баллов свидетельствуют о не благоприятном состоянии испытуемого;
- оценки состояния, лежащие в диапазоне 5,0—5,5 баллов свидетельствуют о нормальном состоянии испытуемого.

Следует учитывать, что при анализе функционального состояния испытуемого важны не только значения отдельных показателей САН, но и их соотношение.

1.	Самочувствие хорошее	3 2 1 0 1 2 3	Самочувствие плохое
2.	Чувствую себя сильным	3 2 1 0 1 2 3	Чувствую себя слабым
3.	Пассивный	3 2 1 0 1 2 3	Активный
4.	Малоподвижный	3 2 1 0 1 2 3	Подвижный
5.	Веселый	3 2 1 0 1 2 3	Грустный
6.	Хорошее настроение	3 2 1 0 1 2 3	Плохое настроение
7.	Работоспособный	3 2 1 0 1 2 3	Разбитый
8.	Полный сил	3 2 1 0 1 2 3	Обессиленный
9.	Медлительный	3 2 1 0 1 2 3	Быстрый
10.	Бездеятельный	3 2 1 0 1 2 3	Деятельный
11.	Счастливый	3 2 1 0 1 2 3	Несчастный
12.	Жизнерадостный	3 2 1 0 1 2 3	Мрачный
13.	Напряженный	3 2 1 0 1 2 3	Расслабленный
14.	Здоровый	3 2 1 0 1 2 3	Больной
15.	Безучастный	3 2 1 0 1 2 3	Увлеченный
16.	Равнодушный	3 2 1 0 1 2 3	Взволнованный
17.	Восторженный	3 2 1 0 1 2 3	Унылый
18.	Радостный	3 2 1 0 1 2 3	Печальный
19.	Отдохнувший	3 2 1 0 1 2 3	Усталый
20.	Свежий	3 2 1 0 1 2 3	Изнуренный
21.	Сонливый	3 2 1 0 1 2 3	Возбужденный
22.	Желание отдохнуть	3 2 1 0 1 2 3	Желание работать
23.	Спокойный	3 2 1 0 1 2 3	Озабоченный
24.	Оптимистичный	3 2 1 0 1 2 3	Пессимистичный
25.	Выносливый	3 2 1 0 1 2 3	Утомляемый
26.	Бодрый	3 2 1 0 1 2 3	Вялый
27.	Соображать трудно	3 2 1 0 1 2 3	Соображать легко
28.	Рассеянный	3 2 1 0 1 2 3	Внимательный

29.	Полный надежд	3 2 1 0 1 2 3	Разочарованный
30.	Довольный	3 2 1 0 1 2 3	Недовольный

2.1.6 Тестирование больных по ОДС

Для выявления возможных психосоциальных, материальных причин и причин военного характера, способствующих развитию депрессивного состояния и жизненного истощения у больных ГБ II стадии, проживающих на территории Донбасса, разработан ОДС, состоящий из 15 вопросов. Вопросы учитывают специфику ситуации, сложившейся на Донбассе в период с апреля-мая 2014 года, когда началась т.н. антитеррористическая операция (АТО) по настоящее время. На каждый вопрос больной может дать ответ «Да» (1 балл) или «Нет» (0 баллов); чем выше балл, тем больше факторов, влияющих на психическую сферу больного.

№	Вопрос	«Да»	«Нет»
1	Вы проживаете без семьи?	1	0
2	Вы опасаетесь за свое здоровье?	1	0
3	Вас сильно беспокоит гражданский конфликт на Донбассе?	1	0
4	Вы потеряли жилье или имущество в результате боевых действий?	1	0
5	У Вас нет постоянной работы или других источников существования?	1	0
6	Вы боитесь, что за Вами некому будет ухаживать в старости?	1	0
7	Вы проживаете в районе, который подвергается обстрелам?	1	0
8	Бывает так, что нет средств для покупки лекарств?	1	0

9	Вы потеряли кого-нибудь из близких людей в этой войне?	1	0
10	Вы постоянно испытываете финансовые затруднения?	1	0
11	Вы переживаете из-за разрыва связей с родственниками или друзьями в результате гражданского конфликта?	1	0
12	Вас беспокоит неясность сроков окончания конфликта?	1	0
13	Бывает так, что хочется плакать?	1	0
14	Есть случаи, что с Вами перестали общаться родные или друзья из-за того, что Вы не покинули свой дом, а остались «на протестной территории»?	1	0
15	Вы считаете, что все плохо и виновата в этом война?	1	0

2.1.7 Тестирование больных по SMG

Определение уровня комплаентности осуществлялось по SMG [5, 48, 119, 310]. Данный метод позволяет оценить исходную приверженность пациентов лечению, а так же динамику этого показателя в ходе исследования. Шкала предназначена для заполнения самим пациентом. Как альтернатива – врач (провизор) может зачитывать вопросы и помечать ответы на них.

В оригинальной шкале каждый пункт оценивается по принципу "Да-Нет", при этом ответ "Да" оценивается в 0 баллов, а ответ "Нет" – в 1 балл. Шкала состоит из четырёх вопросов, касающихся отношения пациента к приёму препаратов:

№	Вопрос	«Да»	«Нет»
1	Забывали ли Вы когда-либо принять препараты?	0	1
2	Относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?	0	1

3	Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	0	1
4	Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?	0	1

Комплаентными (приверженными) считаются больные, набравшие 4 балла. Больные, набравшие 2 балла и менее, считаются неприверженными. Больные, набравшие 3 балла, считаются недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности.

2.1.8 Опрос больных по опроснику НАН

Данный опросник предложен в 2016 году для выявления причин низкой приверженности лечению больных, проживающих в условиях гражданского конфликта [119]. С учетом того, что общая ситуация на Донбассе к началу, а также в период проведения исследования, не изменилась, данный опросник использовался в первоначальной редакции. Опросник НАН содержит 5 основных вопросов, позволяющих выявить причины низкой комплаентности больных, проживающих на Донбассе с момента начала гражданского конфликта. Вопрос №2 содержит 3 уточняющих подпункта, позволяющих выявить причины, связанные с состоянием здоровья пациента, а также социального и военного характера.

№	Вопрос	«Да»	«Нет»
1	Отсутствие принимаемых Вами препаратов в аптечной сети		
2	Ограничение возможности посетить аптеку, с целью приобрести препараты для лечения, из-за:		
2.1	плохое самочувствие		
2.2	боязнь выйти из дома, связанная с напряженной		

	обстановкой, боевыми действиями		
2.3	недостаточно средств на приобретение препаратов		
3	Иногда забываю принимать лекарство		
4	Считаю лечение необязательным		
5	Высокая общая стоимость лечения		

2.1.9 Оценка у больных КЖ по опроснику «SF-36»

Оценка КЖ проводилась с помощью русской редакции опросника «SF-36 Health Status Survey» [22, 26, 48]. Опросник содержит 36 вопросов, которые охватывают 8 категорий качества жизни и дает полное представление, как о физическом, так и о психическом компонентах здоровья.

Шкалы группируются в два показателя: РН («физический компонент здоровья») и МН («психологический компонент здоровья») [45, 48]:

1. Физический компонент здоровья (Physical health – РН) Составляющие шкалы:

- физическое функционирование;
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием;
- физические боли;
- восприятие общего состояния здоровья.

2. Психологический компонент здоровья (Mental Health – МН)

Составляющие шкалы:

- психическое здоровье;
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием;
- социальное функционирование;
- энергичность / жизнеспособность.

В результате расчетов получают показатели КЖ отдельно для каждой из 8 категорий КЖ, имеющие значение от 0 до 100, причем более высокий показатель указывает на более высокий уровень качества жизни.

Методика была валидизирована при исследовании лиц, относящихся к разным популяциям. В настоящее время «Sf-36» считается «золотым стандартом» общих методик оценки КЖ [78].

Опросник оценки качества жизни «Sf-36»

Количество пунктов	36
Количество шкал	8
Шкалы	• физическое функционирование (Physical Functioning – PF); • ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP); • физические боли (Bodily pain – BP); • восприятие общего состояния здоровья (General Health – GH); • энергичность / жизнеспособность (Vitality – VT); • социальное функционирование (Social Functioning – SF); • ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE); • психическое здоровье (Mental Health – MH).
Способ ответов на вопросы	Шкала Ликерта (Likert scale).
Способ заполнения	Заполнение пациентом.
Типы показателя	Отдельные показатели каждой из шкал.



Рис. 1. Используемые методы исследования

2.1.10 Этап II (2-24 недели)

Как уже отмечалось, в начале этапа II исследования, в котором приняли участие 216 больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, было осуществлено распределение пациентов на 3-и группы: больные 1-й группы (n=71) в дополнение к антигипертензивной терапии проводили сеансы аутотренинга (2.1.13); схема лечения пациентов 2-й группы (n=72) была следующей: антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка (2.1.14), а 3-й группы (n=73): антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка + L аргинин (2.1.15).

На первом визите этапа II были выполнены следующие исследования:

- оценка показателей суточного мониторирования АД (СМАД);
- оценка эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (ЭРСТ).
- клинический и биохимический анализы крови (больные 3-й группы).

2.1.11 Проведение больным СМАД

У части больных, принимавших участие в этапе II исследования (всего 90 больных, по 30 из каждой группы) на визитах неделя 2 и 24 наблюдения было проведено СМАД. Таким образом, для осуществления СМАД были сформированы группы 1.1, 2.1 и 3.1.

СМАД осуществлялось с помощью портативной системы «Кардиотехника-4000 АД» (Россия), в котором используется осциллометрический метод измерения АД [48. 186]. Установку аппарата проводили между 8:00 и 9:00 утра на среднюю треть плеча недоминантной руки. Продолжительность мониторирования составляла $25,3 \pm 0,7$ часа. Интервал между измерениями в дневное время (с 6:00 до 22:00) – 15 минут, в ночное (с 22:00 до 6:00) – 20 минут. При ошибке измерения автоматически проводился одноразовый повтор через 2 минуты. Общее количество автоматических измерений – не менее 90. Результаты мониторинга учитывались при наличии не менее 80% успешных измерений.

Анализировались следующие показатели СМАД: среднее систолическое (САД_{ср.}), среднее диастолическое (ДАД_{ср.}) АД за сутки. Суточный («циркадный») ритм АД оценивали по степени ночного снижения (CHC) АД, который являлся разницей между уровнем АД (САД и ДАД соответственно) днем и ночью:

$$CHC = \frac{(АДд - АДн) \times 100\%}{АДд}, \text{ где } (2.1)$$

АДд – артериальное давление днем;

АДн – артериальное давление ночью.

У большинства людей колебания АД имеют двухфазный ритм, для которого характерно ночное снижение АД как у нормотоников, так и у гипертоников, и величина его может варьировать индивидуально [6]. Выраженность двухфазного ритма АД оценивается по перепаду «день-ночь» или по степени ночного снижения (CHC) для САД и ДАД. CHC, отражающая вариабельность АД, представляет разницу между средними значениями АД в дневное и ночное время в процентах. Нормальные значения CHC – 10-20%, то есть средний уровень ночного АД должен быть не менее чем на 10% ниже среднедневного. Такое снижение АД ночью является неотъемлемой частью циркадного ритма и не зависит от среднего значения АД в дневные часы [6, 41, 47]. На основании оценки этого показателя выделяли больных с типами суточного профиля АД: «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью (CHC АД – 10-20%); «Over-dipper» – с излишним снижением АД ночью (CHC АД > 20%), «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (CHC АД < 10%); «Night-peaker» – с устойчивым повышением АД ночью (CHC АД < 0%) [186].

Также анализировались интегральные показатели перегрузки организма давлением: гипертонический временной индекс (ГВИ, %), который показывает, в каком проценте измерений АД было выше нормы. В работе мы ориентировались на следующие значения ГВИ: нормальный –

< 15%; пограничный – $\geq 15\%$, повышенный – $\geq 30\%$. Индекс площадей (ИП), по которому можно судить о том, какая гипертоническая нагрузка действует на организм (т.е. в течение какого времени наблюдается повышенное АД и насколько, в среднем, оно превышает верхнюю границу диапазона). Поскольку площадь зависит не только от величины подъема давления, но и от продолжительности эпизода, это необходимо учитывать при анализе дневных и ночных эпизодов и сравнительной оценке ИП в процессе лечения. «Критическими» величинами дневного АД считали 140/90 мм рт.ст., ночного – 120/80 мм рт.ст. ИП в совокупности с ГВИ позволяет судить об эффективности антигипертензивной терапии.

Периоды мониторингования были разделены на этапы день/ночь согласно бодрствования/сна [48, 196]. Результаты оценивали в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2003).

2.1.12 Оценка у больных ЭРСТ

У части больных, принимавших участие в этапе II исследования (всего 90 больных, по 30 из каждой группы) на визитах неделя 2 и 24 наблюдения было проведено ЭРСТ. Таким образом, для осуществления ЭРСТ были сформированы группы 1.1.1, 2.1.1 и 3.1.1. Методика предусматривает наличие группы контроля (здоровые добровольцы), которая также состояла из 30 человек.

Celermajer и соавт. [48] был предложен неинвазивный метод индуцирования эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) с использованием потокзависимой вазодилатации в условиях реактивной гиперемии плечевой или бедренной артерий, а при изучении эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) – сублингвальный прием нитроглицерина. Метод основан на способности эндотелия высвобождать NO в условиях реактивной гиперемии. В своих исследованиях они измеряли диаметр плечевой и бедренной артерий в процессе реактивной гиперемии (до

и после артериальной окклюзии) и после сублингвального приема нитроглицерина. Обе процедуры вызывали дилатацию, однако первая из них была обусловлена эндотелийзависимым релаксирующим фактором, т. е. являлась эндотелийзависимой вазодилатацией, в то время как последняя была вызвана непосредственным влиянием препарата на гладкие мышцы сосудов, т. е. являлась эндотелийнезависимой. Дилатацию оценивали по изменению диаметра артерий с помощью ультразвука высокого разрешения. Данный метод через механическую стимуляцию эндотелия периферическим кровотоком дает возможность неинвазивной оценки ЭЗВД.

Исследования проводили на плечевой артерии с помощью линейного датчика 10 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы «Ultramark-8» (США). Артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Диаметр артерии измеряли на фиксированном расстоянии от анатомических ориентиров с помощью измерителей ультразвукового прибора. Перед исследованием пациент лежал на спине в состоянии покоя в течение 5 минут при температуре воздуха в помещении 22-25⁰С. Изначально измеряли диаметр сосуда и скорость артериального кровотока в диастолу, после чего для получения ускоренного кровотока вокруг предплечья накладывали манжету сфигмоманометра ниже места локализации плечевой артерии и накачивали ее до давления, превышающего ТВ на 50 мм рт.ст. [69].

Оригинальная методика, предложенная D.Celermajer и соавт. [48], предполагает окклюзии плечевой артерии в течение 5 минут, что является травматичным и плохо переносится больными. В настоящем исследовании данная методика использовалась в модификации, разработанной в ИНВХ (рационализаторское предложение, удостоверение № 103 от 30.09.99), согласно которой время окклюзии составляет 2,5 минуты [48].

Непосредственно после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15 секунд (фаза реактивной гиперемии) измеряли скорость кровотока в артерии. Через 60-90 секунд оценивали ее диаметр. Именно в такой временной

промежуток происходит максимальная дилатация сосуда в норме. У больных с нарушенной вазодилатирующей функцией эндотелия через 60-90 секунд реактивной гиперемии диаметр артерии или не меняется, или наблюдается парадоксальная вазоконстрикция. У таких больных увеличение диаметра наблюдается через 3-5 минут. В случае регистрации у пациентов констрикции плечевой артерии или отсутствии ее расширения через 60-90 секунд реактивной гиперемии, осуществлялось измерения диаметра сосуда через каждые 30 секунд в течение 5 минут. Через 10 минут после восстановления исходного диаметра артерии пациент принимал сублингвально 500 мкг нитроглицерина, после чего повторно измерялся диаметр сосуда. Полученные данные оценивали по отношению к исходным величинам и сопоставляли с эндотелийнезависимой вазодилатацией после сублингвального приема нитроглицерина, что позволяло исключить дисфункцию гладкомышечных клеток артерии. Считают, что нормальной реакцией плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии (после окклюзии) является ее дилатация более чем на 10% от первоначального диаметра; меньшие значения дилатации артерии или ее сдвиг считаются патологическими. Действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов экзогенные нитраты, например нитроглицерин (как донатор оксида азота), во всех случаях вызывают эндотелийнезависимую вазодилатацию.

Метод весьма полезен для оценки ранних изменений нарушения тонуса артерий и их обратимости, особенно в группах с факторами риска, и нашел широкое применение, как за рубежом, так и в России.

2.1.13 Методика проведения аутотренинга

Комплексная методика включала обучающий курс и самостоятельное повторение самовнушений с лечебной целью (собственно аутотренинг) [13].

Перед началом занятий пациентам в доступной форме сообщали о роли психической деятельности и коры головного мозга в регуляции деятельности мышц, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма, после

чего объясняли физиологические и психологические основы метода и его направленность на лечение и профилактику гипертонической болезни. С учетом чистого "лекционного" времени и обычно следующих за этим многочисленных вопросов вводная лекция (беседа) длилась 1 - 1 ½ ч.

После небольшого перерыва, в зависимости от качественного состава группы, условий проведения тренировки и времени суток, обучаемым предлагалось принять одно из следующих положений (рис. 12):

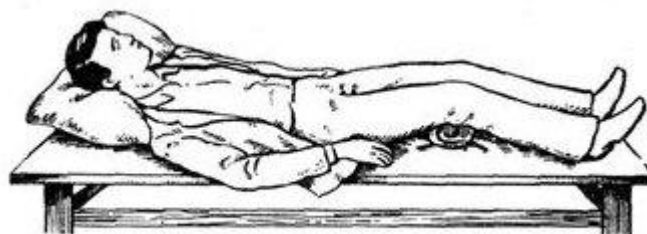
1. Положение сидя - поза "кучера на дрожжах". Обучаемый сидит на стуле, голова слегка опущена, предплечья свободно лежат на передней поверхности бедер, кисти свешены и расслаблены, ноги удобно расставлены.



2. "Пассивная поза" (поза "полусна в кресле", поза "полулежа в кресле") - пациент сидит в мягком кресле с прямой или (лучше) слегка отклоненной высокой спинкой. Затылок и спина удобно и мягко опираются о спинку кресла, руки расслаблены, лежат на подлокотниках, ноги немного расставлены.



3. Положение лежа на спине - пациент лежит на спине на мягкой кушетке или на постели, голова слегка приподнята на низкой подушке, руки свободно лежат вдоль туловища, несколько согнуты в локтевых суставах, ладонями вниз, ноги вытянуты и немного разведены носками кнаружи. Иногда для удобства под колени подкладывался мягкий валик. В условиях стационара упражнения выполнялись лежа и на обычной больничной койке.



Во время всего обучающего курса на групповых занятиях использовалась какая-то одна из предложенных поз, так как со стандартным исходным положением аутогенных упражнений "рефлекторно связывается и весь заучиваемый процесс". В дальнейшем, после того, как обучающий курс был закончен, выполнялись самостоятельные упражнения и в иных позах, адекватных обстановке. В частности, при трехразовых ежедневных упражнениях работающие пациенты могли использовать в обеденное время позу сидя, а утром и вечером - лежа.

Общая схема и этапность групповых занятий.

Обучающий курс проводился в форме гетеротренинга, осуществляемого под руководством врача [13, 33].

Коллективные обучающие гетерогенные тренировки проводились через день, в одно и то же, как правило, вечернее, время (с 18 до 20 ч), в специально оборудованном помещении (тихом и теплом, но не жарком), при неярком освещении. При амбулаторном проведении обучающего курса в холодное время года перед началом занятий обучаемым предоставлялось время для согревания за счет увеличения продолжительности вводной беседы и обсуждения результатов самостоятельных занятий. С 6-8-го занятия от обучаемых требовалась выработка умения проводить аутогенные тренировки в условиях внешних помех (шум вне помещения, яркий свет).

Самостоятельное повторение занятий (собственно аутотренинг) в процессе обучающего курса больным рекомендовалось проводить ежедневно не менее 3 раз в день. При этом, для повышения эффективности аутосуггестии применялась аудиозапись использовавшихся при гетеротренинге формул самовнушения. Промежуток между фразами составлял 30 с.

Таким образом, обучающий курс являлся коллективно-индивидуальным. Основная задача обучающего курса состояла в постепенном развитии у пациентов навыков самовоздействия.

Вначале осуществлялось обучение успокаивающей части аутотренинга: в течение 24 - 30 дней, при условии проведения трех-четырех гетерогенных тренировок в неделю (общий курс - 12 занятий). Затем таким же образом проводилось обучение самовнушению с лечебной целью (общий курс - 12 занятий).

В процессе коллективных занятий осваивались базисные упражнения аутогенной тренировки и формировались основные навыки самовоздействия, преимущественно на эмоционально-вегетативную и мышечную сферы. Этим целям служили, прежде всего, упражнения в тренированной мышечной

релаксации и упражнения вызывания тепла в конечностях с последующей генерализацией ощущений. Являясь базисными, эти упражнения применялись с первого занятия до последнего при постепенном сокращении формул гетеро- и ауто-суггестии. Например, если на первом занятии (и последующих трех) упражнения общего успокоения содержали пять развернутых формул самовнушения с суггестивным подкреплением, то, начиная с пятого занятия, опускалось суггестивное подкрепление и оставались пять "задающих" формул, а с девятого - необходимые ощущения вызывались с помощью только одной ("ключевой") формулы самовнушения. Например, трансформация формул самовнушения общего успокоения выглядела следующим образом (нумерация ключевых формул выделена полужирным шрифтом):

Упражнения, направленные на общее успокоение:

1 - 4-е занятия:

1. Я совершенно спокоен...

Вспомните чувство приятного покоя, когда-либо Вами испытанное.

2. Что-либо перестало меня тревожить...

Вспомните чувство приятного, безмятежного покоя, когда после напряженной работы Вы приходите домой и ложитесь отдыхать.

3. Все мои мышцы приятно расслаблены для отдыха...

Почувствуйте это расслабление. Сделать это легко. Удобная поза сама по себе приводит к расслаблению мышц. Почувствуйте это расслабление.

4. Все мое тело полностью отдыхает...

Вспомните чувство приятного отдыха и расслабления, когда Вы лежите в теплой ванне.

5. Я совершенно спокоен...

Думайте о покое, отдыхе.

5 - 8-е занятия:

1. Я совершенно спокоен...

2. Кто-либо перестал меня тревожить...

3. Все мои мышцы приятно расслаблены для отдыха...
4. Все мое тело полностью отдыхает...
5. Я совершенно спокоен.

9- 12-е занятия:

1. Я совершенно спокоен.

Общая схема комплексной методики и план-график проведения гетерогенных тренировок приведены ниже.

Комплексная методика аутогенной тренировки

I. Обучающий курс аутогенной тренировки:

Вводная лекция [13].

Последовательность основных комплексов упражнений:

1. Общее успокоение.
2. Достижение тренированной мышечной релаксации.
Варианты: а) самовнушение ощущений тяжести;
б) идеомоторные релаксирующие упражнения;
в) последовательное применение вариантов а) и б).
3. Вызывание ощущений тепла в конечностях.
4. Вызывание ощущений тепла в солнечном сплетении.
5. Овладение регуляцией ритма и частоты дыхания.
6. Овладение регуляцией ритма и частоты сердечной деятельности.
7. Мобилизующие упражнения.
8. Общее укрепление эмоционально-волевой сферы.
9. Самовнушения с лечебной целью.

II. Самостоятельное повторение самовнушений с лечебной целью (собственно аутотренинг) ежедневно не менее 3 раз в день постоянно.

№ упражнений	Наименование комплексов упражнений	1 – й этап				2 – й этап				3 – й этап							
		1 – ая неделя				2 – ая неделя				3 – ая неделя				4 – ая неделя			
		Номера занятий															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
1	„Успокоение“	■	■	■	■	■	■	■	○	○	○	○					
2	„Релаксация“	■	■	■	■	■	■	■	○	○	○	○					
3	„Тепло“	■	■	■	■	■	■	■	○	○	○	○					
		■	■	■	■	■	■	■	○	○	○	○					
		■	■	■	■	■	■	■	○	○	○	○					
4	„Живот“	■	■	■	■	■	■	■	○	○	○	○					
5	„Дыхание“	■	■	■	■	■	■	■	○	○	○	○					
6	„Сердце“	■	■	■	■	■	■	■	○	○	○	○					
7	„Мобилизация“	■	■	■	■	■	■	○	○	○	○	○					

■ – используются полные формулы самовнушений с суггестивным подкреплением и сенсорной репродукцией;
■ – суггестивное подкрепление не дается, сенсорная репродукция при необходимости осуществляется самостоятельно, используются только задающие формулы самовнушений;
○ – необходимые ощущения вызываются только с помощью „ключевой“ формулы каждого упражнения.

План-график и этапность проведения гетерогенного обучающего курса аутогенной тренировки

Техника гетерогенных тренировок.

После того, как пациенты приняли одно из исходных положений и с выдохом закрыли глаза, врачом дается следующая "установка: "Итак, принятое положение удобно, ничто Вам не мешает, не тревожит, не беспокоит. Приступаем к тренировке" [13, 33].

Основные словесные формулы излагаются врачом в спокойной естественной форме; суггестивное подкрепление дается несколько пониженным тоном. После каждой формулы выдерживается пауза 5 -7 с, во время которой обучаемые мысленно повторяют сказанное врачом и вызывают у себя яркие образные представления о сказанном.

Структура 1- 4-го занятия гетерогенного курса:

1-е упражнение;

2-е упражнение;

3-е упражнение.

I. Упражнения, направленные на общее успокоение:

1. Я совершенно спокоен...

Вспомните чувство приятного покоя, когда-либо Вами испытанного.

2. Что-либо перестало меня тревожить...

Вспомните чувство приятного, безмятежного покоя, когда после напряженной работы Вы приходите домой и ложитесь отдыхать.

3. Все мои мышцы приятно расслаблены для отдыха...

Почувствуйте это расслабление. Сделать это легко. Удобная поза сама по себе приводит к расслаблению мышц. Почувствуйте это расслабление.

4. Все мое тело полностью отдыхает...

Вспомните чувство приятного отдыха и расслабления, когда Ваше тело лежит в теплой ванне.

5. Я совершенно спокоен...

Думайте о покое, отдыхе.

II. Упражнения, направленные на достижение тренированной мышечной релаксации (на 1-ом и 2-м занятиях формулы 4 и 5 не используются)

Переносим все внимание и внутренний взор на правую руку и приступаем к самовнушению.

1. Я чувствую приятную тяжесть в правой руке...

Образно представьте, что Ваша правая рука, как полый сосуд, наполняется (наливается) свинцом, тяжелея все больше и больше.

2. Чувство тяжести в моей правой руке все больше и больше нарастает...

Рука все больше и больше тяжелеет, тяжелый густой свинец наполняет Вашу руку.

3. Моя правая рука очень тяжелая...

Продолжайте как можно ярче удерживать образное представление, зафиксируйте это ощущение.

4. Приятная тяжесть наполняет мои руки и ноги...

Перенесите внутренний взор и образно представьте, как Ваши обе руки и ноги наполняются (наливаются) свинцом, тяжелея все больше и больше.

5. Чувство приятной тяжести во всем теле все больше и больше нарастает...

Приятная тяжесть, тяжелый густой свинец наполняет Ваши руки и ноги.

6. Все мое тело очень тяжелое...

Сосредоточьтесь на всем теле, прочувствуйте эту тяжесть, зафиксируйте это приятное ощущение расслабления и тяжести.

7. Все мое тело расслабленное и тяжелое...

III. Упражнения, направленные на вызывание ощущения тепла в конечностях:

1. Я чувствую приятное тепло в правой руке...

Представьте себе, что Вы погружаете правую руку в очень теплую, почти горячую воду.

2. Кровеносные сосуды правой руки слегка расширились...

Вспомните, как краснеет правая рука, когда Вы погружаете ее в горячую воду. Это расширяются кровеносные сосуды правой руки. Кровь приливает к руке, рука краснеет.

3. Горячая кровь согрела мою правую руку...

Повторите уверенно. Прочувствуйте это.

4. Приятное чувство тепла разлилось по моей правой руке...

Вспомните, как можно ярче, чувство приятного тепла в правой руке, когда Вы погружаете ее в очень теплую, почти горячую воду, парите ее, постепенно подливая воду все горячее и горячее.

5. Правая рука вплоть до кончиков пальцев стала горячей...

Зафиксируйте это ощущение. Постоянно удерживайте в сознании яркое образное представление. Мысленно представьте себе, как расширяются сосуды Вашей правой руки.

6. Я расширяю сосуды моей правой руки...

Повторите уверенно. Вдумайтесь в сказанное.

7. Я могу это сделать - расширить сосуды в любом другом органе...

Повторите уверенно...

Думайте о покое, тепле в правой руке.

Начиная с 3-го занятия: Переносим внимание на левую руку!

8. Я чувствую приятное тепло в левой руке...

Представьте, что Вы погружаете Вашу левую руку в очень теплую, почти горячую воду, парите ее, постепенно подливая воду все горячее и горячее.

9. Моя левая рука теплая...

Зафиксируйте это ощущение. Постоянно удерживайте яркое образное представление.

Переносим внимание на обе ноги!

10. Я чувствую приятное тепло в обеих ногах...

Вызываем то же самое образное представление: Вы парите Ваши ноги, постепенно подливая воду все горячее и горячее.

11. Мои ноги теплые...

Зафиксируйте это ощущение. Удерживайте яркое образное представление.

Сосредоточиться на всем теле!

12. Приятное тепло разливается по всему моему телу...

Начиная с 5-го занятия при выполнении 1 - 3-го упражнений используются только задающие формулы самовнушений без суггестивного подкрепления.

Структура 5 - 6-го занятия:

1-е упражнение,

2-е упражнение,

3-е упражнение,

4-е упражнение (используются только "задающие" формулы без суггестивного подкрепления).

IV. Упражнения, направленные на вызывание ощущения тепла в солнечном сплетении.

Обучаемым предлагается сосредоточить свое внимание на солнечном сплетении и образно представить, что в этом месте находится маленькое яркое солнце. Затем обучаемые мысленно повторяют вслед за врачом словесные формулы самовнушений.

1. Мое солнечное сплетение излучает тепло...
2. Приятное ощущение тепла пронизывает все внутренние органы...
3. Ощущение тепла в солнечном сплетении все больше и больше нарастает...
4. Это расширяются сосуды моего солнечного сплетения...
5. Приятное тепло наполняет все внутренние органы...
6. Я расширяю сосуды солнечного сплетения...
7. Я могу это сделать - расширить сосуды в любом другом органе...

Структура 7 - 8-го занятия:

- 1-е упражнение,
- 2-е упражнение,
- 3-е упражнение,
- 4-е упражнение,
- 5-е упражнение.

V. Упражнения, направленные на овладение регуляцией ритма и частоты дыхания.

Обучаемым рекомендуется постепенно удлинять фазы дыхания. При этом подчеркивается, что удлинение акта дыхания должно происходить постепенно. Критерием правильного проведения упражнения считается отсутствие неприятных ощущений от замедления дыхания и способность к сохранению заданного ритма на протяжении всей тренировки. В словесных формулах фиксируется ощущение покоя:

1. Я совершенно спокоен...
2. Мое дыхание замедляется...
3. Мое дыхание спокойное...
4. Дышу ритмично, ровно...
5. Мое дыхание ровное, теплое...

6. С каждым дыханием я все больше и больше успокаиваюсь...

7. Я совершенно спокоен...

Структура 9 - 10-го занятия: используются только "ключевые" формулы 1 - 5-го упражнений и "задающие" формулы 6-го упражнения.

1. Я совершенно спокоен...

2. Все мое тело расслабленное и тяжелое...(или - все мои мышцы полностью расслаблены...)

3. Приятное тепло разливается по всему моему телу...

4. Мое солнечное сплетение излучает тепло...

5. Мое дыхание спокойное...

VI. Формулы упражнений, направленных

на овладение регуляцией ритма и частоты сердечной деятельности:

1. Я совершенно спокоен...

2. Сердце бьется ритмично, спокойно...

3. Мое сердце отдыхает...

4. Мое сердце бьется ровно, ритмично...

5. Приятное чувство отдыха и покоя охватило весь мой организм...

6. Мой пульс замедляется, мое сердце отдыхает...

7. Я совершенно спокоен.

Структура 11 - 12-го занятий такая же, как у 9 - 10-го, при выполнении 6-го упражнения используются только две последние формулы самовнушения. Если после завершения гетерогенных тренировок пациентам не показан отдых, выполнение упражнений завершается самовнушением формул мобилизации, которые должны усваиваться не менее чем на 6 занятиях обучающего курса. В амбулаторной практике мобилизующие упражнения завершали каждое занятие.

VII. Мобилизующие упражнения:

1. Я хорошо отдохнул...

2. Мои силы восстановились...

3. Во всем теле ощущаю прилив энергии...

4. Мысли ясные, четкие...
5. Мышцы легкие, наполняются силой...
6. Готов действовать...
7. Я словно принял освежающий душ...
8. По всему телу пробегает приятный озноб...
9. Делаю глубокий вдох... Резкий выдох, поднимаю голову (или встаю) и открываю глаза.

("ключевые" формулы 1 - 3, 9)

В процессе гетерогенных тренировок, начиная с 4-го занятия, перед комплексом "мобилизация" выполнялись упражнения, направленные на общее укрепление эмоционально-волевой сферы.

Формулы упражнений, направленных на общее укрепление эмоционально-волевой сферы:

1. Я все лучше владею собой...
2. Я владею своими мыслями...
3. Я владею своими чувствами...
4. Я всегда внимателен...
5. Я постоянно собран...
6. Я всегда уверен в себе...
7. Я всегда уравновешен...
8. Я владею собой...

Структура 13 - 24-го занятий (самовнушения с лечебной целью) После отработки формул успокоения, на фоне легкой дремоты применялись следующие формулы самовнушения с лечебной целью.

1. Я совершенно спокоен...
2. Все мышцы расслаблены, правая рука тяжелая и теплая...
3. Ушли все волнения и заботы...
4. Тревоги и угнетающие воспоминания постепенно исчезают...
5. Спадает нервная напряженность...
6. Мышцы всего тела расслабляются...

7. Расслабляются и стенки сосудов...
8. Сосуды тела начинают расширяться...
9. Приятное тепло разливается по телу...
10. Артериальное давление начинает снижаться...
11. Все, что волновало и беспокоило меня, ушло, рассеялось, забылось и утратило для меня значение...
12. Мне хорошо и спокойно...
13. Давление все ниже и ниже...
14. Голова становится ясной и светлой...
15. При любых обстоятельствах буду сохранять спокойствие...
16. Я смогу справиться со своей болезнью...
17. Я совершенно спокоен...
18. Занятия укрепляют мою нервную систему...

2.1.14 Методика прослушивания функциональной музыки

Больные 2-й группы (n=72), помимо ежедневного выполнения аутогенной тренировки, также ежедневно прослушивали функциональную музыку. Электронный ресурс, который предоставлялся больным, они использовали на персональных компьютерах. Больные, которые не имели персональных компьютеров, загружали файлы функциональной музыки в индивидуальные MP3 плееры или записывали на CD-RW диски для прослушивания на CD-плеерах.

Электронные адреса для прослушивания функциональной музыки [33, 48, 50, 73]:

<https://www.youtube.com/watch?v=FL2ReWl01LI>

<https://www.youtube.com/watch?v=CeAYQEvLHLs>

<https://www.youtube.com/watch?v=dJYfxAncJi4>

<https://www.youtube.com/watch?v=3-F7k9oosgM>

<https://www.youtube.com/watch?v=NgIP-WfOMmE>

<https://www.youtube.com/watch?v=pQ6yA-m-2Yo>

<https://www.youtube.com/watch?v=goM6Yf-fRGw>

<https://www.youtube.com/watch?v=KO-Bjq8xyD8&t=16s>

<https://www.youtube.com/watch?v=l24qn4mZqME>

<https://www.youtube.com/watch?v=2ZyFBHvLlHk>

https://www.youtube.com/watch?v=CeAYQEvLHLs&list=RDCeAYQEvLHLs&start_radio=1&t=28

<https://www.youtube.com/watch?v=NYZtzEdPBAE&t=7s>

<https://www.youtube.com/watch?v=biql2F92IMY&list=RDNYZtzEdPBAE&index=4>

<https://www.youtube.com/watch?v=gc-ivD96kk4>

https://www.youtube.com/watch?v=Z5_dYTsMz6I

2.1.15 Порядок приема L-аргинина

В 3-й группе (n=73) пациентов в дополнение к ежедневному аутотренингу и прослушиванию функциональной музыки, осуществлялся прием L-аргинина по 750 мг 1 раз в сутки (в течение двух недель с двухнедельными перерывами).

2.1.16 Порядок ведения дневника пациента

Больные всех групп ежедневно, начиная с первого визита (0 неделя) вели дневники, в которых фиксировали:

- показатели САД и ДАД – утром, днем и вечером (больные всех 3-х групп);
- прием АГЛС, согласно назначений врача (больные всех 3-х групп);

С начала этапа II дополнительно:

- выполнение аутотренинга (больные всех 3-х групп);

- прослушивание функциональной музыки (больные 2-й и 3-й групп);
- прием L-аргинина (больные 3-й группы).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

2.1.17 Оценка безопасности длительного (24 недели) применения L-аргинина в составе антигипертензивной фармакотерапии

Безопасность лечения у этих больных 3-й группы контролировали путем определения влияния лечения на следующие показатели крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ) и электролиты (натрий, калий, кальций, хлор) [48]. Показатели оценивались исходно (неделя 0), а также на 2-й, 4-й, 8-й, 16-й и 24-й неделях.

2.1.18 Оценка переносимости длительного (24 недели) применения L-аргинина в составе антигипертензивной фармакотерапии

Анализировались субъективные симптомы и ощущения, возникающие у пациентов и объективные данные, полученные врачом в процессе обследования. Учитывалась частота возникновения и характер побочных реакций. Переносимость проводимой фармакотерапии ежедневно самостоятельно анализировалось больными по предложенной шкале, согласно которой лечение оценивалась как переносимое «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно» [48].

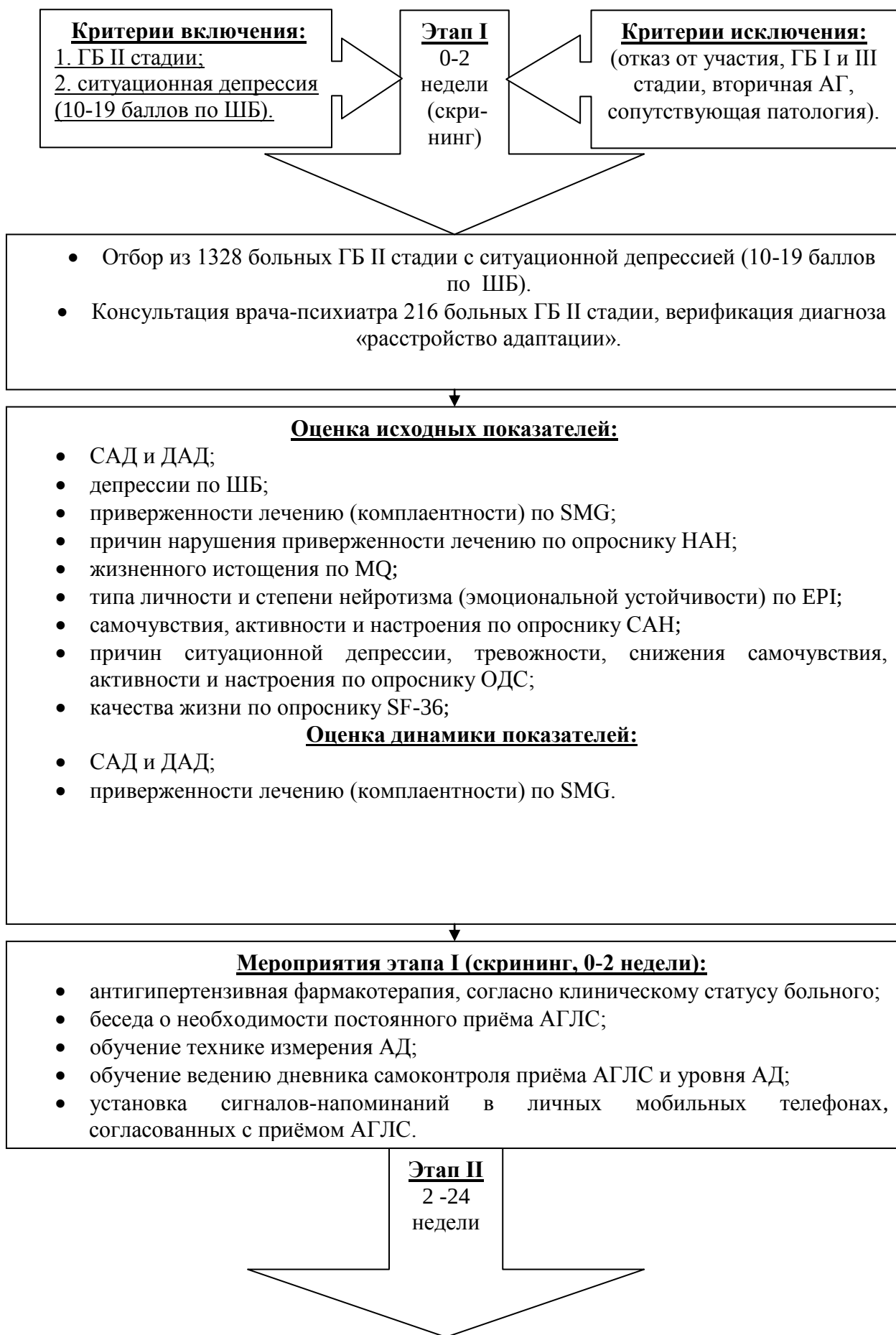
Оценке «отлично» соответствовало отсутствие каких-либо жалоб при проведении фармакотерапии; слабая степень выраженности одной-двух жалоб отвечала оценке «хорошо»; при наличии жалоб в количестве более двух умеренной степени выраженности переносимость оценивалась как «удовлетворительная»; на «неудовлетворительно» оценивалась переносимость в случаях наличия более трех жалоб значительной степени выраженности [48].

Переносимость лечения у больных 3-й группы оценивали на каждом визите: исходно (неделя 0), а также на 2-й, 4-й, 8-й, 16-й и 24-й неделях.

По окончании этапа I (неделя 2) всем больным ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, были определены уровни САД и ДАД, а также осуществлена оценка уровня приверженности лечению по SMG.

С 3-й недели, согласно дизайна исследования, начинался этап II (основной).

Использованные методы и дизайн исследования схематически представлены на рис. 1 и 2.



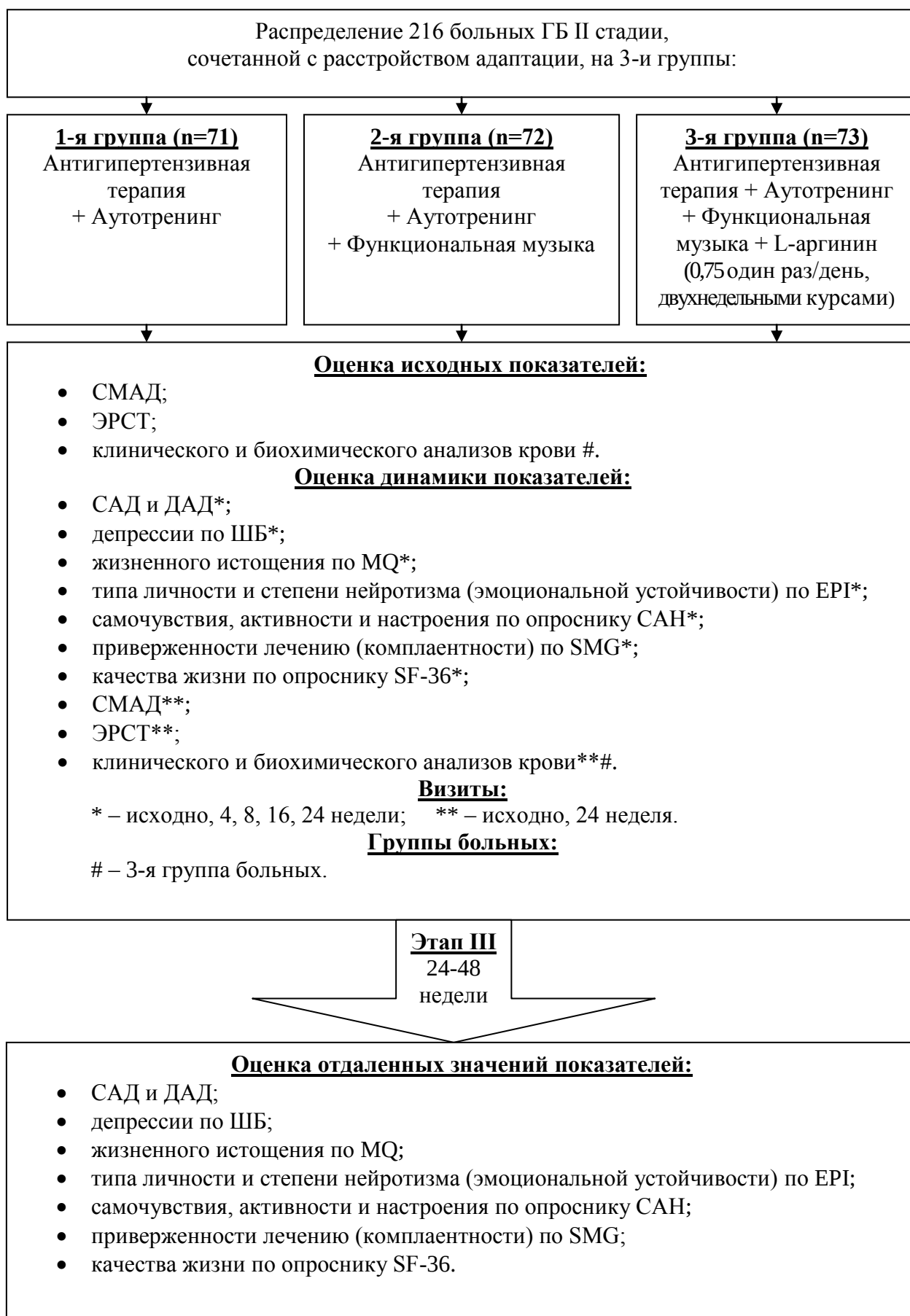


Рис. 2. Дизайн исследования

2.2 Методы статистики

Оценка валидности опросников проведена с помощью расчета критерия альфа Кронбаха (Cronbach's alpha test). Хранение и статистическая обработка данных произведены с помощью пакета программы SPSS (v.21, IBM SPSS Statistic, США) [119, 128].

Все остальные результаты исследований (в том числе корреляционный анализ) обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ MedicalStatistics с применением методов параметрической и непараметрической статистики [128]. Дисперсионный анализ проводился в пакете программ ANalysis Of VAriance (ANOVA). Для представления результатов приводится значение среднего арифметического ($\bar{X}$) и ошибки среднего (m) показателей. В случае качественных признаков рассчитывалась частота появления (%) и ее стандартная ошибка (m%). Для определения динамики изменения показателей использовался критерий сравнений для связанных выборок: критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения). Различия полученных данных между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ и высокозначимыми при $p < 0,001$ (p – уровень статистической значимости различий (вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий)). В случае, когда $p > 0,05$ различия полученных данных считаются статистически не значимыми [128].

Сравнение частотных показателей проводилось с помощью критерия Хи-квадрат с поправками Йейтса и правдоподобия с расчетом точного критерия F Фишера. Сила связи между категориальными переменными устанавливалась с помощью критерия ϕ , коэффициента сопряженности C Пирсона и его нормированного значения [128].

РАЗДЕЛ 3

ОЦЕНКА И АНАЛИЗ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ГБ II СТАДИИ, СОЧЕТАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПОВЫШЕНИЮ КОМПЛАЕНТНОСТИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ЭТАПА I ИССЛЕДОВАНИЯ)

В данном подразделе будут представлены результаты оценки исходного состояния больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, принявших участие в этапе I исследования. Представленные результаты были получены в период с 0 по 2 неделю исследования (скрининг). В этот период были установлены диагнозы ГБ II стадии и расстройство адаптации.

Больные в этот период продолжали принимать, назначенную ранее антигипертензивную фармакотерапию, а также приступили к выполнению мероприятий по повышению комплаентности (см. выше).

3.1 Характеристика контингента, принявшего участие в отборе на этап I исследования

Для отбора в I этап исследования было обследовано 1328 больных ГБ II стадии в возрасте 40 – 65 лет; мужчины – 677 человек, женщины – 651. Такая выборка позволяет выявить 3% различия частот анализируемых показателей (при 95% мощности исследования и 1% уровне значимости).

Диагноз ГБ II стадии подтверждался медицинской документацией – амбулаторная карта, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Участие в исследовании не предлагалось больным с сопутствующей патологией, которая была предусмотрена критериями исключения, а именно:

- ГБ I и III стадии;
- тяжелые сопутствующие заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы,

тромбофлебит, психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ.

Отказалось от участия в исследовании по разным причинам 73 больных ГБ II стадии, которые не учитывались в дальнейшей статистике, т.к. на этом этапе не предполагалось подписание информированного согласия.

Больным ГБ II стадии (без подписания информированного согласия) предлагалось добровольно пройти тестирование по ШБ. Пациентам, которые продемонстрировали уровень депрессии от 10 до 19 баллов, предлагалось подписать «Информированное согласие», в котором изложены основная цель лечения, его продолжительность и права пациента. Каждому больному предоставлялась полная информация о его болезни, объективном состоянии и возможных осложнениях лекарственной терапии ГБ. Все полученные при опросе и осмотре данные заносились в индивидуальную регистрационную форму больного.

Таблица 1.

Распределение больных ГБ II стадии по возрасту и полу в зависимости от уровня депрессии по ШБ

Уровень депрессии по шкале Бека	Показатели						
	Средний возраст, лет, $\bar{X} \pm m$	Минимальный возраст, лет	Максимальный возраст, лет	Мужчины		Женщины	
				Абс.	P $\pm$ m (%)	Абс.	P $\pm$ m (%)
<10 баллов (n=1097)	52,4 $\pm$ 0,7	43	64	552	50,3 $\pm$ 1,2	545	49,7 $\pm$ 1,1
от 10 до 19 баллов (n=216)	55,3 $\pm$ 0,9	45	65	119	55,1 $\pm$ 3,2	97	44,9 $\pm$ 3,1
>20 баллов (n=15)	57,3 $\pm$ 1,1	54	60	6	40,0 $\pm$ 4,8	9	60,0 $\pm$ 4,9

Из общего числа пациентов, 15 (1,1%) продемонстрировали показатель по ШБ 20 и более баллов (табл.1). Этим больным была рекомендована

консультация врача-психиатра для определения диагноза и дальнейшей тактики лечения. У 1097 ($82,6 \pm 0,1\%$) больных ГБ не было выявлено депрессивных тенденций, т.к. у них уровень депрессии по ШБ составил менее 10 баллов (табл. 1). В дальнейшее исследование не были включены 1112 человек по причине несоответствия критериям включения.

3.2 Характеристика контингента, прошедшего скрининг

Из всего контингента больных ГБ II стадии, прошедших опрос по ШБ, 216 ($16,3 \pm 0,3\%$) пациентов продемонстрировали уровень депрессии от 10 до 19 баллов. В ближайшие 1-5 рабочих дней все больные посещали врача-психиатра с целью верификации диагноза «расстройство адаптации». Всем 216 больным во время консультации врача-психиатра был верифицирован диагноз «расстройство адаптации».

Характеристика больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, включенных в дальнейшее исследование, по полу, возрасту и уровню депрессии представлена в таблице 1: мужчин – 119 ($55,1\%$) и женщин – 97 ($44,9\%$). Средний возраст у мужчин составил $55,2 \pm 0,8$ лет, а у женщин – $55,4 \pm 0,9$ лет; средний балл по ШБ – $15,1 \pm 0,35$.

Анализ исходного состояния пациентов продемонстрировал, что антигипертензивная фармакотерапия у данного контингента больных была неэффективна: уровни САД находился в диапазоне от $147,3 \pm 0,72$ мм рт.ст. до $148,9 \pm 0,90$ мм рт.ст. и ДАД – от $93,0 \pm 0,40$ мм рт.ст. до $96,0 \pm 0,38$ мм рт.ст. Результаты оценки уровня АГ у больных, прошедших скрининг (табл. 2), свидетельствуют о том, что показатели САД при первичном осмотре врача на $6,2 \pm 0,3\%$ выше показателя нормы для САД (139 мм рт.ст.) и на $4,8 \pm 0,2\%$ выше показателя нормы для ДАД (89 мм рт.ст.).

У всех 216 больных выявлено жизненное истощение по MQ. Средний уровень жизненного истощения у данного контингента больных составил $26,4 \pm 0,38$ баллов (табл.2), что оценивается как «среднее жизненное

истощение»; различий показателей между мужчинами и женщинами выявлено не было ($p>0,05$).

Больные ГБ II стадии тестировались по ОДС, который позволял выявить у них возможные причины расстройства адаптации. Средний балл по ОДС составил $7,2\pm0,2$, что свидетельствует о выраженном влиянии причин военного, социально-экономического и личного характера, обусловленных гражданским конфликтом на Донбассе, на эмоциональную сферу у данного контингента больных.

Таблица 2.

Показатели САД, ДАД, депрессии по ШБ, жизненного истощения по MQ, ОДС и комплаентности по SMG у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в зависимости от пола, $\bar{X}\pm m$

Мужчины (n=119)	Женщины (n=97)
САД (мм рт.ст.)	
148,9 $\pm$ 0,90	147,3 $\pm$ 0,72
ДАД (мм рт. ст.)	
96,0 $\pm$ 0,38	93,0 $\pm$ 0,40
Депрессия по ШБ (баллы)	
15,2 $\pm$ 0,34	14,9 $\pm$ 0,37
Жизненное истощение по MQ (баллы)	
26,6 $\pm$ 0,39	26,2 $\pm$ 0,37
ОДС (баллы)	
7,3 $\pm$ 0,21	7,1 $\pm$ 0,19
Комплаентность по SMG (баллы)	
1,9 $\pm$ 0,11	2,1 $\pm$ 0,09

Анализ ответов на ОДС больных ГБ II стадии демонстрирует, что наиболее часто положительные ответы, как у мужчин, так и у женщин, были получены на вопросы 3, 7, 10 и 15. Таким образом, было показано, что 129 больных проживает в районах, которые подвергаются обстрелам (ответ 7). Этим больным беспокоит сложившаяся социальная обстановка (ответ 3), они испытывают финансовые затруднения; при этом 134 больных лишены оптимизма и считают, что «все плохо».

Таблица 3.

Распределение положительных ответов на вопросы ОДС больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в зависимости от пола,

$\bar{X} \pm m$

№ вопроса	Мужчины (n=119)	Женщины (n=97)
Вопрос 1	7 (5,88%)	9 (9,28%)
Вопрос 2	5 (4,20%)	12 (12,37%)
Вопрос 3	75 (63,03%)	59 (60,82%)
Вопрос 4	3 (2,52%)	2 (2,06%)
Вопрос 5	8 (6,72%)	3 (3,09%)
Вопрос 6	21 (17,65%)	18 (18,56%)
Вопрос 7	68 (57,14%)	61 (62,89%)
Вопрос 8	55 (46,22%)	59 (60,82%)
Вопрос 9	19 (15,97%)	21 (21,65%)
Вопрос 10	81 (68,07%)	72 (74,23%)
Вопрос 11	58 (48,74%)	54 (55,67%)
Вопрос 12	34 (28,57%)	38 (39,18%)
Вопрос 13	24 (20,17%)	19 (19,59%)
Вопрос 14	17 (14,29%)	15 (15,46%)
Вопрос 15	71 (59,66%)	63 (64,95%)

Нами был проведен анализ опросника на валидность, чувствительность и специфичность:

Анализ надежности опросника

Сводный отчет по наблюдениям

	N	%
Наблюдения Валидные	216	100,0
Исключено ^a	0	,0
Всего	216	100,0

Статистика надежности

Альфа Кронбаха	Альфа Кронбаха на основе стандартизованных пунктов	N элементов
0,896	0,896	2

Комбинационная таблица factors * contrast3

		contrast3		Всего
		0,00	1,00	
factor ,00 s	Количество	97	49	146
	Ожидаемое количество	54,3	22,7	77,0
	% в contrast3	95,6%	13,6%	67,5%
1,00	Количество	10	60	70
	Ожидаемое количество	25,1	11,9	37,0
	% в contrast3	6,9%	83,8%	32,5%
Всего	Количество	144	72	216
	Ожидаемое количество	144,0	72,0	216,0
	% в contrast3	100,0%	100,0%	100,0%

Интерпретация: опросник высоко валиден, т.к. тест Кронбаха более 0,8. Чувствительность его = 95,6%, специфичность = 84,2%, ложно отрицательные значения = 6,9%, ложно положительные значения = 15,5%.

Таким образом, сочетание ГБ II стадии и расстройства адаптации у больных, проживающих на территории Донбасса, является следствием воздействия причин социального, военного и личного характера.

На первом визите (0 неделя) у всех пациентов был определен показатель комплаентности по SMG, которая у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, исходно находилась на очень низком уровне: среднее значение показателя составляло $2,0 \pm 0,1$ балла; различий показателя у мужчин и женщин нет ($p > 0,05$).

Анализ уровня комплаентности пациентов показал: больных, набравших 4 балла, т.е. полностью приверженных лечению, не выявлено ни в одной из групп пациентов (ни среди мужчин, ни среди женщин); больных, набравших 3 балла: мужчин 25 (21,0%), женщин 27 (27,8%); пациентов, набравших 2 балла: мужчин 52 (43,7%), женщин 57 (58,8%); пациентов, набравших 1 балл: мужчин 42 (35,3%), женщин 13 (13,4%). Это обстоятельство диктует необходимость проведения со стороны врача мероприятий, направленных на повышение комплаентности больных.

Результаты ответов больных обеих групп на вопросы анкеты «Причины низкой комплаентности за последний год», разработанной для настоящего исследования, представлены в таблице 4.

Таблица 4.

**Распределение ответов на вопросы опросника НАН больных ГБ II
стадии, сочетанной с расстройством адаптации, абс., (%)**

Вопросы анкеты	Мужчины (n=119)	Женщины (n=97)
Вопрос 1	56 (47,1%)	49 (50,5%)
Вопрос 2		
Вопрос 2.1	41 (34,5%)	38 (39,2%)
Вопрос 2.2	96 (80,7%)	95 (97,9%)
Вопрос 2.3	71 (59,7%)	55 (56,7%)
Вопрос 3	95 (79,8%)	71 (73,2%)
Вопрос 4	30 (25,2%)	15 (15,5%)
Вопрос 5	45 (37,8%)	44 (45,4%)

Анализ причин нарушения комплаентности, свидетельствует о том, что ограниченные финансовые возможности (ответы № 2.3. и 5) являются первопричиной (215 положительных ответов), «боязнь выйти из дома, связанная с напряженной обстановкой» (ответ № 2.2.) находятся на втором месте (191 положительный ответ), «забывчивость» (ответ № 3) занимает

третью позицию (166 положительных ответов). В случае отсутствия ответа на какой-либо из вопросов, респондент ставил в этой графе «—».

Как уже было отмечено, результаты исследования [119] продемонстрировали существенное повышение приверженности лечению пожилых больных ГБ, которые ежедневно вели дневник учета показателей АД и приёма АГЛС. Больные, у которых в личных мобильных телефонах были установлены сигналы-напоминания, согласованные с приемом АГЛС, продемонстрировали лучшие показатели, чем без них. Повышение комплаентности пожилых больных ГБ обеспечивало существенное улучшение эффективности антигипертензивной фармакотерапии. В этой связи на первом визите всем больным ГБ II стадии, продемонстрировавшим ситуационную депрессию по ШБ, были установлены аналогичные сигналы-напоминания (см. раздел 2.1). Результаты проводимых в этот период (0 – 2 недели) мероприятий по повышению комплаентности у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, представлены в разделе 3.2.

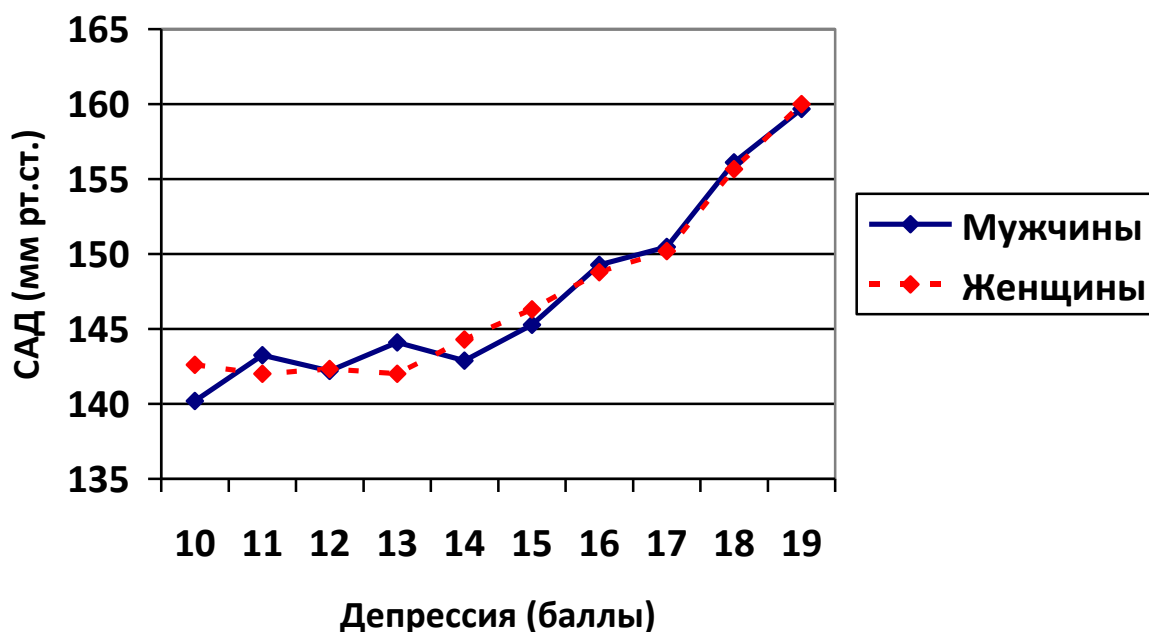


Рисунок 3. Зависимость САД (мм рт.ст.) от уровня депрессии по ШБ (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации

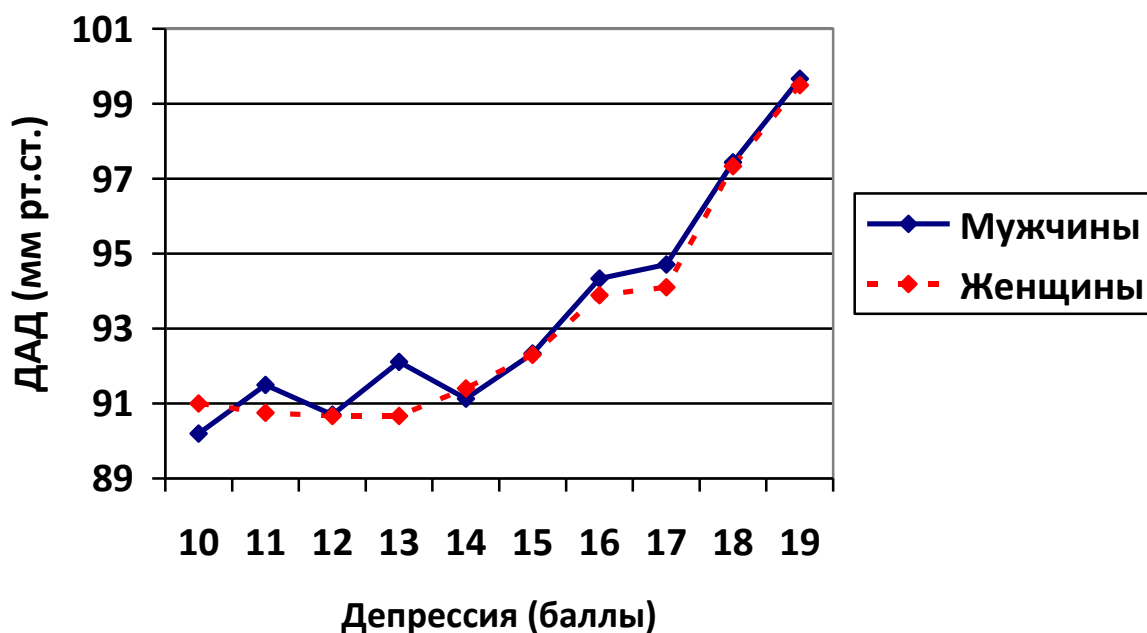


Рисунок 4. Зависимость ДАД (мм рт.ст.) от уровня депрессии по ШБ (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации

При проведении корреляционного анализа была выявлена сильная ($r > 0,7$ при $p < 0,05$) линейная положительная корреляционная связь между показателями депрессии по ШБ и показателями САД, ДАД, жизненного истощения по MQ, причинами военного, социально-экономического и личного характера, указанными в ОДС, которые отмечали участники исследования при тестировании (рис. 3 – 8).

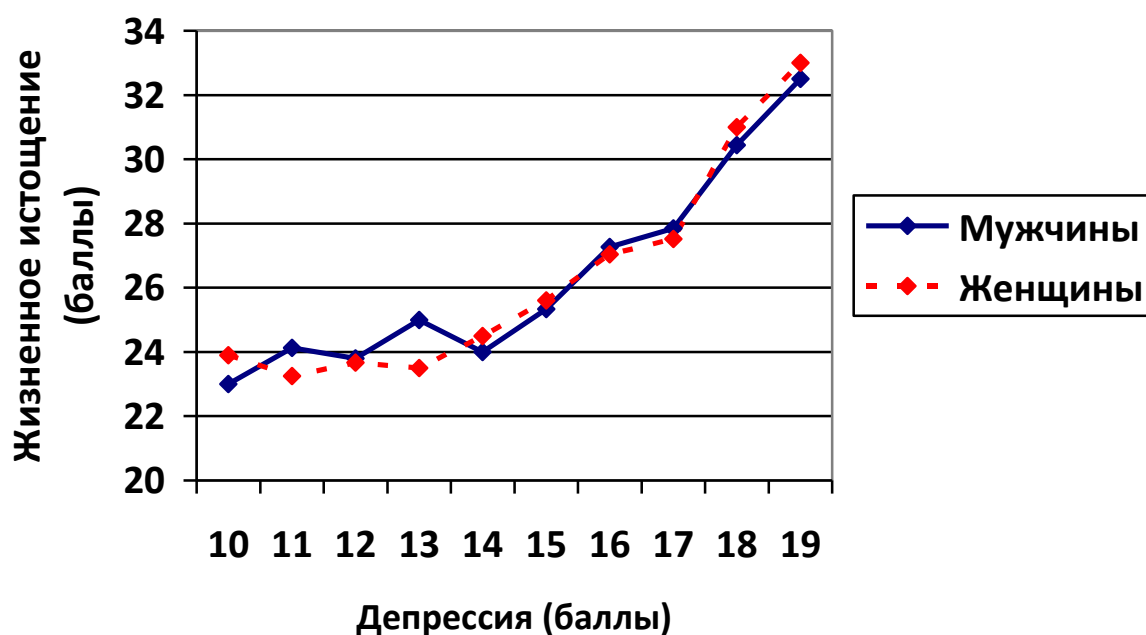


Рисунок 5. Зависимость жизненного истощения по MQ (баллы) от уровня депрессии по ШБ (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации

При проведении анализа связи между показателями жизненного истощения по MQ и депрессии по ШБ был рассчитан показатель ранговой корреляции Спирмена. Значение коэффициента корреляции для мужчин $R=0,84$ ($p<0,05$). На рисунке 6 показано корреляционное поле между жизненным истощением (баллы) и депрессией (баллы) для мужчин. Значение коэффициента корреляции для женщин $R=0,77$ ($p<0,05$). На рисунке 7 показано корреляционное поле между жизненным истощением (баллы) и депрессией (баллы) для женщин.

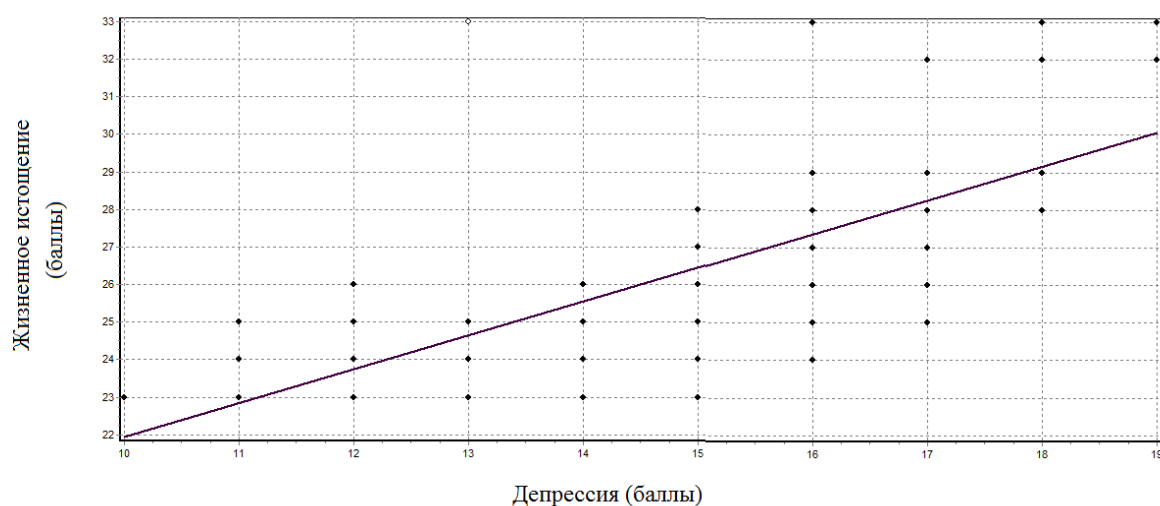


Рисунок 6. Корреляционное поле между жизненным истощением по MQ (баллы) и депрессией по ШБ (баллы) для мужчин больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации (n=119)

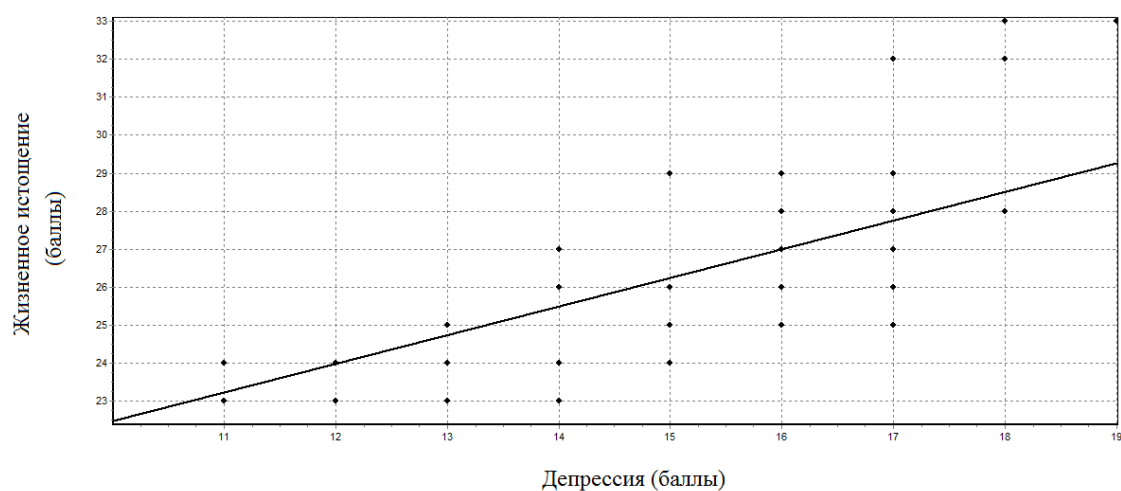


Рисунок 7. Корреляционное поле между жизненным истощением по MQ (баллы) и депрессией по ШБ (баллы) для женщин больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации (n=97)

Таким образом, выявлено наличие сильной положительной корреляционной связи между жизненным истощением и депрессией у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации; увеличение депрессии у больных сопровождается увеличением жизненного истощения.

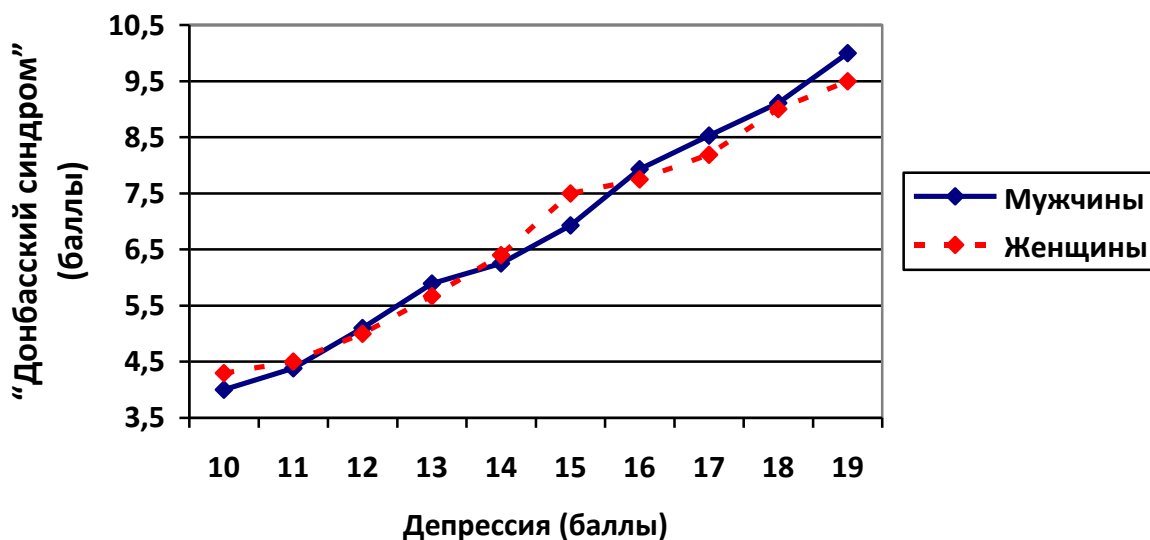


Рисунок 8. Зависимость показателя ОДС (баллы) от уровня депрессии по ШБ (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации

При проведении корреляционного анализа между показателями комплаентности и депрессии был рассчитан показатель ранговой корреляции Спирмена. Значение коэффициента корреляции для мужчин $R=-0,72$ ($p<0,05$). На рисунке 9 показано корреляционное поле между приверженностью лечению по SMG (баллы) и депрессией по ШБ (баллы) для мужчин. Значение коэффициента корреляции для женщин $R=-0,66$ ($p<0,05$). На рисунке 10 показано корреляционное поле между комплаентностью по SMG (баллы) и депрессией по ШБ (баллы) для женщин.

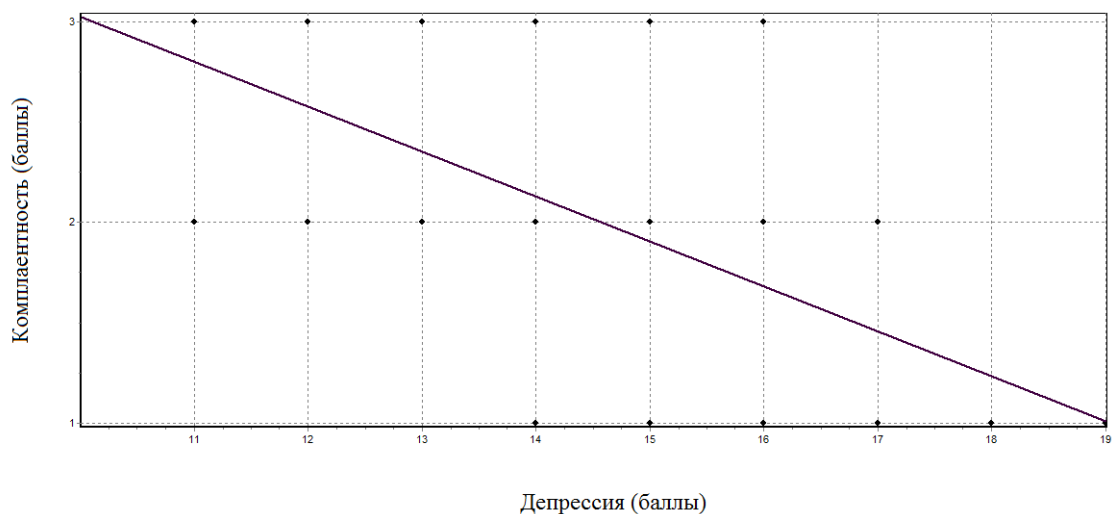


Рисунок 9. Корреляционное поле между комплаентностью по SMG (баллы) и депрессией по ШБ (баллы) для мужчин (n=119)

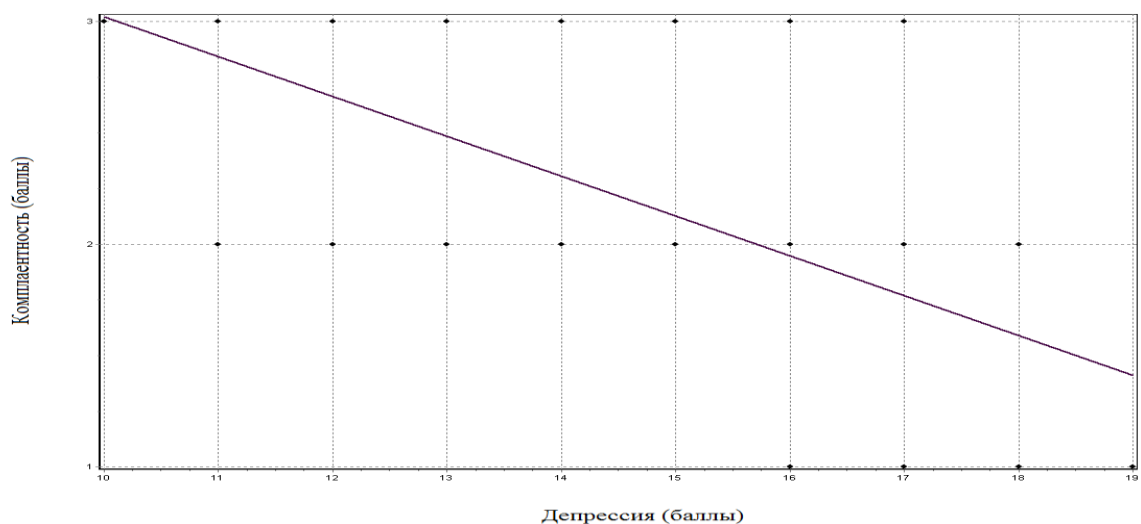


Рисунок 10. Корреляционное поле между комплаентностью по SMG (баллы) и депрессией по ШБ (баллы) для женщин (n=97)

Таким образом, выявлено наличие отрицательной корреляционной связи между показателями комплаентности по SMG и депрессией по ШБ, увеличение депрессии у больных сопровождается уменьшением приверженности лечению.

Полученные результаты дают основание утверждать, что для проживающих на Донбассе больных ГБ II стадии, сочетанной с

расстройством адаптации, требуется коррекция как депрессивного состояния, так и отдельные мероприятия для повышения уровня их комплаентности. Это в совокупности может обеспечить повышение эффективности антигипертензивной лекарственной терапии. В этой связи с первого визита (0 неделя), больные, находящиеся в периоде скрининга (0 – 2 недели) начинали проводить мероприятия по повышению приверженности лечению (см. выше).

В ходе этапа I (0 – 2 недели, скрининг), до распределения в группы для проведения этапа II, больные заполняли опросники EPI, САН и SF-36. Данные, полученные при проведении этих опросов, представлены в таблице 5.

Результаты, полученные при оценке показателя соотношения «экстраверсия / интроверсия» по опроснику EPI у мужчин и женщин демонстрируют соответствие среднему его значению – 12,0 баллов, и позволяет отнести пациентов к типу личности «амбиверт» (табл. 5). Оценка показателей продемонстрировала то, что степень «нейротизма» у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, превышает показатель 13,0 баллов, что свидетельствует о высоком уровне нейротизма, т.е. эмоциональной неустойчивости. Значение показателя «ложь» менее 4,0 баллов свидетельствует о правдивости в ответах на вопросы респондентов (табл.5). Все показатели по опроснику EPI у мужчин и женщин не отличались между собой ($p>0,05$).

Все показатели по опроснику САН у мужчин и женщин, страдающих ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, ниже среднего показателя 4,0 балла, что свидетельствует о низком уровне таких важных параметров психического состояния, как самочувствие, активность и настроение (табл. 5). Все показатели по опроснику САН у мужчин и женщин не отличались между собой ($p>0,05$).

Как свидетельствуют данные, приведенные в таблице 5, у мужчин и женщин, страдающих ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, показатели качества жизни по опроснику SF-36 не отличались ($p>0,05$). В

наибольшей степени страдало качество жизни больных по таким категориям, как: «социальное функционирование», «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем», а в наименьшей степени – по категориям: «физические боли», «физическое функционирование».

Таблица 5.

Показатели по опросникам EPI (баллы), САН (баллы) и SF-36 (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в зависимости от пола, $\bar{X} \pm m$

Мужчины (n=119)	Женщины (n=97)
экстраверсия/интроверсия по EPI	
11,8±0,6	12,2±0,6
нейротизм по EPI	
15,5±0,3	15,5±0,2
ложь по EPI	
2,7±0,1	2,9±0,1
самочувствие по САН	
3,6±0,14	3,5±0,13
активность по САН	
3,9±0,14	3,9±0,12
настроение по САН	
3,4±0,12	3,2±0,07
физическое функционирование по SF-36	
61,76±0,19	62,04±0,12
ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием по SF-36	
52,13±0,23	52,49±0,16
интенсивность боли по SF-36	
63,44±0,16	64,46±0,16
общее состояние здоровья по SF-36	
57,54±0,25	55,69±0,16
жизненная активность по SF-36	
56,97±0,20	55,54±0,25
социальное функционирование по SF-36	
49,58±0,24	48,50±0,16
ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием по SF-36	
43,97±0,20	42,38±0,16
психическое здоровье по SF-36	
50,51±0,16	51,19±0,20

3.3 Оценка эффективности мероприятий по повышению комплаентности, полученные в ходе этапа I (0-2 недели)

У всех больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации (мужчин и женщин), при завершении этапа I (0 – 2 недели, скрининг) были проанализированы дневники пациента, в которых больные отражали показатели САД и ДАД (утром, днём и вечером), а также время приёма АГЛС. Необходимо отметить неудовлетворительное ведение дневников пациентов, т.к. имелись пропуски в графике измерения АД, а также пропуски приёма АГЛС.

Анализ полученных показателей САД и ДАД (2 неделя), демонстрирует, что они не отличаются ($p>0,05$) от таковых, полученных на первом визите (0 неделя); у мужчин и женщин показатели не отличались между собой ($p>0,05$). Как видно из таблицы 6, а также рисунков 11 и 12, показатели АД по прежнему остаются выше значений нормы: > 140 мм рт.ст. для САД и > 90 мм рт.ст. для ДАД.

Необходимо отметить отсутствие положительной динамики показателя комплаентности по SMG в период с 0-й по 2-ю недели; все отличия показателей недостоверны ($p>0,05$). Полученные результаты в нашем исследовании отличаются от результатов [119], в которых показано повышение комплаентности пожилых больных ГБ, начиная со 2-й недели проведения мероприятий по её повышению.

Таблица 6.

**Показатели САД, ДАД и комплаентности по SMG (2-я неделя)
у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в
зависимости от пола, $\bar{X} \pm m$**

Мужчины (n=119)	Женщины (n=97)
САД (мм рт.ст.)	
148,3±0,9	147,8±0,7
ДАД (мм рт. ст.)	
94,0±0,4	93,1±0,4
Комплаентность по SMG (баллы)	
2,0±0,1	2,1±0,1

Вероятно, у больных ГБ, сочетанной с расстройством адаптации, для повышения приверженности лечению недостаточно проведения только мероприятий по повышению комплаентности. Высокие показатели депрессии, жизненного истощения и нейротизма, а также низкие уровни самочувствия, активности и настроения остаются тем негативным фоном, который не позволяет сконцентрироваться больному на необходимости постоянного лечения при ГБ, а также на важности регулярного приёма АГЛС.

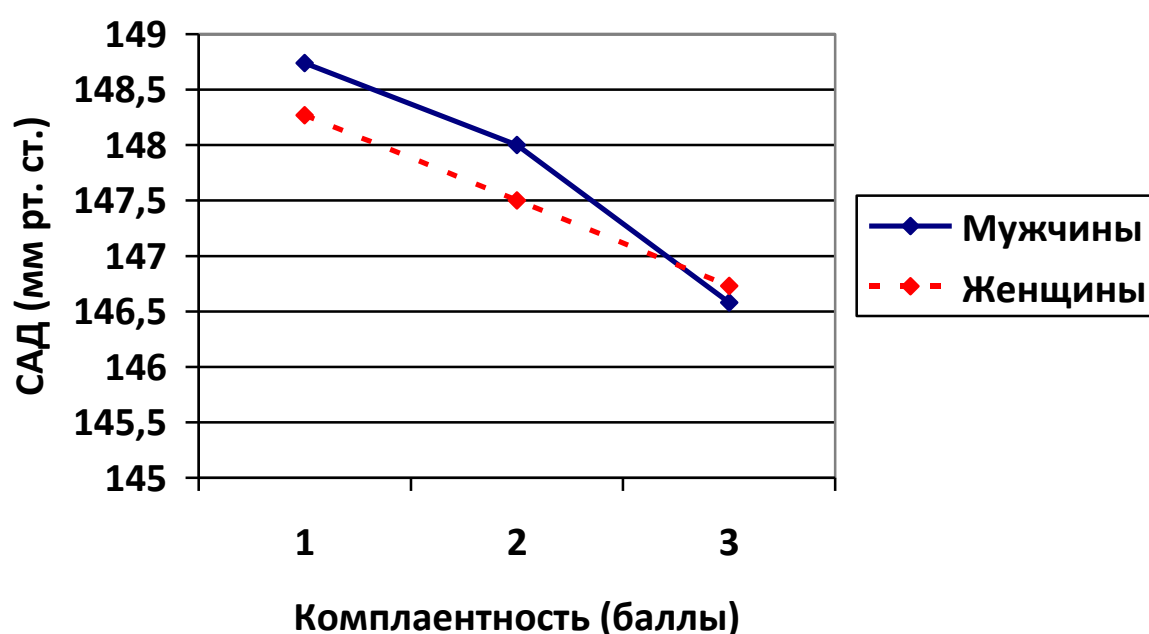


Рисунок 11. Зависимость САД (мм рт. ст.) от уровня комплаентности по SMG (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации

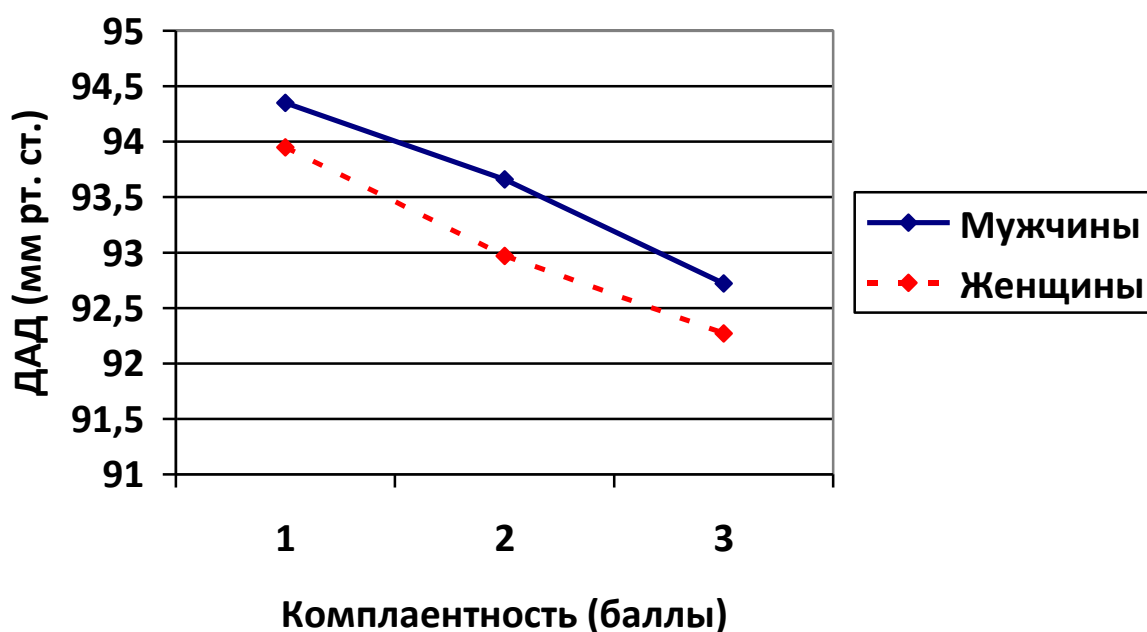


Рисунок 12. Зависимость ДАД (мм рт. ст.) от уровня комплаентности по SMG (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации

При проведении корреляционного анализа между показателями САД, ДАД и уровнем комплаентности по SMG с использованием коэффициента корреляции Пирсона было установлено наличие отрицательной линейной связи ($R=-1$, при $p<0,05$) у мужчин и ($R=-1$ при $p<0,05$) у женщин (рис. 11 и 12). Это говорит о том, что уровень САД и ДАД у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, зависит от уровня комплаентности (у мужчин и женщин), т.о. чем ниже у пациентов показатель комплаентности по SMG, тем выше уровень САД и ДАД.

Результаты, полученные в ходе этапа I (0 – 2 недели, скрининг), подтверждают необходимость комплексного подхода к лечению больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, который должен содержать фармакотерапевтические и психотерапевтические методы лечения.

РАЗДЕЛ 4.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО (МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО) ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГБ II СТАДИИ, СОЧЕТАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ЭТАПА II ИССЛЕДОВАНИЯ)

В данном разделе представлены результаты, полученные в ходе этапа II исследования, который продолжался, согласно дизайну, с окончания 2-й по 24-ю неделю.

4.1. Характеристика больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, принявших участие в этапе II исследования (2-24 недели)

Как уже отмечалось, в этап II исследования было включено 216 больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации. Из них 119 (55,1%) мужчин и 97 (44,9%) женщин; средний возраст мужчин составил $55,2 \pm 0,8$ лет, а женщин – $55,4 \pm 0,9$ лет.

Таблица 8.

Распределение больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в группах по возрасту и полу

Группы пациентов	Показатели						
	Средний возраст, лет, P±m (%)	Минима- льный возраст, лет	Максима- льный возраст, лет	Мужчины		Женщины	
				Абс.	P±m (%)	Абс.	P±m (%)
1 группа (n=71)	55,1±0,9	46	65	39	54,9±0,8	32	45,1±0,8
2 группа (n=72)	56,1±0,9	45	64	40	55,6±0,8	32	44,4±0,8
3 группа (n=73)	54,5±0,9	46	65	40	54,8±0,8	33	45,2±0,8

Больные, принимавшие участие в этапе II исследования, были распределены в 3 группы: пациенты 1-й группы ($n=71$) в дополнение к антигипертензивной терапии ежедневно проводили сеансы аутотренинга. Схема лечения пациентов 2-й группы ($n=72$) была следующей: антигипертензивная терапия + аутотренинг (ежедневно) + функциональная музыка (ежедневно), а 3-й группы ($n=73$): антигипертензивная терапия + аутотренинг (ежедневно) + функциональная музыка (ежедневно) + L-аргинин в дозе 750 мг один раз в сутки (по схеме: две недели приём препарата, две недели перерыв).

Распределение больных по возрасту и полу приведено в таблице 8. Не было выявлено статистически значимых различий распределения больных в трех группах ни по возрасту ($p=0,81$), ни по полу ($p=0,92$).

4.2. Антигипертензивная эффективность медикаментозного и психотерапевтического лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования (2-24 недели)

Как уже было отмечено, анализ исходных показателей АД у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, показал (табл. 8), что средний уровень САД у больных выше показателя нормы для САД (139 мм рт.ст.) и для ДАД (89 мм рт.ст.). Статистически значимого различия между группами по этим показателям не выявлено ($p>0,05$).

Как видно из таблиц 9 и 10, на I этапе исследования, во время которого больные продолжали принимать назначенную им ранее антигипертензивную терапию, а также начали вести дневники пациента и использовать сигналы-напоминания в собственных мобильных телефонах, не отмечается существенной позитивной динамики показателей САД и ДАД; различий показателей САД и ДАД в группах между 0-й и 2-й недель не обнаружено ($p>0,05$). Исходными показателями САД и ДАД в группах для этапа II исследования использовались данные, полученные на визите 2-я неделя.

Результаты анализа показателей АД и психического состояния больных, полученных в ходе I этапа исследования, показали, что неэффективность антигипертензивного медикаментозного лечения во многом определяется наличием ситуационной депрессии и низкой комплаентностью пациентов.

Таблица 9.

Динамика показателей САД (мм рт.ст.) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	Показатели САД, мм рт.ст.		
	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
исходно	146,4±0,6	147,5±0,7	146,8±0,4
4 неделя	141,9±0,4	140,5±0,6	135,1±0,3* [#]
8 неделя	135,3±0,6*	134,9±0,7*	130,3±0,5* [#]
16 неделя	134,1±0,5*	133,2±0,6*	128,1±0,4 ^{\$#}
24 неделя	133,3±0,6*	131,9±0,7*	126,3±0,5 ^{\$#}

Примечание. * – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от исходных показателей;

\$ – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) отличие от исходных показателей;

– Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателей 1 и 2 групп.

Оценка антигипертензивной эффективности всех вариантов лечения показала (табл. 8 и 9; рис. 13 и 14), что уже с 4-й недели отмечается достоверное ($p < 0,001$) снижение САД и ДАД до значений нормы в 3-й группе больных в сравнении с 0-й неделей. Во 1-й и 2-й группах этот результат был достигнут к концу 8-й недели ($p < 0,001$).

Начиная с 8-й недели и до окончания II этапа исследования (24-я неделя) у больных всех трех группах отмечаются нормотонические показатели САД и ДАД (табл. 8 и 9). Более существенным было снижение анализируемых показателей в 3-й группе больных, начиная с 4-й недели лечения (табл. 8 и 9; рис. 13 и 14). В этой группе на 16-й неделе лечения уровень САД составлял $128,1 \pm 0,4$ мм рт.ст., ДАД – $77,4 \pm 0,6$ мм рт.ст.; на 24-й неделе САД – $126,3 \pm 0,5$ мм рт.ст., ДАД – $74,2 \pm 0,6$ мм рт.ст. Данные показатели достоверно ($p < 0,05$) отличаются от показателей САД и ДАД пациентов 1-й и 2-й групп.

В ходе этапа II исследования в 1-й; 2-й и 3-й группах снижение показателя САД от исходного уровня составляло соответственно: $9,0 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$); $10,6 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$) и $14,0 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$), а ДАД – $14,8 \pm 0,9\%$; $15,8 \pm 1,1\%$ и $21,4 \pm 1,7\%$ ($p < 0,001$).

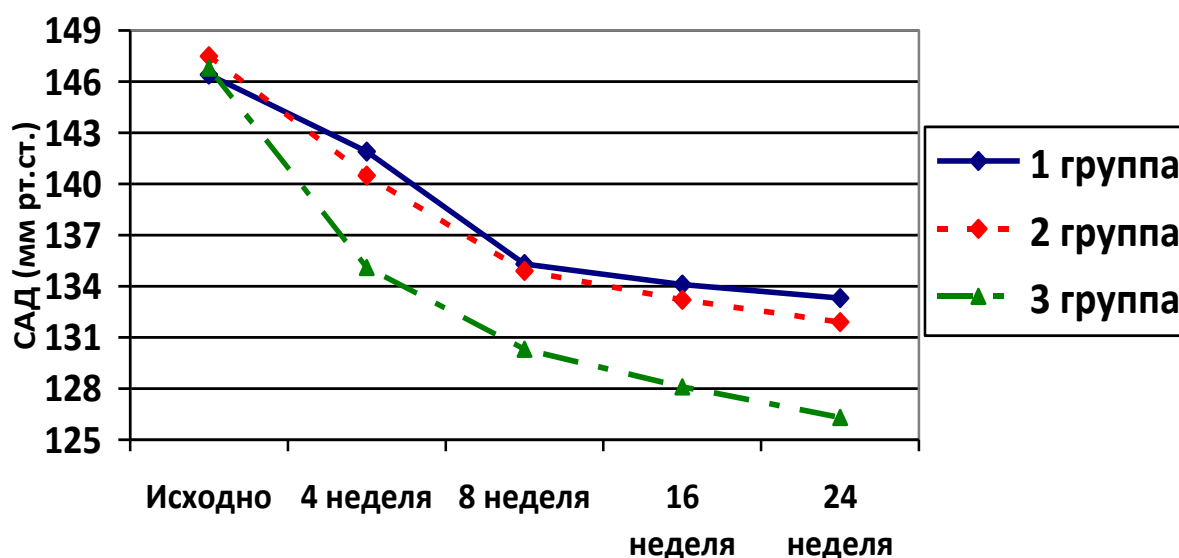


Рисунок 13. Динамика показателей САД (мм рт. ст.) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

Таким образом, можно заключить, что комплексное лечение (антигипертензивная терапия + психотерапевтические методы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, эффективно и обеспечивает стабильные нормотонические показатели САД и ДАД. Отмечена тенденция к более выраженной эффективности при использовании комплекса (антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка) в сравнении с комплексом (антигипертензивная терапия + аутотренинг); статистически значимого различия между 1 и 2 группами по этим показателям не обнаружено ($p>0,05$).

Таблица 10.

Динамика показателей ДАД (мм рт.ст.) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования,

$\bar{X} \pm m$

Период лечения	Показатели ДАД, мм рт.ст.		
	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
исходно	94,1±0,9	93,9±0,8	94,3±0,5
4 неделя	90,5±0,8	90,4±0,6	79,4±0,7* [#]
8 неделя	83,2±0,8*	82,5±0,9*	78,1±0,6* [#]
16 неделя	81,2±0,8*	80,5±0,7*	77,4±0,6 ^{\$#}
24 неделя	80,2±0,8 ^{\$}	79,1±0,8 ^{\$}	74,2±0,6 ^{\$#}

Примечание. * – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от исходных показателей;

^{\$} – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,001$) отличие от исходных показателей;

[#] – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от показателей 1 и 2 групп.

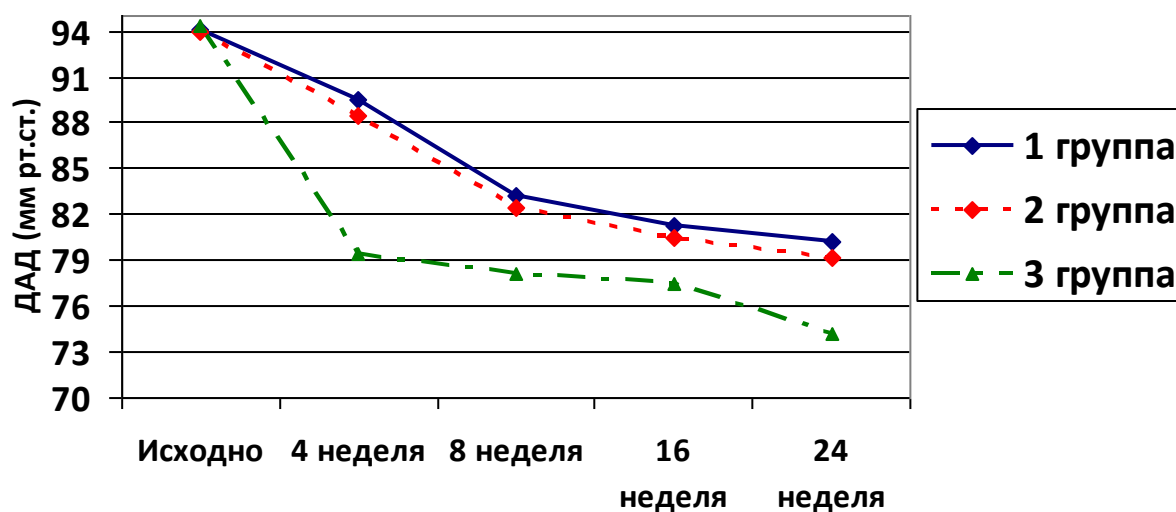


Рисунок 14. Динамика показателей ДАД (мм рт. ст.) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

Необходимо отметить, что по антигипертензивной эффективности комплекс (антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка + L-аргинин в дозе 750 мг. 1 раз в сутки, двухнедельными курсами) существенно превосходит другие варианты лечения. Вероятно, это связано с включением в комплекс лечения больных 3-й группы L-аргинина.

Окончательный ответ на этот вопрос может дать сравнительная оценка функционального состояния эндотелия сосудов больных, принявших участие в исследовании, что входит в дальнейший план работы.

Как уже было отмечено в разделе 2, СМАД проводилось у 30 пациентов из каждой группы больных, для чего были сформированы группы 1.1; 2.1 и 3.1.

Анализ показателей СМАД (табл. 11) демонстрирует, что у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, до начала лечения показатели САД ср. и ДАД ср. между группами не отличались ($p > 0,05$).

Исходно у всех больных отмечались повышенные показатели среднего суточного САД и ДАД, т.е. > 140 мм рт.ст. для САД и > 90 мм рт.ст. для ДАД.

Исходные показатели СНС САД и ДАД свидетельствуют о том, что больные всех групп относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД <10%). Лишь 2% от общего количества больных, которым осуществлялось СМАД, принадлежало к категории «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью (СНВ АД – 10-20%), что находилось в пределах статистической погрешности.

Таблица 11.

Динамика показателей СМАД у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	1.1 группа (n=30)	2.1 группа (n=30)	3.1 группа (n=30)
Суточное САД ср., мм рт.ст.			
исходно	147,8±1,1	148,8±0,9	148,1±0,9
24 недели	135,5±0,9 ^{\$}	130,0±1,0 ^{\$*}	123,0±1,3 ^{\$*}
Суточное ДАД ср., мм рт.ст.			
исходно	93,6±1,3	94,5±0,9	94,7±0,9
24 недели	83,2±1,2 ^{\$}	81,02±1,1 ^{\$}	74,0±0,7 ^{\$*#}
СНС САД (%)			
исходно	6,5±0,2	6,8±0,2	6,6±0,4
24 недели	11,8±0,4 ^{\$}	13,5±0,3 ^{\$*}	16,9±0,4 ^{\$*#}
СНС ДАД (%)			
исходно	7,9±0,1	7,1±0,2	6,9±0,3
24 недели	11,8±0,2 ^{\$}	13,9±0,3 ^{\$*}	17,9±0,5 ^{\$*#}
ИП САД			
исходно	373,5±9,5	384,4±8,6	353,4±10,7
24 недели	308,4±9,3 ^{\$}	314,7±9,0 ^{\$}	249,6±11,3 ^{\$*#}

ИП ДАД			
исходно	194,5±7,4	199,0±8,3	197,7±7,2
24 недели	133,5±7,1 ^{\$}	111,0±4,4 ^{\$}	79,4±4,9 ^{\$*#}
ГВИ САД (%)			
исходно	70,5±3,3	67,5±2,7	70,5±3,1
24 недели	63,0±3,4 ^{\$}	51,5±2,2 ^{\$*}	39,7±2,2 ^{\$*}
ГВИ ДАД (%)			
исходно	63,7±2,7	61,5±1,8	63,5±2,2 [*]
24 недели	55,4±2,2 ^{\$}	38,8±2,0 ^{\$}	29,9±2,3 ^{\$*#}

Примечание. * – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от 1.1 группы в соответствующий период;

– Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от 2.1 группы в соответствующий период;

\$ – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от значения показателя исходно.

В процессе лечения показатели АД (для среднего суточного САД и ДАД), ИП, ГВИ (как САД, так и ДАД) снижались ($p<0,05$) во всех группах больных (табл. 10; рис. 15-20). Показатели же СНС (как для САД, так и для ДАД), соответственно, повышались ($p<0,05$). При этом следует отметить, что через 24 недели от начала лечения средние значения практически всех показателей у больных 1.1 и 2.1 групп статистически значимо не отличались ($p>0,05$). Наиболее весомым ночное снижение было у больных 3.1 группы (табл. 10; рис. 15-17), которые в составе комплексного лечения получали L-аргинин. Показатели СНС (%) для САД и ДАД у больных 3-й группы составляли 16,9±0,4 и 17,9±0,5 соответственно, что статистически значимо выше ($p<0,05$), чем в 1-й и 2-й группах.

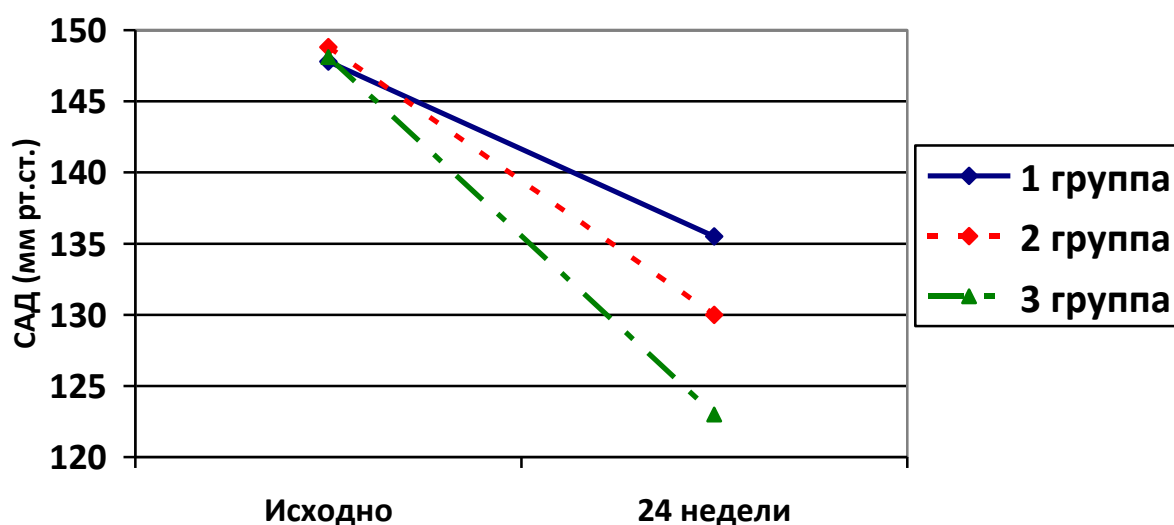


Рисунок 15. Динамика показателей САД ср. (мм рт. ст.) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

В то же время, надо отметить, что у больных всех групп был достигнут нормальный показатель значения СНС (то есть «суточного индекса»), который составляет 10-20% ночного снижения АД от уровня дневного (табл. 10).

Таким образом, можно констатировать, что больные всех групп благодаря проведению комплексного лечения перешли в категорию «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью. Этот факт свидетельствует о том, что комплексное фармакотерапевтическое + психотерапевтическое лечение было эффективным.

Если сравнивать средние значения показателей СМАД у больных 1-й и 2-й групп и через 24 недели от начала лечения с показателями больных 3-й группы, то по большинству из них: АД, ИП, ГВИ (как для САД, так и для ДАД) следует отметить статистически значимо ($p < 0,05$) лучшие результаты в 3-й группе, в сравнении с показателями групп 1-й и 2-й (табл. 10; рис. 15-20).

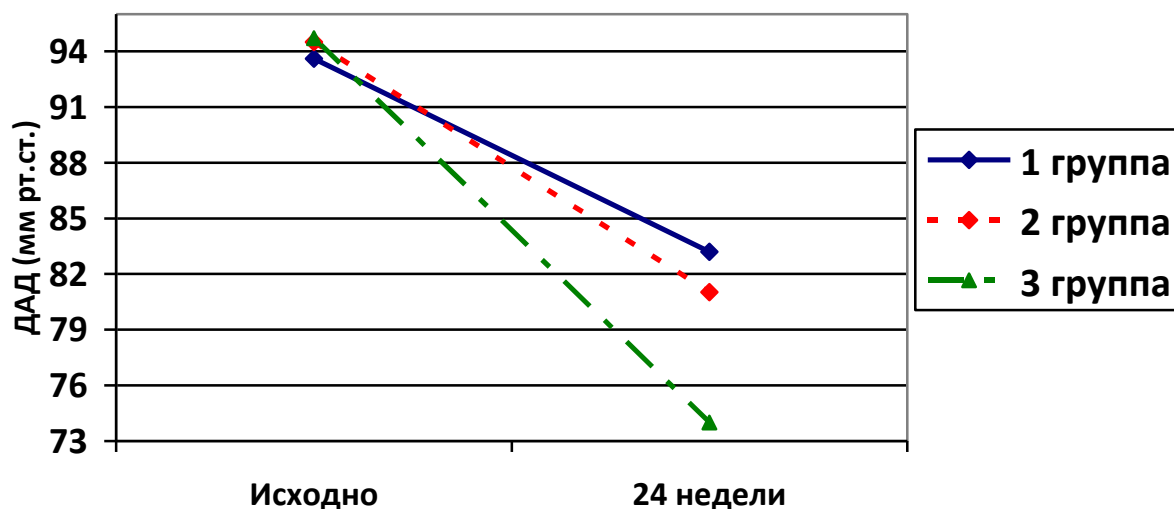


Рисунок 16. Динамика показателей ДАД ср. (мм рт. ст.) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

Анализ показателей ГВИ (%) свидетельствует о том (табл.11), что у больных всех групп до начала лечения наблюдается достаточно высокая доля измерений дневного АД, превышавшего норму, что свидетельствует о перегрузке организма давлением. «Критическими» величинами дневного АД считали 140/90 мм рт.ст., ночного – 120/80 мм рт.ст. У больных всех групп этот показатель был «повышенным», т.е. процент измерений дневного АД, когда регистрировалось АД выше нормы был $\geq 30\%$. Показатель ГВИ (%) для САД колебался в пределах от $67,5 \pm 2,7$ до $70,5 \pm 3,1$; для ДАД от $61,5 \pm 1,8$ до $63,5 \pm 2,7$.

В процессе лечения наблюдалось снижение ($p < 0,05$) показателей ГВИ у всех больных (табл. 10; рис. 15-17). Наиболее весомым это снижение ($p < 0,05$) оказалось в 3-й группе, а именно для САД на $43,7 \pm 5,7\%$; для ДАД на $53,0 \pm 4,9\%$ соответственно. В то же время надо отметить, что больные ни одной из групп не достигли «пограничного» уровня ГВИ – 10 - 25%. В соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества

(American Society of Hypertension, 1996), нормальным является значение ГВИ менее 15%, при этом превышение ГВИ более 30% свидетельствует о несомненно повышенном АД. У больных всех групп этот показатель так и остался «повышенным» (>30%), несмотря на значительное его снижение.

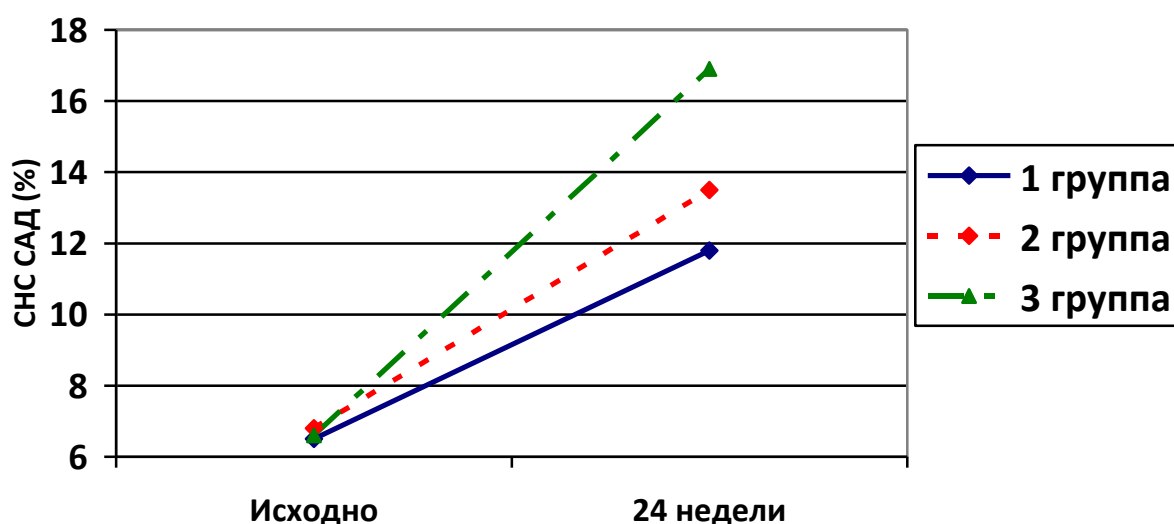


Рисунок 17. Динамика показателей СНС САД (%) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

Наименьшее снижение ГВИ на $10,7 \pm 5,1\%$ для САД и на $13,1 \pm 4,7\%$ для ДАД к концу 24-й недели отмечено в 1-й группе пациентов, которая получала антигипертензивную фармакотерапию + аутотренинг. Это свидетельствует о том, что добавление к базовой антигипертензивной фармакотерапии психотерапевтического комплекса (аутотренинг + функциональная музыка) и донатора NO – L-аргинина способствует более выраженному повышению эффективности антигипертензивной фармакотерапии.

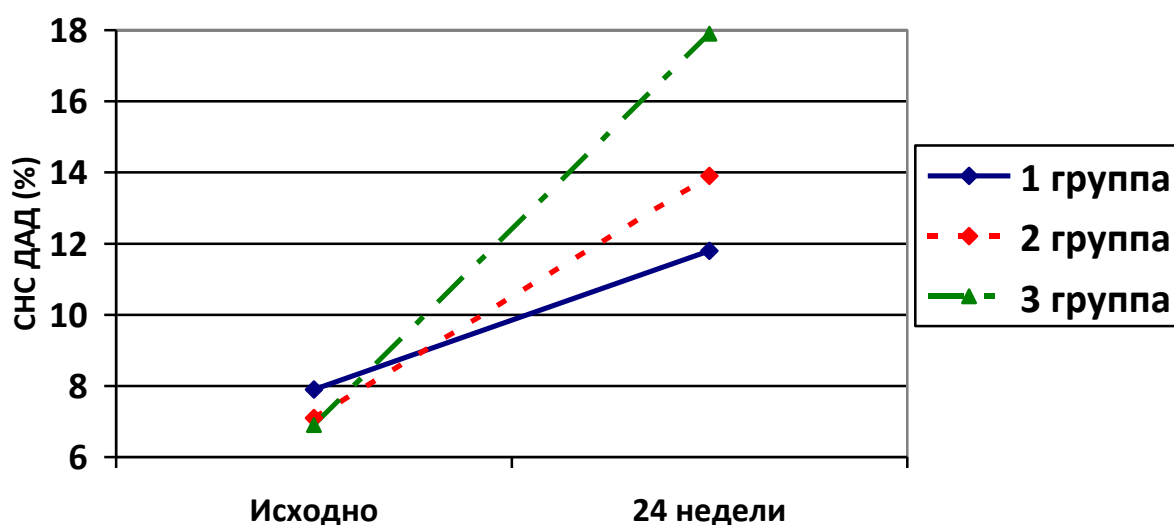


Рисунок 18. Динамика показателей СНС ДАД (%) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

Об эффективности антигипертензивной терапии позволяет судить также показатель ИП, который демонстрирует какая гипертоническая нагрузка действует на организм (т.е., в течение какого времени наблюдается повышенное АД и на сколько, в среднем, оно превышает верхнюю границу диапазона). Проведенный анализ свидетельствует о том, что лучшие результаты по большинству показателей получены для пациентов 3-й группы (табл. 10; рис. 15-20).

Это подтверждается анализом показателей ИП, ГВИ (для САД и ДАД). Снижение показателя ИП САД от исходного показателя за 24 недели в 3-й группе составило $29,4 \pm 4,4\%$ и для ДАД $59,8 \pm 3,4\%$.

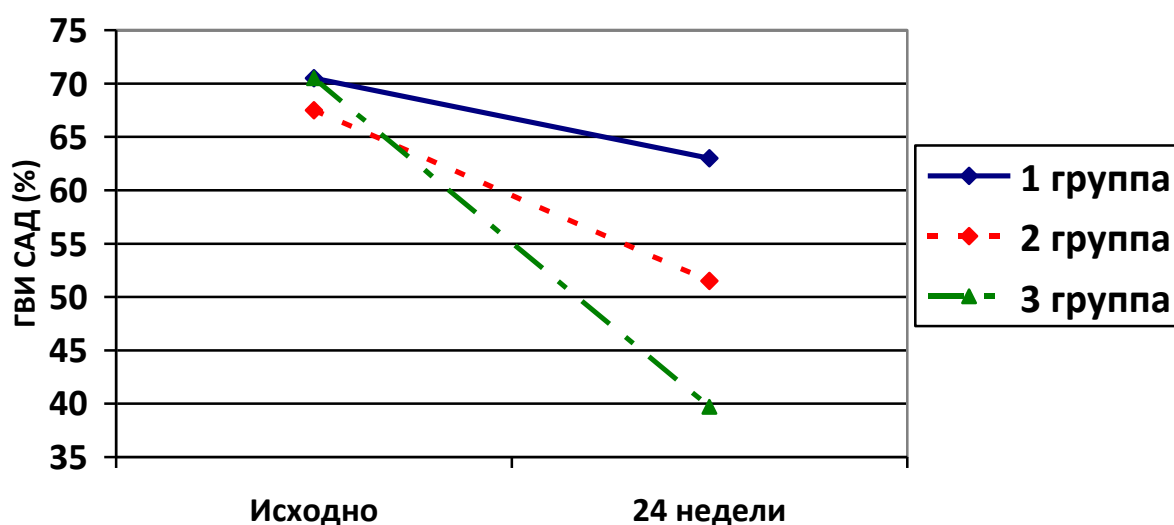


Рисунок 19. Динамика показателей ГВИ САД (%) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

Таким образом, установлено, что у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение результатов большинства показателей суточного профиля АД (среднего САД и ДАД за сутки, СНС АД, а также интегральных показателей: ГВИ и ИП) обеспечивается включением в комплекс антигипертензивной терапии психотерапевтических методов лечения (аутотренинг или аутотренинг + функциональная музыка).

Доказано, что включение L-аргинина в дозе 0,75 в сутки, однократно (двухнедельными курсами) усиливает антигипертензивное действие фармакотерапии и психотерапевтического комплекса (аутотренинг + функциональная музыка).

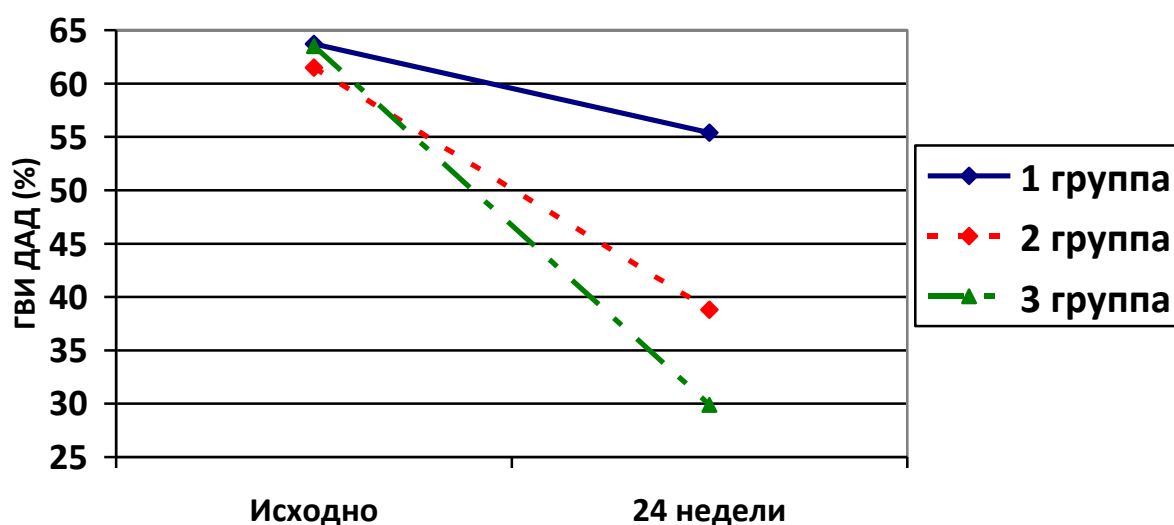


Рисунок 20. Динамика показателей ГВИ ДАД (%) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

4.3. Эффективность психотерапевтического воздействия на депрессивные проявления у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования (2-24 недели)

Как видно из таблицы 12, показатель психогенной ситуационной депрессии у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в трёх группах пациентов исходно находился на уровне $15,1 \pm 0,4$ балла; различий показателя в 1-й, 2-й и 3-й группах нет ($p > 0,05$).

В ходе I этапа (0 – 2 недели), когда осуществлялась верификация диагноза «расстройство адаптации», психотерапевтическое воздействие не проводилось.

Однако, уже в период со 2-й по 4-ю недели, когда больным стало проводиться психотерапевтическое воздействие в дополнение к антигипертензивной терапии, отмечается снижение показателя депрессии по ШБ у пациентов всех 3-х групп; изменения показателей в группах не отличались между собой ($p > 0,05$).

Начиная с 8-й недели, статистически значимое ($p<0,05$) снижение показателя депрессии по ШБ отмечено во 2-й и 3-й группах (табл. 12), пациенты которых получали психотерапевтический комплекс аутотренинг (ежедневно) + функциональная музыка (ежедневно). До окончания II этапа исследования во 2-й и 3-й группах снижение анализируемого показателя было более выраженным, чем в 1-й группе, больные которой проводили только аутотренинг (ежедневно).

В 1-й группе больных статистически значимое ($p<0,05$) снижение показателя депрессии по ШБ отмечается с 16-й недели лечения (табл. 12; рис. 21). В тоже время, только в 1-й группе больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, показатель депрессии по ШБ к концу 24-й недели оставался выше 10 баллов, что свидетельствует о наличии у пациентов ситуационной депрессии (10 – 19 баллов).

К окончанию II этапа (24-я неделя) у больных 1-й и 2-й групп анализируемый показатель составил менее 10 баллов, что соответствует уровню «отсутствие депрессивных тенденций».

В целом, за время лечения в рамках II этапа (2 – 24 недели) в 1-й группе больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, снижение показателя по ШБ составило $33,2\pm5,1\%$, во 2-й группе – $35,4\pm4,9\%$ и в 3-й группе – $37,8\pm5,2\%$ ($p<0,001$).

Таблица 12.

Динамика показателя депрессии по ШБ (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования, $\bar{X}\pm m$

Период лечения	Показатели депрессии по ШБ (баллы)		
	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
исходно	$15,1\pm0,3$	$15,0\pm0,4$	$15,1\pm0,4$
4 неделя	$14,8\pm0,3$	$14,1\pm0,4$	$14,2\pm0,4$
8 неделя	$13,1\pm0,3$	$12,7\pm0,35^*$	$12,0\pm0,3^*$

16 неделя	$12,0 \pm 0,3^*$	$11,5 \pm 0,35^*$	$11,3 \pm 0,3^*$
24 неделя	$10,1 \pm 0,3^{* \#}$	$9,7 \pm 0,3^{* \#}$	$9,4 \pm 0,3^{* \#}$

Примечание. * – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от исходных показателей;

– Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) отличие от исходных показателей.

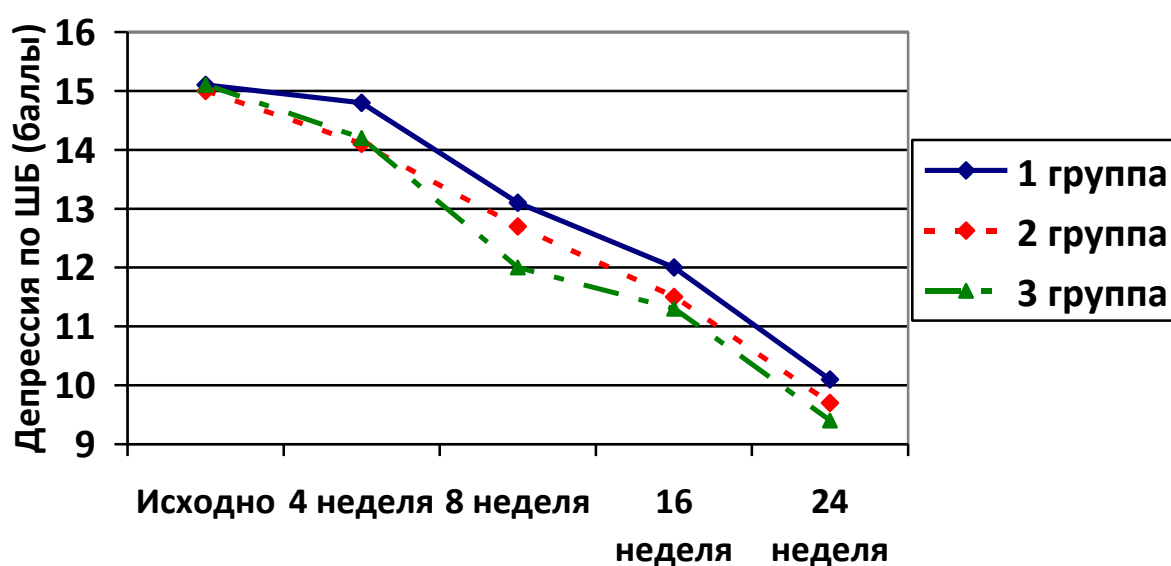


Рисунок 21. Динамика показателей депрессии по ШБ (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

В таблице 13 представлены данные, демонстрирующие количество пациентов в группах, у которых в течение 22-х недель (продолжительность II этапа) лечения показатель депрессии составил ниже 10 баллов по ШБ. Таким образом, к концу 24-й недели больных, которые перешли в категорию «отсутствие депрессивных тенденций», в 1-й группе стало 36,6%, во 2-й – 45,8%, а в 3-й – 50,7%.

Таблица 13.

**Динамика снижения показателя депрессии по ШБ у больных ГБ II
стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа
исследования, абс. (%)**

Период лечения	Значение показателя (баллы)	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
исходно	≥ 10	71 (100%)	72 (100%)	73 (100%)
	< 10	-	-	-
24 неделя	≥ 10	45 (63,4%)*	39 (54,2%) [#]	36 (49,3%) [#]
	< 10	26 (36,6%)	33 (45,8%)	37 (50,7%)

Примечание. * – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от исходных показателей;

[#] – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) отличие от исходных показателей.

**4.4. Динамика жизненного истощения по MQ у больных ГБ II
стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа
исследования (2-24 недели)**

В ходе II этапа исследования у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, отмечалось постоянное снижение показателя жизненного истощения по MQ, что является позитивным моментом. Жизненное истощение, как известно, является предвестником ИМ (с вероятностью до 80% в ближайшие 3-5 лет). Таким образом, уменьшение выраженности жизненного истощения является важным прогностическим критерием в плане снижения риска развития ИМ.

Анализ показателей, представленных в таблице 14, говорит о том, что у больных 2-й и 3-й групп уровень по MQ стал ниже показателя «22», от

которого определяется наличие жизненного истощения. Больные 1-й группы достигли этого значения к концу 16-й недели.

Снижение жизненного истощения за период этапа II составило соответственно в 1-й; 2-й и 3-й группах: $31,1 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$); $35,6 \pm 3,3\%$ и $35,8 \pm 3,4\%$ ($p < 0,001$).

Таблица 14.

Динамика показателей жизненного истощения по MQ (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	Показатели жизненного истощения по MQ (баллы)		
	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
исходно	$26,2 \pm 0,4$	$26,7 \pm 0,4$	$26,3 \pm 0,4$
4 неделя	$24,8 \pm 0,3$	$25,1 \pm 0,4$	$25,0 \pm 0,5$
8 неделя	$22,1 \pm 0,4$	$21,9 \pm 0,5^*$	$21,4 \pm 0,4^*$
16 неделя	$20,2 \pm 0,4^*$	$20,8 \pm 0,4^*$	$19,5 \pm 0,4^*$
24 неделя	$18,1 \pm 0,3^*$	$17,2 \pm 0,3^\#$	$16,9 \pm 0,3^\#$

Примечание. * – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от исходных показателей;

– Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) отличие от исходных показателей.

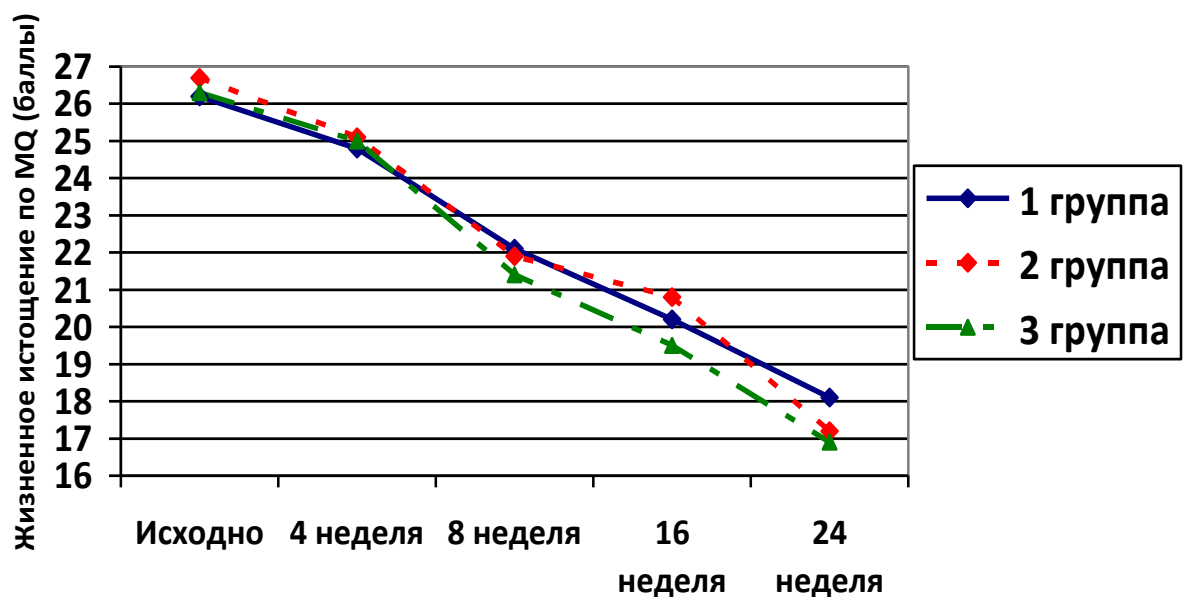


Рисунок 22. Динамика показателей жизненного истощения по MQ (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

В целом, надо отметить, что более выражено этот показатель снижался у больных 2-й и 3-й групп, чем у пациентов 1-й группы (табл. 14; рис. 22).

4.5. Динамика самочувствия, активности и настроения у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования (2-24 недели)

Самочувствие, активность и настроение являются важными элементами психического здоровья человека. Исходно у всех больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, показатели по опроснику «САН» были ниже 4,0 баллов (табл. 15; рис. 23-25). Это свидетельствует о неблагоприятном психическом состоянии пациентов.

Как видно из таблицы 16, все анализируемые показатели повышались у больных всех групп, начиная с 4-й недели; эти изменения в сравнении с исходными показателями не были статистически достоверными ($p>0,05$).

Таблица 15.

Динамика показателей самочувствия, активности и настроения по «САН» у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
Показатели самочувствия по САН			
исходно	3,6±0,1	3,5±0,1	3,7±0,2
4 недели	3,8±0,2	3,9±0,2	4,0±0,1
8 недель	4,3±0,1*	4,4±0,1*	4,5±0,1*
16 недель	5,1±0,2*	5,0±0,2*	4,9±0,1*
24 недели	5,5±0,2* [#]	5,4±0,2* [#]	5,5±0,1* [#]
Показатели активности по САН			
исходно	3,9±0,1	3,9±0,1	3,9±0,2
4 недели	4,0±0,1	4,1±0,1	4,1±0,1
8 недель	4,4±0,1*	4,5±0,1*	4,6±0,1*
16 недель	5,1±0,2*	5,0±0,2*	4,9±0,2*
24 недели	5,4±0,2* [#]	5,6±0,2* [#]	5,5±0,2* [#]
Показатели настроения по САН			
исходно	3,4±0,1	3,2±0,1	3,4±0,2
4 недели	3,6±0,2	3,5±0,2	3,7±0,1
8 недель	4,6±0,2*	4,5±0,2*	4,4±0,1*
16 недель	4,9±0,2*	4,9±0,2*	5,1±0,1*
24 недели	5,6±0,2* [#]	5,5±0,2* [#]	5,7±0,1* [#]

Примечание. * – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от исходных показателей;

– Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) отличие от исходных показателей.

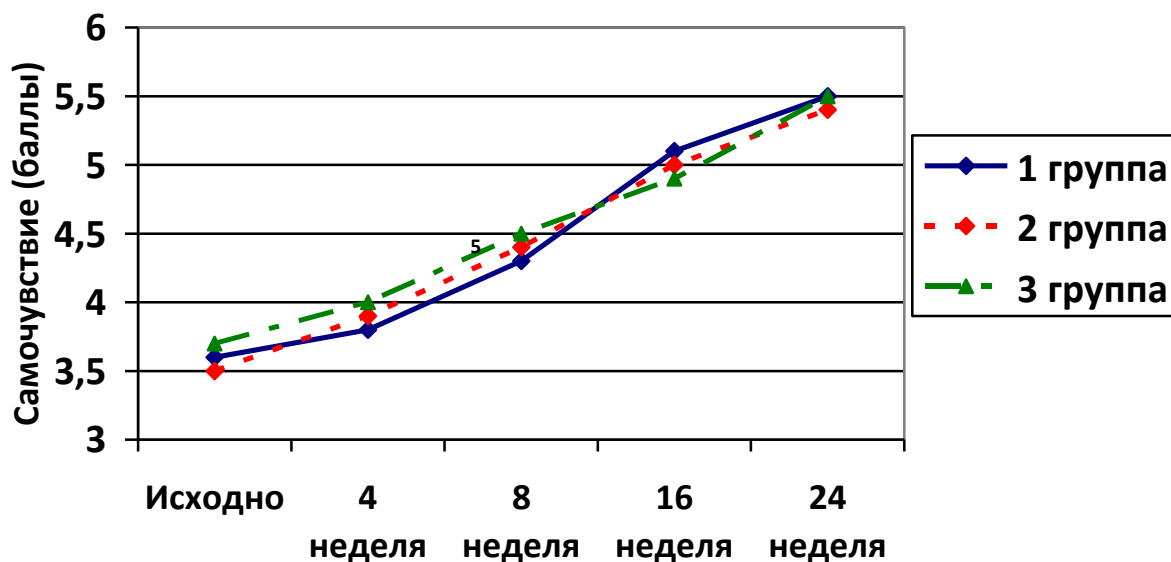


Рисунок 23. Динамика показателей самочувствия по САН (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

Начиная с 8-й недели, по всем показателям опросника «САН», отмечается существенное повышение, которое соответствует значению нормального состояния самочувствия / активности / настроения: >4 баллов (табл. 15; рис. 23-25). Эта закономерность сохранялась до 24-й недели, когда были достигнуты максимальные значения по всем анализируемым показателям; статистически значимое ($p < 0,001$) отличие от показателей до начала лечения.

Таким образом, можно сделать заключение, что аутотренинг и аутотренинг + функциональная музыка оказывают позитивное влияние на динамику показателей самочувствия / активности / настроения у всех больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

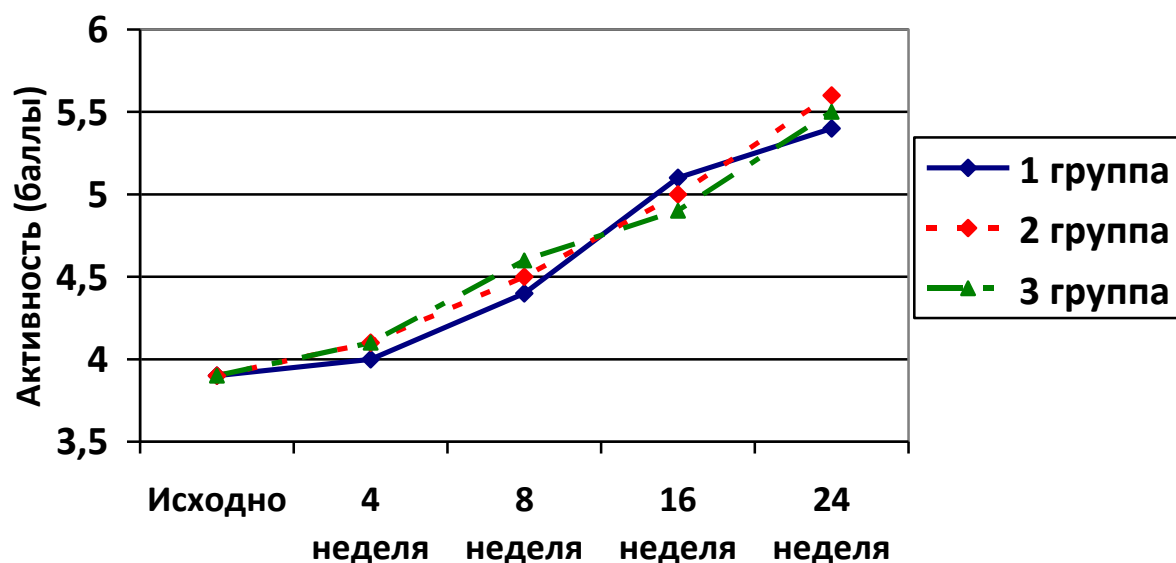


Рисунок 24. Динамика показателей активности по САН (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

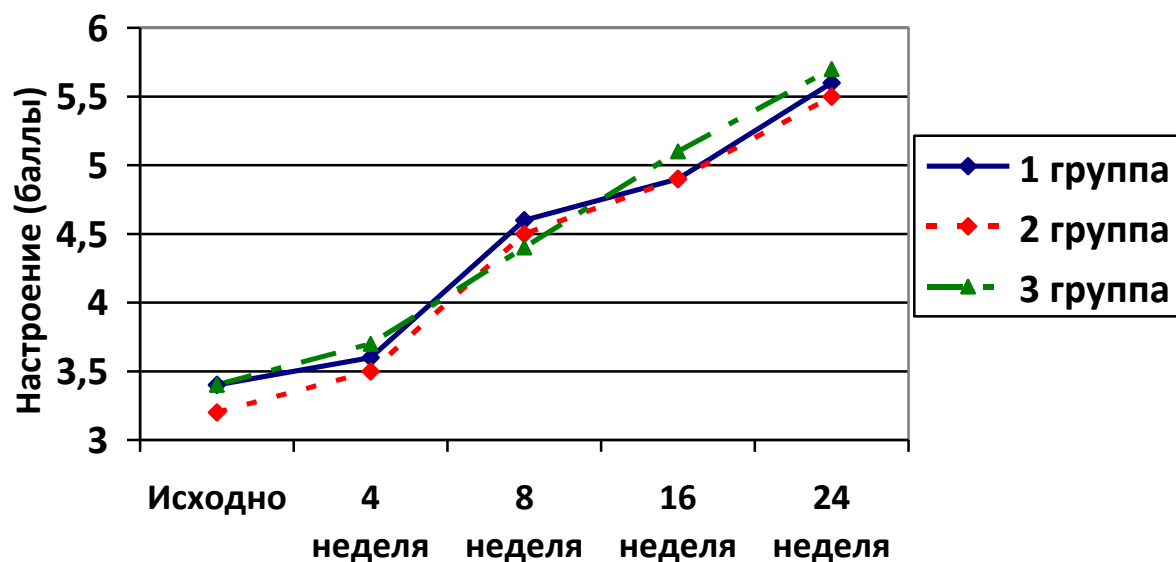


Рисунок 25. Динамика показателей настроения по САН (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

4.6. Динамика нейротизма по ЕРІ у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования (2-24 недели)

Из таблицы 18 видно, что во всех группах больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, показатель экстраверсия/интроверсия по ЕРІ находится в диапазоне от $11,9 \pm 0,9$ до $12,3 \pm 1,0$ баллов, что соответствует среднему значению (12 баллов) по данной шкале, т.е., больные являются преимущественно амбивертами. Этот показатель оставался стабильным на протяжении всего II этапа (табл. 16).

Исходное значение показателя нейротизма по ЕРІ во всех группах пациентов превышал показатель 14 баллов (высокий уровень нейротизма), что является очень неблагоприятным фактором для психического состояния больных (табл. 16; рис. 26).

Под влиянием проводимого лечения, начиная с 4-й недели, показатель нейротизма снижался ($p > 0,05$) у больных всех групп. После 8-ми недель комплексного лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, показатель нейротизма по ЕРІ во всех группах пациентов перешел в категорию 9 – 13 баллов – «среднее значение нейротизма».

Закономерность снижения нейротизма отмечалась до окончания II этапа (24-я неделя), при этом, у больных был достигнут показатель от $11,0 \pm 0,9$ баллов (3-я группа) до $11,3 \pm 0,8$ баллов (1-я группа). Таким образом, значение < 7 баллов – «низкий уровень нейротизма» – достигнут не был (рис. 26). Однако, это не умаляет результатов психотерапевтического лечения (аутотренинг и аутотренинг + функциональная музыка), т.к. снижение нейротизма является позитивным фактором, свидетельствуя об улучшении психического состояния больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

В целом, снижение показателей нейротизма к концу 24-й недели в сравнении с исходными составило соответственно в 1-й; 2-й и 3-й группах: на $25,2 \pm 2,3\%$; $27,5 \pm 2,6\%$ и $27,7 \pm 2,8\%$ ($p < 0,001$).

Таблица 16.

Динамика показателей по ЕРІ у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
Показатель экстраверсия/интроверсия по ЕРІ			
исходно	12,2±0,8	12,1±1,0	12,2±1,1
4 недели	12,3±0,9	12,3±1,0	12,1±1,0
8 недель	12,1±0,8	12,0±1,0	11,9±0,9
16 недель	12,3±1,0	12,1±1,0	12,0±1,0
24 недели	12,1±1,0	12,2±0,9	12,1±1,0
Показатель нейротизм по ЕРІ			
исходно	15,1±1,1	15,3±0,8	15,2±1,0
4 недели	13,1±0,9	13,2±0,9	13,1±0,9
8 недель	12,0±0,9*	12,2±0,9*	11,9±0,8*
16 недель	11,9±0,8*	11,9±0,8*	11,9±0,9*
24 недели	11,3±0,8*	11,1±0,8*	11,0±0,9*
Показатель ложь по ЕРІ			
исходно	3,1±0,2	3,2±0,2	3,1±0,2
4 недели	3,2±0,1	3,3±0,1	3,0±0,2
8 недель	3,0±0,2	3,1±0,1	3,2±0,1
16 недель	3,3±0,1	3,0±0,2	3,2±0,1
24 недели	3,1±0,1	3,2±0,1	3,0±0,2

Примечание. * – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) отличие от исходных показателей.

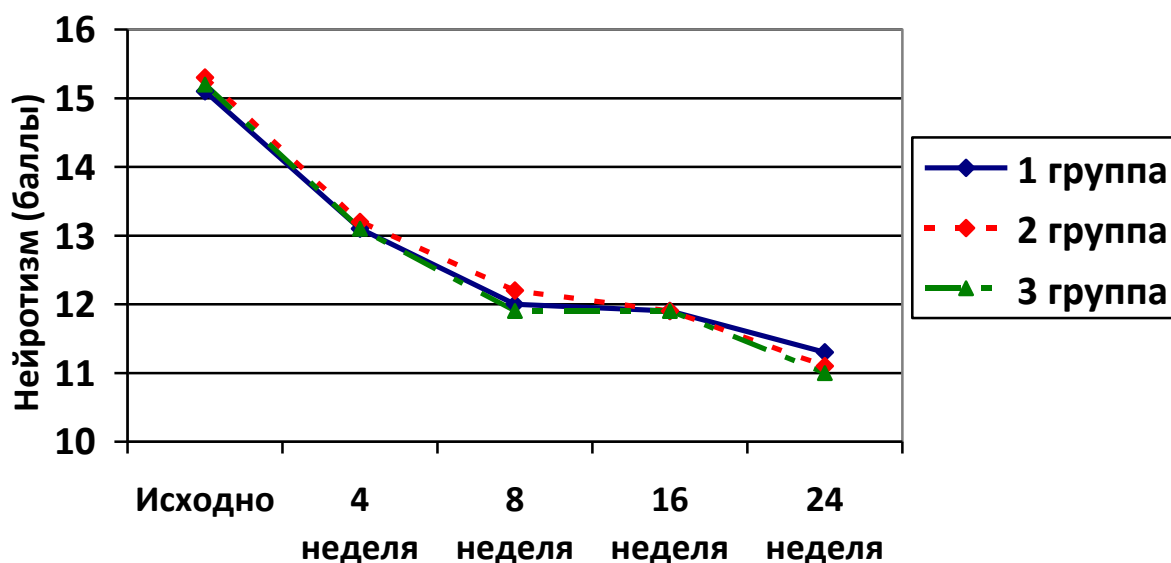


Рисунок 26. Динамика показателей нейротизма по ЕРІ (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

Значение показателя «ложь» по ЕРІ ниже значения 4 балла свидетельствует о правдивости пациентов при заполнении опросника.

4.7. Динамика комплаентности у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования (2-24 недели)

Как уже было отмечено в разделе 3, на I этапе исследования (0 – 2 недели), с целью повышения приверженности лечению больные вели дневники пациента с регистрацией показателей САД и ДАД (утром, днем и вечером) и времени приема АГЛС, а также использовали звонки-напоминания в личных мобильных телефонах, которые были согласованы с временем приёма АГЛС.

Анализ результатов выявил отсутствие динамики показателя комплаентности по SMG в период с 0-й по 2-ю недели; все отличия показателей недостоверны ($p > 0,05$). Исходными показателями

комплаентности по SMG в группах для II этапа приняты, данные полученные на визите 2-я неделя исследования.

Таблица 17

Динамика показателя комплаентности по SMG (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	Показатели комплаентности по ТМГ (баллы)		
	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
исходно	2,0 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,1
4 неделя	2,4 $\pm$ 0,1*	2,5 $\pm$ 0,1*	2,5 $\pm$ 0,1*
8 неделя	2,9 $\pm$ 0,1*	3,2 $\pm$ 0,1*	3,4 $\pm$ 0,1*
16 неделя	3,4 $\pm$ 0,1 [#]	3,6 $\pm$ 0,1 [#]	3,5 $\pm$ 0,1 [#]
24 неделя	3,6 $\pm$ 0,1 [#]	3,7 $\pm$ 0,1 [#]	3,7 $\pm$ 0,1 [#]

Примечание. * – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от исходных показателей;

[#] – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) отличие от исходных показателей.

Анализируя данные, представленные в таблице 17, следует отметить, что, начиная с 4-й недели комплексного лечения, включающего, наряду с медикаментозным антигипертензивным, и психотерапевтическое, отмечается положительная динамика показателей комплаентности во всех группах больных. Показатель по SMG увеличился на 19-20% ($p < 0,05$).

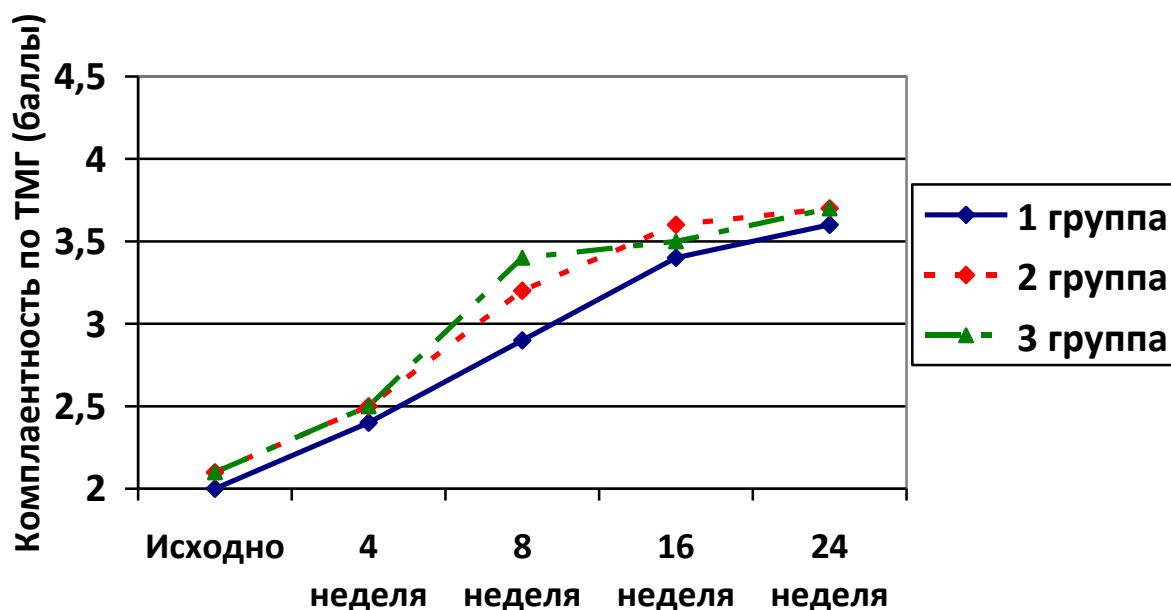


Рисунок 27. Динамика показателей комплаентности по SMG (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования

Положительная динамика изменения показателя комплаентности по SMG сохранялась на протяжении всего II этапа исследования (табл. 17; рис. 27). К 24-й неделе больные всех трех групп продемонстрировали увеличение анализируемого показателя на $76,2 \pm 4,1\%$ – $80 \pm 4,3\%$ в сравнении с исходным ($p < 0,001$).

Представляется интересным анализ динамики перехода больных из категории «низкокомплаентных» пациентов в категории «недостаточно комплаентных» и «полностью комплаентных» (табл. 18). Полностью комплаентных больных в начале исследования не было. К концу 24-й недели такие пациенты появились во всех трех группах: в 1-й группе их было наименьшее число – 11 (15,5%) пациентов, а больше всего их было в 3-й группе – 15 (20,5%). Полностью некомплаентных больных к концу II этапа исследования не оставалось ни в одной группе (табл. 18). Большинство

больных демонстрировали показатель комплаентности равный «3», что свидетельствует о высоком уровне приверженности лечению.

Таблица 18.

Динамика показателя комплаентности по SMG у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования, абс. (%)

Период лечения	Значение показателя (баллы)	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
исходно	4	-	-	-
	3	12 (16,9%)	11 (15,3 %)	13 (17,8%)
	2	45 (63,4%)	46 (63,9%)	46 (63,0%)
	1	14 (19,7%)	15 (20,8%)	14 (19,2%)
24 неделя	4	11 (15,5%)	13 (18,1%)	15 (20,5%)
	3	52 (73,2%)*	54 (75,0%) [#]	54 (74,0%) [#]
	2	8 (11,3%)*	5 (6,9%) [#]	4 (5,5%) [#]
	1	-	-	-

Примечание. * – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от исходных показателей;

[#] – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,001$) отличие от исходных показателей.

В ходе I этапа было выявлено наличие отрицательной корреляционной связи между показателями комплаентности по SMG и депрессией по ШБ, т.е., доказано, что увеличение депрессии у больных II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, сопровождается уменьшением приверженности лечению.

Предложенное больным ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, комплексное антигипертензивное + психотерапевтическое лечение в ходе II этапа существенно снизило показатели депрессии по ШБ

(см. раздел 4.3), что закономерно обеспечило повышение приверженности лечению.

Совокупность таких факторов, как снижение уровня депрессии и повышение комплаентности, в конечном итоге, существенно оказывало влияние на эффективность антигипертензивной терапии (см. раздел 4.2).

Полученные в ходе II этапа нашего исследования данные подтверждают результаты различных работ, которые демонстрировали повышение эффективности лечения, в частности при ГБ, а также другой соматической патологии, в тех случаях, когда было достигнуто повышение приверженности лечению больных [119].

4.8. Динамика ЭРСТ у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования (2-24 недели)

Как уже было отмечено (раздел 2.1), для проведения оценки ЭРСТ от каждой группы больных принимали добровольное участие по 30 пациентов (соответственно 1.1.1; 2.1.1 и 3.1.1); также в данном исследовании предусмотрено участие группы контроля – 30 здоровых добровольцев.

Результаты, представленные в таблице 19, свидетельствуют о том, что во всех группах больных, независимо от проводимого лечения, а также в группе контроля скорость кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии увеличивалась; различия статистически значимы ($p < 0,05$). Это свидетельствует о нормальной реакции плечевой артерии в ответ на внешнюю окклюзию у больных всех групп.

Таблица 19.

**Оценка показателей скорости кровотока в плечевой артерии (см/с)
после внешней окклюзии у больных ГБ II стадии, сочетанной с
расстройством адаптации, и в контрольной группе в ходе II этапа
исследования, $\bar{X} \pm m$**

Период лечения	До окклюзии	После окклюзии
1.1.1 группа (n=30)		
исходно	20,1±1,4	26,2±1,6*
24 неделя	20,5±1,3	25,9±1,5
2.1.1 группа (n=30)		
исходно	20,6±1,3	25,7±1,4
24 неделя	20,3±1,5	25,5±1,4
3.1.1 группа (n=30)		
исходно	20,9±1,3	26,1±1,3
24 неделя	20,9±1,3	25,9±1,4*
Контроль (n=30)		
исходно	21,3±1,3	26,7±1,4*
24 неделя	21,4±1,4	26,9±1,4*

Примечание. * – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателей до окклюзии.

При проведении анализа данных, представленных в таблице 20, установлено, что до проведения лечения средние значения показателей диаметра плечевой артерии до окклюзии во всех трех группах не отличались ($p = 0,62$, критерий Крускала-Уоллиса). Следует отметить, что после окклюзии значение диаметра плечевой артерии для всех групп увеличивается ($p < 0,001$ во всех случаях), причем и после окклюзии средние значения показателей диаметра плечевой артерии не отличались ($p = 0,41$, дисперсионный анализ). Это является свидетельством того, что исходно

реакция на окклюзию во всех трех группах одинакова и отличается от реакции в группе контроля.

В завершении II этапа (через 24 недели) не выявлено статистически значимых различий средних значений диаметра плечевой артерии до окклюзии в группах ($p=0,52$, критерий Крускала-Уоллиса), при этом они не отличались от значений в группах больных, т.е. не зависело от проводимого лечения ($p=0,77$, критерий Крускала-Уоллиса). После окклюзии средние значения диаметра плечевой артерии отличались ($p<0,001$, критерий Крускала-Уоллиса), причем, не выявлено статистически значимых различий между группами 1.1.1 ($0,599\pm0,004$ см) и 2.1.1 ($0,610\pm0,004$ см), $p>0,05$, а среднее значение диаметра плечевой артерии в группе 3.1.1 ($0,644\pm0,004$ см) выше ($p<0,05$) чем в этих двух группах. Таким образом, комплексная терапия, включающая антигипертензивную медикаментозную терапию, психотерапевтический комплекс (аутотренинг + функциональная музыка) и L-аргинин в дозе 0,75 один раз в сутки (двухнедельными курсами), для пациентов группы 3.1.1 изменила реакцию на окклюзию в сравнении с группами 1.1.1 и 2.1.1 и приблизила ее к реакции в группе контроля.

Таблица 20.

Оценка показателей диаметра плечевой артерии (см) в ответ на ускорение кровотока у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, и в контрольной группе в ходе II этапа исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	До окклюзии	После окклюзии
1.1.1 группа (n=30)		
исходно	$0,544\pm0,003$	$0,587\pm0,002$
24 неделя	$0,545\pm0,003$	$0,599\pm0,004$
2.1.1 группа (n=30)		
исходно	$0,546\pm0,002$	$0,592\pm0,002$

24 неделя	0,549±0,003	0,610±0,004*
3.1.1 группа (n=30)		
исходно	0,548±0,003	0,593±0,003
24 неделя	0,547±0,003	0,644±0,004*
Контроль (n=30)		
исходно	0,552±0,003	0,664±0,003*
24 неделя	0,553±0,003	0,661±0,003*

Примечание. * – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от показателей до окклюзии.

Данные, представленные в таблице 21, свидетельствуют о том, что в ответ на прием нитроглицерина у всех больных и группе контроля, возникает естественная реакция – вазодилатация, различия статистически значимы ($p<0,05$). Действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов экзогенные нитраты, например нитроглицерин, во всех случаях вызывают эндотелийнезависимую вазодилатацию. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нормальная сосудорасширяющая реакция у всех обследованных исключает возможность дисфункции гладкомышечных клеток артерии. Таким образом, выявленные нарушения регуляции сосудистого тонуса у больных всех групп в начале наблюдения обусловлены изменением функционального состояния эндотелия сосудов.

Таблица 21.

Оценка показателей диаметра плечевой артерии (см) после дилатации, вызванной нитроглицерином, у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, и в контрольной группе в ходе II этапа исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	До окклюзии	После окклюзии
1.1.1 группа (n=30)		
исходно	0,544±0,003	0,680±0,003*
24 неделя	0,545±0,003	0,690±0,003*

2.1.1 группа (n=30)		
исходно	0,546±0,002	0,690±0,003*
24 неделя	0,549±0,003	0,690±0,003*
3.1.1 группа (n=30)		
исходно	0,546±0,003	0,680±0,003*
24 неделя	0,547±0,003	0,690±0,003*
Контроль (n=30)		
исходно	0,552±0,003	0,700±0,003*
24 неделя	0,553±0,003	0,700±0,003*

Примечание. * – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от показателей до приема нитроглицерина.

Таким образом, установлено, что у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, преодоление эндотелиальной дисфункции после 24 недель лечения наблюдается у пациентов группы 3.1.1, которые получали комплексное лечение: стандартная антигипертензивная фармакотерапия, психотерапевтический комплекс (аутотренинг + функциональная музыка) и L-аргинин в дозе 750 мг 1 раз в сутки (двухнедельными курсами). Это проявлялось изменением диаметра плечевой артерии ($p<0,001$) в ответ на ускорение скорости кровотока ($p<0,05$) после внешней окклюзии в этой группе больных после 24 недель лечения аналогично изменению у здоровых добровольцев ($p<0,05$).

4.9. Динамика качества жизни по «SF-36» у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе II этапа исследования (2-24 недели)

В таблице 22 предоставлена динамика показателей КЖ больных всех групп за 24 недели лечения. Исходно показатели КЖ, оцененные по 8 шкалам, у больных всех 3-х групп статистически не различались. Не было

выявлено статистически значимых различий распределения показателей КЖ между группами ($p=0,80$).

У больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, было выявлено значительное снижение КЖ по всем категориям использованного в исследовании опросника, причем эти изменения носили однотипный характер (табл. 22).

Таблица 22

Динамика показателей качества жизни по SF-36 у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, и в контрольной группе в ходе II этапа исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
Показатель физическое функционирование по SF-36			
исходно	62,0± 11,1	62,0± 10,8	61,6± 10,9
4 недели	61,9± 11,2	62,0± 10,7	61,5± 10,7
8 недель	62,0± 11,0	62,3± 10,8	62,7± 11,1
16 недель	62,3± 13,1	63,3± 10,8	64,6± 11,5
24 неделя	62,5± 14,3	64,5±14,0	66,5±11,3
Показатель ролевые ограничения вследствие физических проблем по SF-36			
исходно	52,1± 11,3	52,1± 10,9	52,5± 11,0
4 недели	54,0± 11,1	53,1± 10,7	54,6± 10,9
8 недель	55,7± 11,0	54,0± 11,2	56,4± 11,1
16 недель	57,1± 11,2	55,1± 10,8	58,8± 12,0*
24 неделя	59,9±15,1*	57,8±12,4	60,9±13,1*
Показатель физические боли по SF-36			
исходно	64,6± 14,4	63,9± 13,3	64,2± 13,8
4 недели	64,8± 13,9	64,4± 12,6	65,3± 13,1
8 недель	65,6± 14,1	65,7± 13,1	67,1± 12,8
16 недель	66,3± 14,8	67,4± 12,1	69,2± 12,5*

24 неделя	65,8± 15,6	69,0±11,1*	72,5±12,2*
Показатель восприятие общего состояния здоровья по SF-36			
исходно	57,5± 12,0	55,8± 12,0	57,1± 12,2
4 недели	58,7± 12,2	56,9± 12,3	59,4± 12,6
8 недель	61,1± 12,7	59,7± 12,9	63,3± 12,8
16 недель	62,9± 13,4	61,6± 13,2	66,1± 12,1*
24 неделя	64,3± 14,0*	62,8±13,6*	68,5±12,2*
Показатель энергичность / жизнеспособность по SF-36			
исходно	57,0± 8,9	55,7± 10,8	56,7± 9,9
4 недели	58,1± 9,2	56,8± 11,3	59,1± 10,6
8 недель	59,8± 10,9	58,7± 11,9	61,9± 10,7
16 недель	61,6± 13,7	62,4± 12,1	65,0± 10,3*
24 неделя	62,7± 14,6*	63,3±12,2*	66,4±10,5*
Показатель социальное функционирование по SF-36			
исходно	49,2± 11,2	49,1± 11,0	49,5± 10,8
4 недели	51,1± 11,0	51,0± 11,3	52,1± 10,3
8 недель	50,8± 12,3	51,9± 11,6	54,3± 10,4
16 недель	52,3± 13,5	52,1± 11,8	55,9± 11,3
24 неделя	52,8± 15,0	53,2±12,2	57,4±11,2*
Показатель ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем по SF-36			
исходно	44,0± 17,1	42,6± 15,8	44,3± 16,3
4 недели	46,0± 18,2	45,1± 16,1	47,1± 16,0
8 недель	48,8± 19,5	49,0± 17,2	51,0± 15,9
16 недель	52,0± 19,9*	54,0± 16,7*	55,2± 16,9*
24 неделя	56,5±22,6 *	56,3±18,8*	57,2±16,4*
Показатель психическое здоровье по SF-36			
исходно	50,8± 11,9	51,0± 10,9	52,0± 11,0
4 недели	51,6± 12,3	52,2± 11,7	53,9± 10,9
8 недель	53,7± 13,9	55,1± 11,9	57,1± 11,7

16 недель	56,2± 14,1	58,6± 12,0*	59,4± 12,3*
24 неделя	58,7± 14,6*	59,2±12,1*	61,8±13,2*

Примечание: * показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от исходных показателей.

В наибольшей степени страдало КЖ больных в таких категориях как: «социальное функционирование», «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем», а в наименьшей степени – в категориях: «физические боли», «физическое функционирование». То есть у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, наибольшие ограничения возникают не при исполнении ими физических нагрузок, а в выполнении социальных ролей, общении, выполнении обычной ежедневной деятельности, вследствие проблем с психическим компонентом здоровья.

Результаты, полученные через 24 недели лечения, при проведении повторного исследования КЖ больных, проиллюстрированы в таблице 22 и рисунках 28-30. Во всех группах больных отмечался прирост показателей КЖ по всем 8 шкалам. В 1-ой группе пациентов, которые получали стандартную фармакотерапию и дополнительно проводили аутотренинг, было выявлено достоверное улучшение КЖ в категориях, характеризующих физический компонент здоровья – «ролевые ограничения вследствие физических проблем», «восприятие общего здоровья», а также в категориях психического компонента здоровья: «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем», «психическое здоровье» ($p<0,05$).

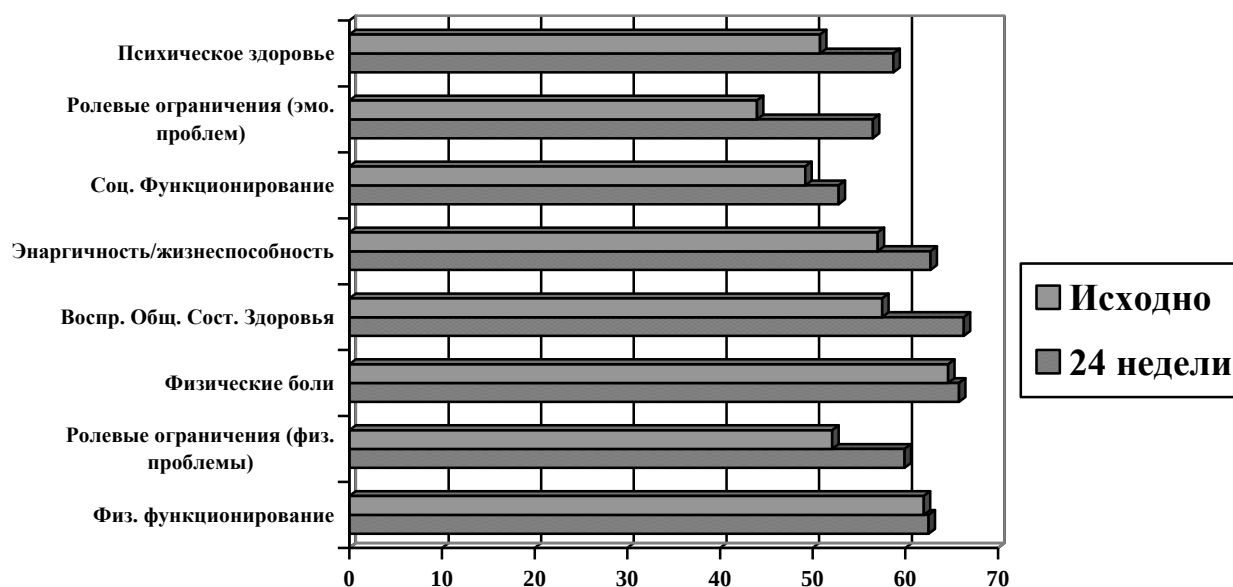


Рисунок 28. Динамика показателей КЖ по SF-36 (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования (1-я группа)

У больных 2-ой группы, которые к антигипертензивной фармакотерапии дополнительно проводили аутотренинг и получали сеансы функциональной музыки, изменения показателей КЖ, наблюдавшиеся через 24 недели лечения, были менее весомыми, чем у больных 3-ей группы (рис. 30). У больных 2-ой группы выявлено статистически значимые ($p < 0,05$) различия показателей до начала лечения только по трем категориям опросника КЖ, а именно «физические боли», «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем» и «психическое здоровье». Изменения других показателей не были достоверными ($p > 0,05$). Таким образом, у больных 2-ой группы показатели КЖ менялись, но не столь существенно, как у больных 3-ей группы (рис. 28-30).

Как видно из таблицы 22, наиболее весомое улучшение КЖ наблюдалось у больных 3-ей группы, которые дополнительно к базовой антигипертензивной фармакотерапии получали комплекс аутотренинг +

функциональная музыка + L-аргинин (двухнедельными курсами). Через 24 недели все показатели КЖ, за исключением категории «физическое функционирование», имели статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от исходных показателей.

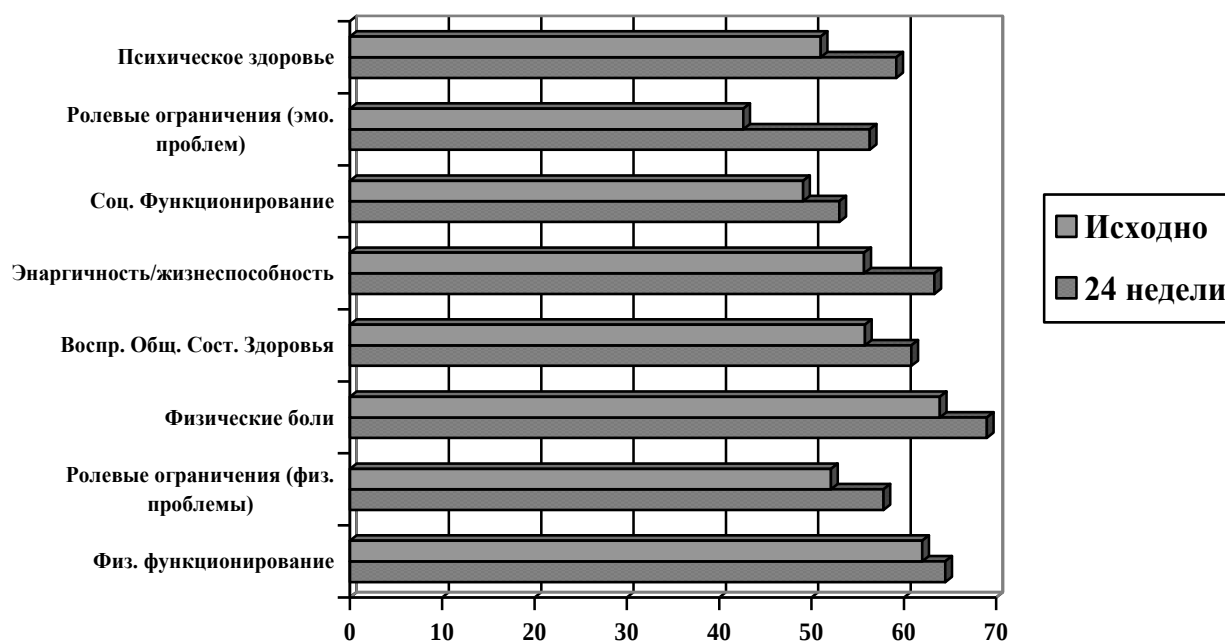


Рисунок 29. Динамика показателей КЖ по SF-36 (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования (2-я группа)

Возможно, это связано с более существенными позитивными изменениями объективных показателей (САД, ДАД и уровня депрессии по ШБ), которые демонстрируют улучшение соматического и психического здоровья у больных 3-ей группы.

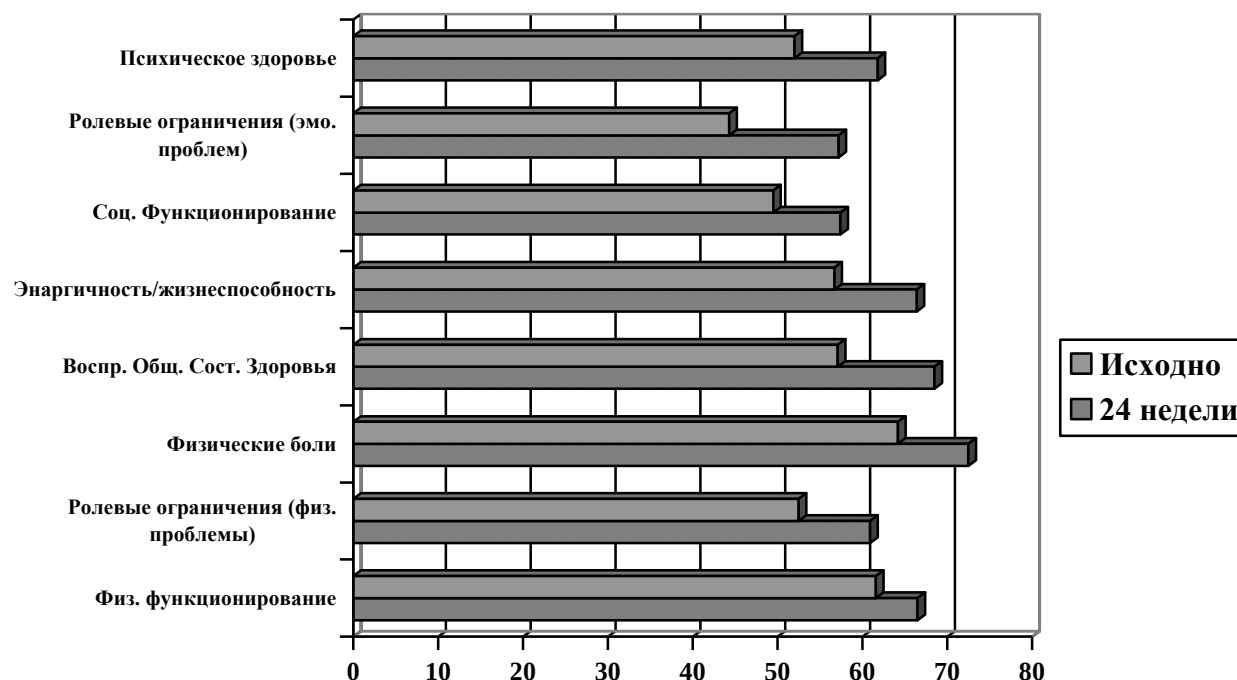


Рисунок 30. Динамика показателей КЖ по SF-36 (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа II исследования (3-я группа)

Таким образом, включение в состав антигипертензивной фармакотерапии больным ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, психотерапевтических методов (аутотренинг; аутотренинг + функциональная музыка) способствовало улучшению показателей КЖ, но наиболее существенно это происходило в группе больных, получавших в составе базовой антигипертензивной фармакотерапии комплекса аутотренинг + функциональная музыка + L-аргинин в дозе 750 1 раз в сутки (двухнедельными курсами).

РАЗДЕЛ 5.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ БОЛЬНЫМИ ГБ II СТАДИИ, СОЧЕТАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ, ДЛИТЕЛЬНОГО (22 НЕДЕЛИ) ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА В СОСТАВЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

5.1 Безопасность длительного (22 недели) применения больными ГБ II, сочетанной с расстройством адаптации, L-аргинина в составе антигипертензивной фармакотерапии

Согласно дизайна исследования, L-аргинин по 0,75 один раз в сутки (двухнедельными курсами) в составе антигипертензивной фармакотерапии принимали только больные 3-й группы. Безопасность лечения этих больных контролировали путем определения влияния лечения на следующие показатели крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина, СОЭ, креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ и электролиты (натрий, калий, кальций, хлор). Показатели оценивались исходно (неделя 2), а также на 4-й, 8-й, 16-й и 24-й неделях исследования.

В ходе II этапа исследования лечение, включающее стандартную антигипертензивную фармакотерапию + L-аргинин в течение 22-х недель (со 2-й по 24-ю недели), не вызывало у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, клинически значимых изменений со стороны общего анализа крови (табл. 23).

Среднее значение показателя количества эритроцитов у больных ГБ II стадии с расстройством адаптации до начала исследования находилось на уровне 4,51 Т/л и увеличивалось ($p < 0,05$) в ходе исследования до уровня 4,53 Т/л. К моменту окончания лечения (24-ая неделя) этот показатель

статистически значимо не менялся ($p<0,05$) и находился на уровне 4,51 Т/л (табл. 23).

Недостовверными были также изменения со стороны уровня гемоглобина. Так, у пациентов исходно (неделя 2) среднее значение показателя уровня гемоглобина составляло 134,5 г/л, а в период 4-я, 8-я, 16-я и 24-я недели исследования, соответственно 134,6; 134,9; 134,5 и 134,8 г/л ($p<0,05$) (табл. 23).

Не было достоверных изменений и со стороны количества лейкоцитов у больных в течение всего срока лечения. Колебания среднего значения этого показателя у больных находилось в пределах от 6,41 г/л до 6,43 г/л (табл. 23), что свидетельствует об отсутствии влияния фармакотерапии, включающей L-аргинин, на лейкоцитарную формулу. Также не наблюдалось достоверных изменений со стороны показателя СОЭ, этот показатель у больных находился в пределах физиологической нормы, а именно в диапазоне от 5,71 мм/час до 5,74 мм/час (табл. 23).

Таблица 23.

Изменения лабораторных показателей больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, при длительном приёме (22 недели)

L-аргинина в составе стандартной фармакотерапии, $\bar{X} \pm m$

Период лечения				
Исходно (неделя 2)	4 неделя	8 неделя	16 неделя	24 неделя
Эритроциты (Т/л)				
4,51±0,2	4,51±0,2	4,51±0,2	4,51±0,2	4,51±0,2
Гемоглобин (г/л)				
134,5±7,5	134,6±7,3	134,9±8,0	134,5±6,9	134,8±7,1
Лейкоциты (Г/л)				
6,42±0,8	6,42±0,8	6,40±0,9	6,43±0,8	6,41±0,9
СОЭ, мм/час				

5,71±1,2	5,72±1,2	5,74±1,2	5,74±1,2	5,72±1,17
Билирубин (ммоль/л)				
7,05±0,84	7,06±0,86	7,05±0,85	7,05±0,85	7,05±0,85
Креатинин (мкмоль/л)				
77,54±5,79	77,52±5,79	77,94±5,77	78,11±5,81	78,01±5,79
Щелочная фосфатаза (Ед/л)				
101,57±5,3	102,01±6,1	100,08±5,8	98,32±6,9	101,57±5,3
АсАТ (Ед/л)				
21,73±1,14	23,96±1,75	23,34±1,27	21,97±1,19	23,16±1,15
АлАТ (Ед/л)				
24,34±1,64	23,62±1,21	21,83±1,56	23,06±1,25	21,73±1,14
Натрий (ммоль/л)				
143,51±1,6	141,62±1,4	142,46±1,6	142,44±1,5	143,04±1,8
Калий (ммоль/л)				
3,81±0,72	3,76±0,69	3,80±0,58	3,79±0,67	3,78±0,76
Кальций (ммоль/л)				
2,28±0,08	2,27±0,08	2,31±0,09	2,28±0,10	2,29±0,09
Хлор (мкмоль/л)				
101,98±1,3	102,09±1,7	100,96±1,6	101,87±1,5	103,30±1,4

Анализируя динамику изменений со стороны биохимических показателей крови (содержание общего билирубина, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и креатинина) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, при проведении лечения стандартной антигипертензивной фармакотерапией + L-аргинин, можно отметить, что данное лечение не оказывает на эти показатели существенного воздействия (табл. 23).

Важным моментом является отсутствие существенного влияния проводимого лечения на минеральный обмен. Так, уровни натрия, калия,

кальция и хлора до включения L-аргинина в стандартную антигипертензивную терапию составляли соответственно $143,04 \pm 1,8$ ммоль/л; $3,78 \pm 0,76$ ммоль/л; $2,29 \pm 0,09$ ммоль/л и $103,30 \pm 1,4$ мкмоль/л. Эти значения находятся в диапазоне физиологических норм для данных показателей. В ходе исследования и к окончанию 24-й недели все изменения уровней натрия, калия, кальция и хлора были недостоверными ($p < 0,05$) (табл. 23).

Таким образом, оценивая лечение больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, фармакотерапевтическим комплексом: стандартное антигипертензивное медикаментозное лечение + L-аргинин (в дозе 0,75 один раз в сутки; прием в течение 2-х недель с 2-х недельным перерывом на протяжении 22 недель), можно сделать заключение, что оно безопасно. Включение L-аргинина не оказывает вредного воздействия на гемопозз, не вызывает изменений со стороны основных видов обмена (азотистого и минерального). Это позволяет рассчитывать на отсутствие или минимальное негативное воздействие на органы и системы при более длительном применении L-аргинина.

5.2 Переносимость больными ГБ II, сочетанной с расстройством адаптации, длительного (24 недели) применения L-аргинина в составе антигипертензивной фармакотерапии

Переносимость лечения у больных 3-й группы оценивали на каждом визите: исходно (неделя 0), а также на 2-й, 4-й, 8-й, 16-й и 24-й неделях. Анализировались субъективные симптомы и ощущения, возникающие у пациентов и объективные данные, полученные врачом в процессе обследования. Учитывалась частота возникновения и характер побочных реакций. Переносимость проводимой фармакотерапии ежедневно самостоятельно анализировалось больными по предложенной шкале, согласно которой лечение оценивалась как «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно» переносимое.

Оценке «отлично» соответствовало отсутствие каких-либо жалоб при проведении фармакотерапии; слабая степень выраженности одной-двух жалоб отвечала оценке «хорошо»; при наличии жалоб в количестве более двух умеренной степени выраженности переносимость оценивалась как «удовлетворительная»; на «неудовлетворительно» оценивалась переносимость в случаях наличия более трех жалоб значительной степени выраженности.

Как видно из таблицы 24, при длительном приёме (24 недели) L-аргинина в составе стандартной фармакотерапии не было отмечено ни одного случая «неудовлетворительной» переносимости лечения больными.

При указании на «отличную» переносимость терапии больные не предъявляли никаких жалоб, связанных, по их мнению, с лечением. Анализируя данные таблицы 24, можно заключить, что большинство больных ($94,5 \pm 3,8\%$) оценивали переносимость лечения на «отлично» ($16,4 \pm 2,3\%$) и «хорошо» ($78,1 \pm 5,1\%$). Лишь небольшая часть ($5,5 \pm 1,6\%$) пациентов считала переносимость лечения «удовлетворительной» (табл. 24).

Таблица 24.

Оценка переносимости лечения больными ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, при длительном приёме L-аргинина (22 недели) в составе стандартной фармакотерапии (n=73), [абс. (среднее значение доли %, $P \pm e$)]

Период лечения				
Исходно (неделя 2)	4 неделя	8 неделя	16 неделя	24 неделя
Оценка переносимости на «отлично»				
-	12 ($16,4 \pm 2,4\%$)	13 ($17,8 \pm 2,8\%$)	12 ($16,4 \pm 2,3\%$)	12 ($16,4 \pm 2,3\%$)
Оценка переносимости на «хорошо»				
-	56 ($76,7 \pm 5,2\%$)	55 ($75,3 \pm 5,3\%$)	57 ($78,1 \pm 5,1\%$)	57 ($78,1 \pm 5,1\%$)
Оценка переносимости на «удовлетворительно»				

-	5 (6,8±1,7%)	5 (6,8±1,7%)	4 (5,5±1,3%)	4 (5,5±1,3%)
Оценка переносимости на «неудовлетворительно»				
-	-	-	-	-

Таблица 25.

**Структура зарегистрированных случаев побочного действия ЛС
больными ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, при
длительном приёме L-аргинина в составе стандартной фармакотерапии
(n=73), (среднее значение доли %, P±e)**

Период лечения				
Исходно (неделя 2)	4 неделя	8 неделя	16 неделя	24 неделя
Головная боль				
-	31,1±5,9	35,0±6,2	36,1±5,9	34,4±5,8
Повышенная утомляемость				
-	49,2±7,4	50,0±7,3	47,5±7,2	49,2±7,1
Сухость во рту				
-	6,8±2,3	6,7±2,5	6,6±2,2	6,6±2,4
Ощущение жара				
-	4,9±1,1	5,0±1,2	4,9±1,2	4,9±1,1
Нарушение сна				
-	6,6±2,1	3,3±0,9	3,3±0,8	3,3±0,8

Из числа больных, получавших L-аргинин в составе стандартной антигипертензивной фармакотерапии, у 61-го человека (82,2±4,7%) отмечались следующие жалобы: «головная боль», «повышенная утомляемость», «сухость во рту», «ощущение жара» и «нарушение сна» (табл. 25). Эти жалобы носили эпизодический характер и не доставляли больным заметных неудобств. Случаев необходимости отмены проводимого лечения из-за побочных эффектов не было.

Только в 4 случаях (5,4±0,9%) за весь период лечения больными отмечались такие побочные эффекты, как «жидкий стул», «метеоризм» и «снижение аппетита». Они носили однократный характер и не были поводом

для отмены лечения больным, т.к. жалобы, описанные больными, ожидаемые, поскольку заявлены производителями L-аргинина как побочные эффекты.

Таким образом, включение L-аргинина в дозе 0,75 мг один раз в сутки (прием в течение 2-х недель с 2-х недельными перерывами в течение 22-х недель) в состав стандартной антигипертензивной фармакотерапии больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, переносится «хорошо» и «отлично» в $78,1 \pm 5,1\%$ и $16,4 \pm 2,3\%$ случаев соответственно. Побочные эффекты, описанные больными, являются ожидаемыми, т.к. заявлены производителями L-аргинина.

РАЗДЕЛ 6.

МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГБ II СТАДИИ, СОЧЕТАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ

В предыдущих разделах приведены результаты анализа изменений отдельных показателей в процессе лечения. Для оценки изменения состояния пациентов по всем показателям был использован метод построения нейронных сетей. В нашем исследовании кластеризация проводилась в восемнадцатимерном пространстве признаков: САД (X1), ДАД (X2), депрессия по ШБ (X3), жизненное истощение по MQ (X4), комплаентность по SMG (X5), нейротизм по EPI (X6), экстраверсия/интроверсия по EPI (X7), самочувствие по САН (X8), активность по САН (X9), настроение по САН (X10), физическое функционирование по SF-36 (X11), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием по SF-36 (X12), физические боли по SF-36 (X13), общее состояние здоровья по SF-36 (X14), жизненная активность по SF-36 (X15), социальное функционирование по SF-36 (X16), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием по SF-36 (X17), психическое здоровье по SF-36 (X18) – исходно, а также через 2, 4, 8, 16 и 24 недели лечения. Таким образом, кластерный анализ проводился для 558 объектов в 18-и мерном пространстве признаков.

При проведении такого анализа чрезвычайно важным является вопрос определения количества кластеров, в которые проводится распределение, поскольку от этого зависит эффективность последующего анализа. Оптимизация числа кластеров проводилась методом анализа показателя контрастности разбиения. На рисунке 31 приведены результаты расчета значений показателя контрастности разбиения для распределений в разное количество кластеров.

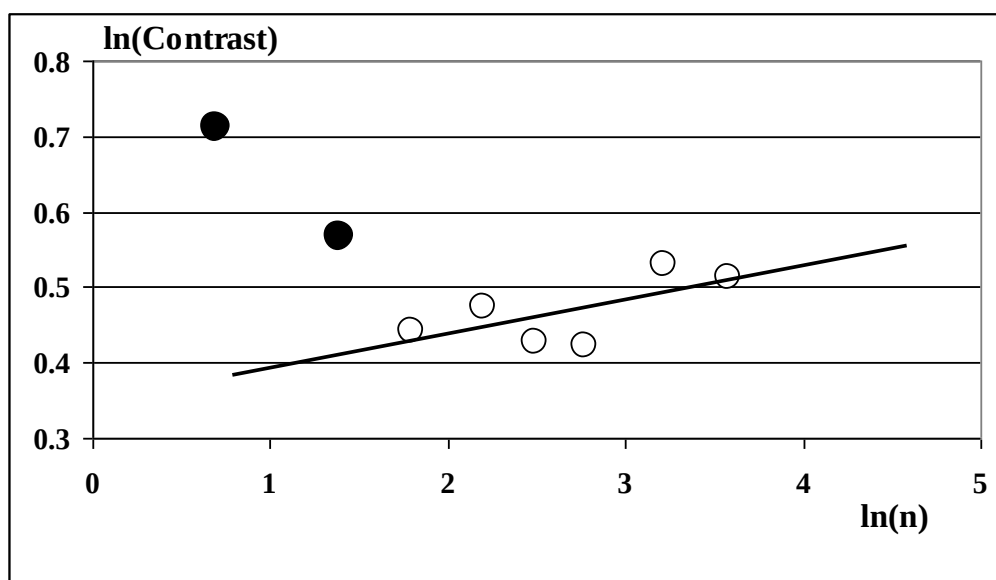


Рисунок 31. Анализ зависимости показателя контрастности (Contrast) от количества кластеров распределения (n).

Анализ полученных результатов показывает, что оптимальное количество кластеров разделения равно двум. Однако дальнейший анализ такого разбиения показал, что в этом случае к одному кластеру были отнесены все 93 случая, которые представляют состояние пациента до начала лечения, ко второму – последние 465 случаев, что не позволяет оценить динамику изменения состояния больных. Из рисунка видно, что разделение результатов в 4 кластера (разделение в 3 кластера оказалось невозможным) также дает достаточно высокое значение показателя контрастности, дальнейшее же увеличение числа кластеров приводит к разбивке «однородных» объектов. В связи с этим, для проведения анализа окончательно было выбрано разделение объектов на 4 кластера, причем в C11 было отнесено 62 наблюдения, C12 – 209 наблюдений, C13 – 94 наблюдения, C14 – 193 наблюдения. На рисунке 29 приведены положения центров 4-х выделенных кластеров в 18-и мерном пространстве признаков.

Исходя из анализа положений центров кластеров, можно считать, что наблюдения, отнесенные к C13, характеризуются «неудовлетворительным»

состоянием по совокупности 18 показателей (так, для них характерны наиболее высокие значения X1, X2, X3, X6, X7, X16, X17 см. рис. 32).

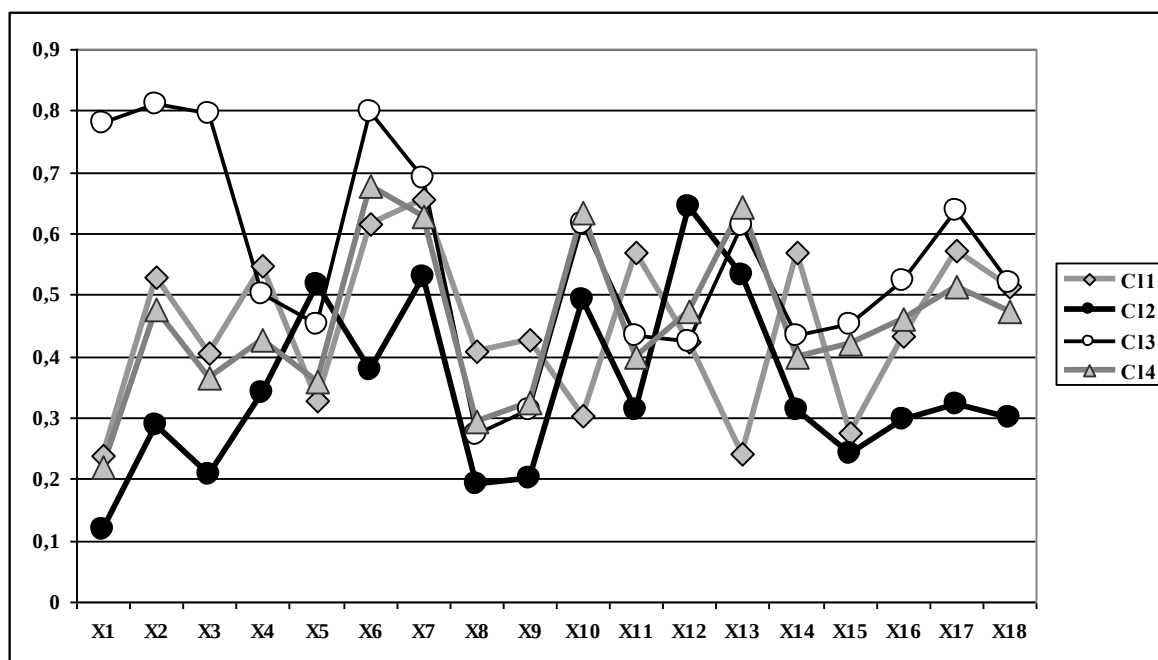


Рисунок 32. Положение центров 4-х кластеров в 18-и мерном пространстве признаков. Значения показателей приведены в относительных единицах (0 соответствует минимальному по выборке значению показателя, 1 – максимальному значению).

В противоположность этому кластеру к C12 относятся наблюдения, с наиболее низкими значениями показателей X1, X2, X3, X4, X6, X7, X8, X9, X11, X14, X15, X16, X17, X18 и наиболее высокими значениями показателей X5 и X12, что позволяет говорить о наблюдениях, отнесенных к этому кластеру, как о таких, которые отвечают «удовлетворительному» состоянию. В этом случае C11 и C14 соответствуют некоторому «промежуточному» состоянию пациента. В таблице 26 приведена динамика изменения «состояния» больных, которым проводились различные варианты терапии.

Исходно больные всех групп находились в «неудовлетворительном» (C13) состоянии, переходя все в большей степени в «удовлетворительное» (C12) состояние, по мере продолжения лечения. Так на 8-й неделе лечения 43,3% (ДИ 25,7% -61,9%) пациентов 1-й группы, 51,5% (ДИ 34,1% -68,8%)

пациентов 2-й группы и 77,4 % (ВИ 60,6% -90,6%) пациентов 3-й группы уже находились в «удовлетворительном» состоянии (рис. 33), отличия статистически значимы, $p=0,02$.

Таблица 26.

**Динамика изменения состояния пациентов при проведении
различных вариантов лечения**

Группа больных	Состояние пациента	Период лечения					
		исходно	2 недели	4 недели	8 недель	16 недель	24 недели
1	С13 (неудовл.)	30	1	—	—	—	—
	С14 (пром.)	—	18	19	11	7	6
	С11 (пром.)	—	7	6	6	5	5
	С12 (удовл.)	—	4	5	13	18	19
2	С13 (неудовл.)	32	—	—	—	—	—
	С14 (пром.)	—	28	25	12	8	5
	С11 (пром.)	—	3	3	3	1	2
	С12 (удовл.)	—	1	4	17	23	25
3	С13 (неудовл.)	31	—	—	—	—	—
	С14 (пром.)	—	25	20	3	1	—

	С11 (пром.)	—	6	4	4	4	3
	С12 (удовл.)	—	—	7	24	26	28

На 16-й неделе лечения 63,3% (ДИ 44,8% -80,0%) пациентов 1-й группы, 78,1% (ДИ 61,7% -90,9%) пациентов 2-й группы и 90,3% (ДИ 77,0% - 98,26%) пациентов 3-й группы находились в «удовлетворительном» состоянии (рис. 34), отличие статистически значимо, $p=0,04$.

Таким образом, можно отметить, что эффект лечения в 3-й группе для большего количества пациентов был достигнут уже на 8-й неделе лечения (отличие от 1-й и 2-й групп статистически значимо, $p=0,02$). При этом и на 24-й неделе лечения эффективность его в 3-й группе выше, чем в двух других ($p=0,04$).

При анализе эффективности лечения пациентов 1-й группы следует отметить, что среднее значение возраста пациентов, у которых эффект лечения до 24-й недели не был достигнут, составляло $55,9 \pm 1,3$ лет, среднее значение возраста пациентов, у которых эффект лечения до 24-й недели был достигнут, составляло $50,7 \pm 1,1$ лет (отличие статистически значимо, $p=0,006$). Это позволяет предполагать низкую эффективность данного варианта лечения для пациентов более зрелого возраста. В 3-й группе лечения не достигнуто эффекта только в трех случаях, что не позволяет судить о влиянии возраста на эффективность такого лечения.

Таким образом, использование метода построения нейронных сетей Кохонена позволило оценить эффективность антигипертензивной фармакотерапии и психотерапевтического воздействия у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в многомерном пространстве показателей, характеризующих состояние больного.

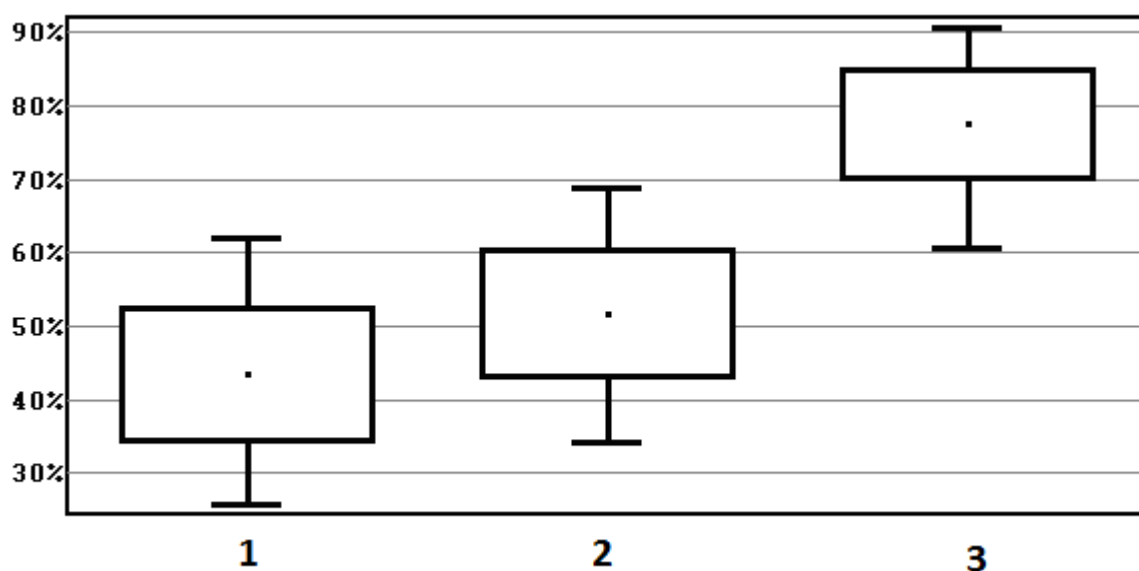


Рисунок 33. Интервальная оценка доли пациентов, состояние которых по результатам кластерного анализа оценивается как «удовлетворительное», для трех вариантов лечения (8-я неделя лечения).

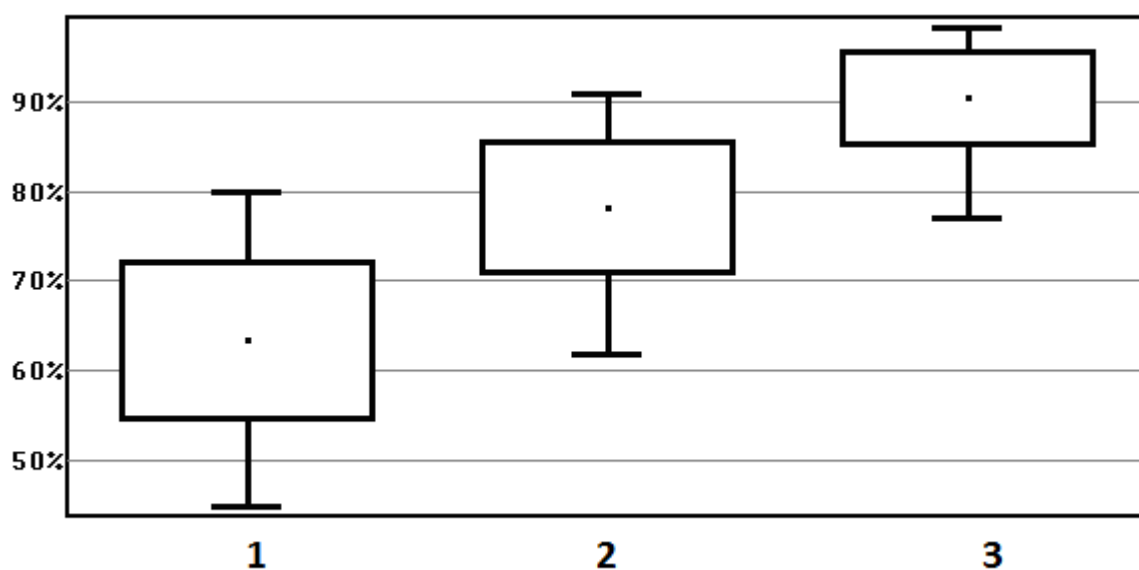


Рисунок 34. Интервальная оценка доли пациентов, состояние которых по результатам кластерного анализа оценивается как «удовлетворительное», для трех вариантов лечения (24-я неделя лечения).

Добавление психотерапевтического комплекса (аутотренинг + функциональная музыка) и L-аргинина (3-я группа) к антигипертензивной фармакотерапии обеспечивает максимальную эффективность лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, по совокупности влияния на показатели САД и ДАД, депрессии по ШБ, а также нейротизма к 8-й неделе его проведения. При этом на 24-й неделе эффективность лечения в 3-й группе выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p=0,04$).

Для проведения анализа эффективности терапии больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, был использован метод построения многофакторных математических моделей классификации. В качестве оценки эффективности терапии был выбран показатель САД на 12-й неделе лечения. Терапевтический эффект считался достигнутым в случае, когда на 12-й неделе лечения значение этого показателя достигало значений <140 мм рт.ст, иначе считалось, что эффект терапии не достигнут.

Как факторные признаки модели были использованы показатели, определяющие состояние больного на момент начала лечения. Всего использовалось 20 показателей: пол, возраст, САД_0, ДАД_0, депрессия по ШБ_0, жизненное истощение по MQ_0, комплаентность по SMG_0, нейротизм по EPI_0, экстраверсия/интроверсия по EPI_0, самочувствие по САН_0, активность по САН_0, настроение по САН_0, физическое функционирование по SF-36_0, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием по SF-36_0, интенсивность боли по SF-36_0, общее состояние здоровья по SF-36_0, жизненная активность по SF-36_0, социальное функционирование по SF-36_0, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием по SF-36_0, психическое здоровье по SF-36_0. Как факторный признак использовался также вариант лечения: 1 вариант (антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг); 2 вариант (антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг + функциональная музыка); 3. (антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг + функциональная музыка + L-аргинин 0,75 в сутки,

двухнедельными курсами). Как результирующий признак прогнозировалась эффективность лечения (Y). $Y=1$ в случае, когда эффект был достигнут, иначе лечение считалось неэффективным: $Y=0$.

Модель строилась по результатам лечения 216 больных, при этом к началу лечения САД у всех больных составляло >140 мм рт.ст.

Для оценки адекватности модели все случаи (с использованием генератора случайных чисел) были разделены на 2 множества: учебное (использовалось для построения модели) и тестовое (использовалось для проверки прогностической способности модели на новых данных).

На первом этапе проведения анализа была построена линейная модель классификации с использованием как факторных всех 21 признаков. После обучения модели были получены следующие результаты: для обучающего множества чувствительность модели составила $92,2 \pm 1,7\%$, специфичность - $75,0 \pm 7,5\%$. Чувствительность и специфичность модели на учебном и тестовом множествах статистически значимо не различаются ($p=0,57$ и $p=0,51$ соответственно, при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Для выявления минимального набора факторных признаков, которые в наибольшей степени связаны с достижением эффекта был использован метод пошагового исключения. В результате анализа было отобрано 4 признака, которые в наибольшей степени определяют эффективность лечения: вариант лечения, САД_0, депрессия по ШБ_0, нейротизм по ЕРІ_0 на момент начала лечения. На выделенном наборе факторных признаков была построена линейная модель прогнозирования эффективности лечения. На рисунке 34 приведена кривая операционных характеристик построенной модели (ROC-кривая). Площадь под кривой составила $S=0,94 \pm 0,04$ (статистически значимо $p<0,001$ отличается от 0,5).

Чувствительность модели на обучающем множестве составила $89,1 \pm 1,9\%$, специфичность - $87,5 \pm 6,8\%$. На тестовом множестве верно классифицированы все случаи неэффективности лечения, специфичность

модели – $66,7 \pm 13,6\%$. Показатель отношения правдоподобия модели, $LR+ = 7,1$, $LR- = 0,14$.

Чувствительность и специфичность построенной модели на обучающем и тестовом множествах статистически значимо не различаются ($p=0,94$ и $p=0,32$ соответственно, при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует о ее адекватности. При этом, уменьшение числа факторных признаков от 21 до 4 не привело к снижению прогностических способностей модели, чувствительность и специфичность модели, построенной на полном наборе признаков и модели, построенной на 4-х признаках статистически значимо не отличаются ($p>0,7$).

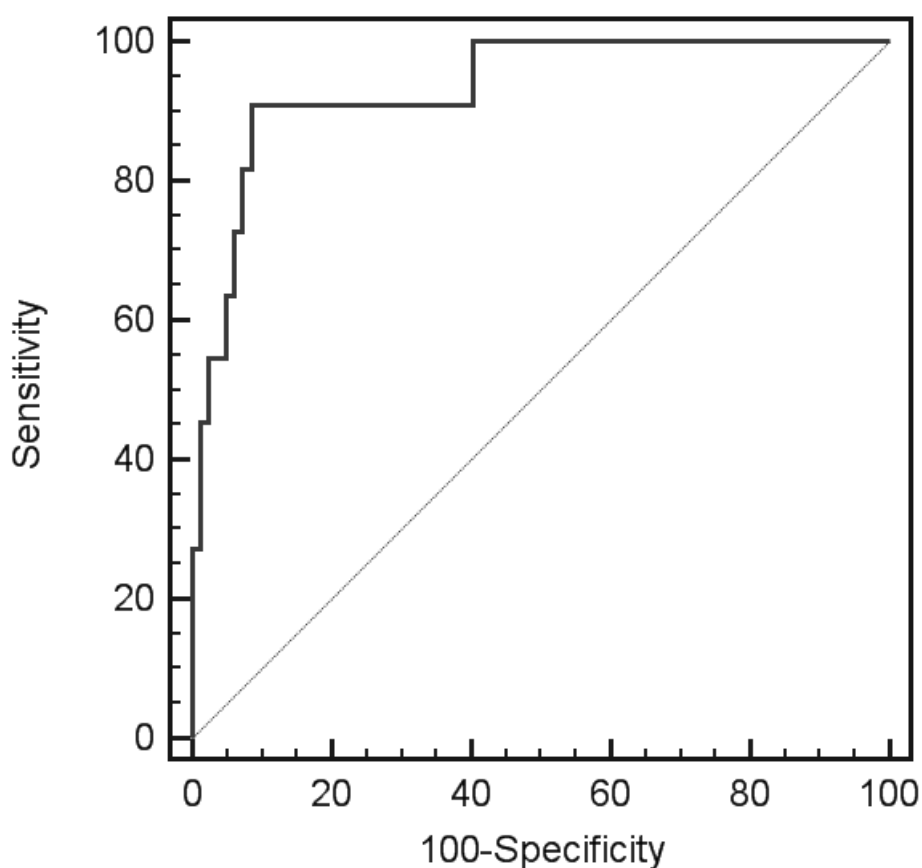


Рисунок 34. ROC-кривая для 4-х факторной модели прогнозирования эффективности лечения по показателю САД

Для выявления значимости влияния каждого из выделенных признаков был использован метод построения логистической регрессионной модели

прогнозирования. Модель адекватна ($\chi^2=33,7$, $p<0,0001$). Результаты анализа коэффициентов модели приведены в таблице 27.

Проведенный анализ свидетельствует, что на статистически значимый ($p=0,01$) прогноз положительного результата влияет вариант лечения. Наиболее эффективно использование антигипертензивной фармакотерапии + аутотренинг + функциональная музыка + L-аргинин (0,75 в сутки, двухнедельными курсами); менее – антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг + функциональная музыка; наименее эффективная антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг ОШ 0,04 (95% ВИ 0,01–0,50).

Таблица 27.

Анализ влияния факторных признаков на прогноз эффективности лечения (логистическая регрессионная модель, построенная на наборе 4-х наиболее значимых признаков)

Факторный признак	Значение коэффициента прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0	Оценка влияния признака ОШ (95% 95%ДИ ОШ)
Вариант лечения	$-3,3 \pm 1,3$	0,01	0,04(0,01–0,50)
САД_0	$-0,2 \pm 0,1$	0,03	0,8 (0,7–0,9)
Депрессия по ШБ_0	$-13,8 \pm 6,7$	0,04	10^{-6} (10^{-12} –0,6)
нейротизм_0	$1,0 \pm 0,6$	0,13	–

Установлено, что вероятность положительного результата лечения связана с исходным уровнем САД_0. Так при увеличении значения этого показателя статистически значимо ($p<0,03$) снижаются шансы

положительного прогноза лечения, ОШ = 0,8 (95% ВИ 0,7-0,9) на каждый мм рт.ст. Обнаружено также влияние исходного значения уровня депрессии по ШБ_0, так при увеличении значения этого показателя статистически значимо ($p<0,04$) снижаются шансы положительного прогноза.

В следующей модели эффективность лечения оценивалась по уровню давления больного после 8-и недель лечения. Оно считалось эффективным $Y=0$ в случае, когда на 8-й неделе лечения АД больного не превышало показателей «высокого нормального» (САД <139 мм рт. ст., ДАД <89 мм рт. ст.), иначе лечение считалось неэффективным: $Y=1$.

На первом этапе проведения анализа была построена линейная модель классификации с использованием как факторных всех 21 признаков. После обучения модели и проверки прогнозирования на тестовом множестве были получены следующие результаты: для обучающего множества чувствительность модели составила 68,4% (95% ДИ 44,8%-87,9%), специфичность составила 87,0% (95% ДИ 76,6%-94,7%); для тестового множества чувствительность модели составила 85,7% (95% ДИ 43,6%-100%), специфичность – 62,5% (95% ДИ 22,5%-94,3%). Чувствительность и специфичность модели на обучающем и тестовом множествах статистически значимо не отличаются ($p=0,70$ и $p=0,21$ соответственно, при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Для выявления минимального набора факторных признаков, которые в наибольшей степени связаны с достижением эффекта был использован метод пошагового исключения. В результате анализа было отобрано 3 признака, которые в наибольшей степени определяют эффективность лечения: метод лечения (X21), комплаентность по SMG (X4), ДАД (X2).

На выделенном наборе трех признаков была построена линейная модель прогнозирования эффективности лечения. После обучения модели была проведена оптимизация порога принятия решения с использованием метода построения кривых операционных характеристик (ROC-процедура). При оптимизации порога модели было установлено значение $Y_{crit}=0,3735$. В

случае, когда в результате расчетов в рамках построенной модели значение $Y < 0,3735$ прогнозируется достижение эффекта лечения, иначе положительный эффект к 8-й неделе не достигается. Модель может быть выражена уравнением (7.1):

$$Y = 0,028 \times X_4 - 0,18 \times X_2 - 0,26 \times X_{21} - 1,87 \quad (7.1).$$

На рисунке 35 приведена кривая операционных характеристик построенной модели (ROC-кривая). Площадь под кривой составила $S = 0,84 \pm 0,05$ (статистически значимое $p < 0,001$ отличие от 0,5).

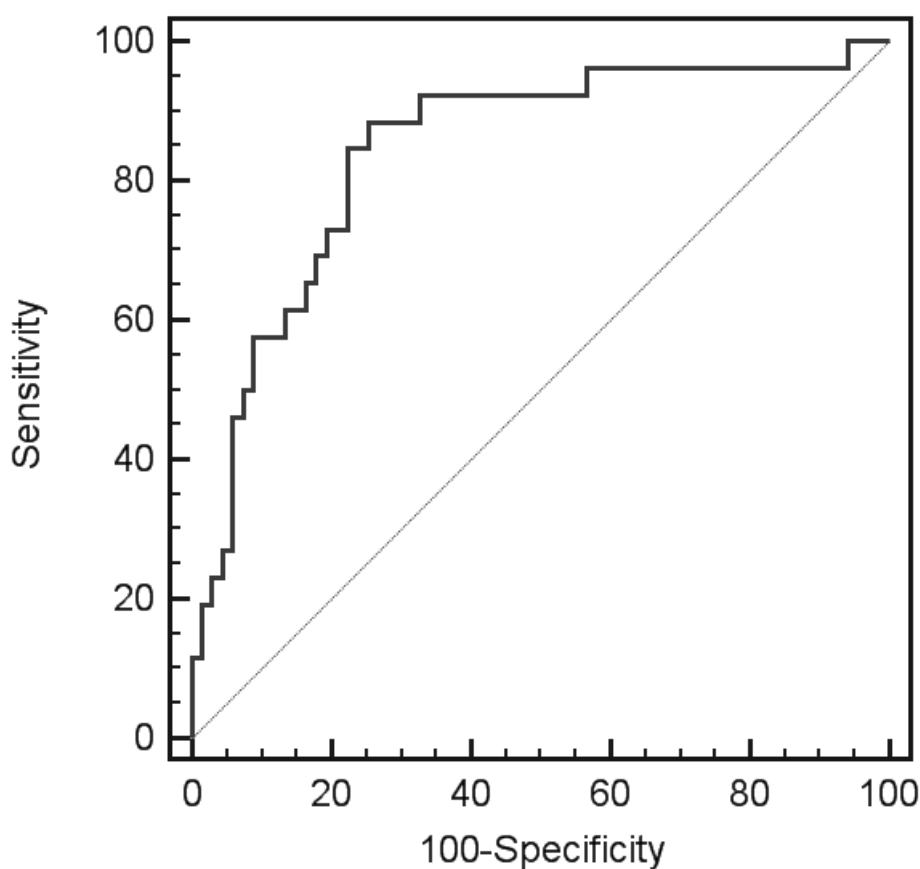


Рисунок 35. ROC-кривая для 3-х факторной модели прогнозирования эффективности лечения по показателю ДАД

На обучающем множестве чувствительность этой модели составила 73,7% (95% ДИ 50,6%-91,4%), специфичность – 79,6% (95% ДИ 67,7%-89,4%). На тестовом множестве чувствительность модели составила 71,4% (95% ДИ 26,8%-99,0%), специфичность составила 75,0% (95% ДИ 34,6%-98,9%). Чувствительность и специфичность модели на обучающем и

тестовом множестве статистически значимо не отличаются ($p=0,70$ и $p=0,87$ соответственно при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует об адекватности построенной модели. Показатель отношения правдоподобия модели, $LR + =3,6$; $LR - =0,28$.

Уменьшение количества факторных признаков от 21 до 3 не привело к снижению качества прогнозирования (чувствительность и специфичность построенных моделей статистически значимо не отличается, $p>0,05$), что указывает на определяющее их влияние на вероятность достижения эффекта.

Из анализа знаков коэффициентов, входящих в уравнения (1) следует, что вероятность достижения эффекта от проводимого у больного варианта лечения, повышается при более низком значении показателя ДАД до лечения (соответствующий коэффициент входит в модель с положительным знаком), высшему значению показателя комплаентность по SMG к лечению (соответствующий коэффициент входит в модель с отрицательным знаком), при выборе 3 варианта лечения (антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг + функциональная музыка + L-аргинин 0,75 в сутки, двухнедельными курсами).

Для анализа степени влияния выделенных факторных признаков на вероятность достижения эффекта на выделенном наборе была построена логистическая регрессионная модель прогнозирования. Модель адекватна по критерию χ^2 ($\chi^2=28,3$; $p<0,001$). Значения коэффициентов регрессионной модели приведено в таблице 28.

Таким образом, установлено, что: повышение значения показателя ДАД до лечения увеличивает риск его неэффективности, при увеличении показателя на 1 мм рт.ст. отношение шансов – ОШ=1,28 (95% 95% ДИ 1,09-1,51); повышение значения показателя комплаентность по ТМГ до лечения снижает риск его неэффективности, при увеличении показателя на 1 единицу ОШ=0,38 (95% 95% ДИ 0,18-0,80); использование 3-го варианта лечения снижает риск его неэффективности, ОШ = 0,19 (95% 95% ВИ 0,04-0,80).

В третьей модели в качестве оценки эффективности лечения был выбран показатель депрессии по ШБ на 24-й неделе. Эффект лечения считался достигнутым в случае, когда на 24-й неделе лечения значение этого показателя не превышало уровня нормы (депрессия по ШБ <10), иначе считалось, что эффект лечения не достигнут.

Таблица 28.

Анализ влияния факторных признаков на вероятность достижения эффекта лечения (логистическая регрессионная модель)

Факторный признак	Значение коэффициента прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0	Оценка влияния признака ОШ (95% ДИ ОШ)
Const.	-20,7	0,01	—
уровень ДАД	0,25	0,002	1,28 (1,09–1,51)
комплаентность по SMG	-0,97	0,009	0,38 (0,18–0,80)
вариант лечения	-1,68	0,02	0,19 (0,04–0,80)

В качестве факторных признаков модели были использованы показатели, определяющие состояние больного на момент начала лечения (всего 20 показателей): пол (X1), возраст (X2), САД (X3), ДАД (X4), депрессия по ШБ (X5), жизненное истощение по MQ (X6), комплаентность по ТМГ (X7), нейротизм по EPI (X8), экстраверсия/интроверсия по EPI (X9) самочувствие по САН (X10), активность по САН (X11), настроение по САН (X12), физическое функционирование по SF-36 (X13), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием по SF-36 (X14), интенсивность боли по SF-36 (X15), общее состояние здоровья по SF-36

(X16) жизненная активность по SF-36 (X17), социальное функционирование по SF-36 (X18), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием по SF-36 (X19), психическое здоровье по SF-36 (X20). В качестве факторного признака использовался также вариант лечения – TER (X21).

На первом этапе проведения анализа была построена линейная модель классификации с использованием в качестве факторных всех 21 признаков. После обучения модели и проверки прогнозирования на тестовом множестве были получены следующие результаты: для обучающего множества чувствительность модели (доля правильно предусмотренных случаев «неэффективности» лечения) составила 92,7% (95% ДИ 84,2%-98,1%), специфичность (доля правильно предусмотренных случаев «достижения эффекта» лечения) – 88,9% (95% ДИ 69,2%-99,2%). На тестовом множестве чувствительность модели составила 72,7% (95% ДИ 40,1%-95,5%), специфичность составила 100% (95% ДИ 55,2%-100%). Чувствительность и специфичность модели на обучающем и тестовом множествах статистически значимо не различаются ($p=0,15$ и $p=0,79$ соответственно, при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Для выявления минимального набора факторных признаков, связанных с «достижением эффекта» лечения был использован генетический алгоритм (ГА) отбора наиболее значимых переменных. Было отобрано 3 признака, которые в наибольшей степени определяют эффективность лечения: САД (X3) депрессия по ШБ (X5) и TER (X21).

На выделенном наборе признаков была построена нелинейная нейросетевая модель прогнозирования эффективности лечения. После обучения модели была проведена оптимизация порога принятия с использованием метода построения операционных кривых (ROC – процедуры). При оптимизации порога принятия решения модели значение $Y_{crit} = 0,4108$. В случае, когда в результате расчетов в рамках построенной модели значение $Y < Y_{crit}$ прогнозируется достижение эффекта лечения,

иначе положительный эффект не достигается. Модель может быть выражена уравнением (7.2):

$$Y = -0,22 \cdot X_3 - 0,12 \cdot X_5 + 0,27 \cdot X_{21} - 1,87 \quad (7.2).$$

На рисунке 36 приведена кривая операционных характеристик построенной модели (ROC-кривая). Площадь под кривой составила $S = 0,93 \pm 0,03$ (статистически значимо $p < 0,001$ отличается от 0,5).

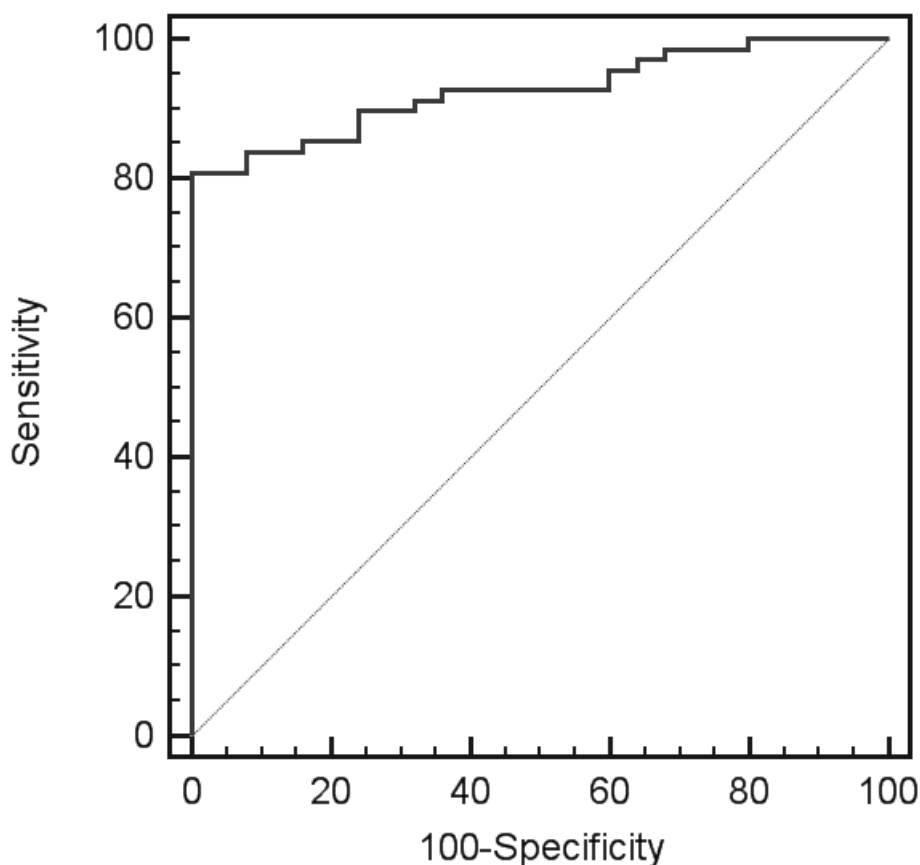


Рисунок 36. ROC-кривая для 3-х факторной модели прогнозирования эффективности лечения с показателем депрессия по ШБ.

На обучающем множестве чувствительность этой модели составила 85,5% (95% ДИ 74,8%-93,6%), специфичность – 77,8% (95% ДИ 54,6%-94,2%). На тестовом множестве чувствительность модели составила 90,9% (ДИ 64,1%-100%), специфичность составила 100% (95% ДИ 55,2%-100%). Чувствительность и специфичность модели на учебном и тестовом множествах статистически значимо не различаются ($p > 0,91$ и $p = 0,75$ соответственно при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует об

адекватности построенной модели. Показатель отношения правдоподобия модели, $LR+ = 3,9$, $LR- = 0,26$.

Анализ полученных результатов (формула 7.2) указывает на повышение эффективности лечения от 1-й до 3-й группы больных. На рисунке 37 приведены области значений показателей уровней САД (X_3) и депрессии по ШБ (X_5) для каждой группы больных, при которых в рамках модели (7.2) прогнозируется «эффект».

Из анализа следует, что, если для больных 1-й группы «положительный эффект» лечения прогнозируется лишь при достаточно низких значениях показателей САД и депрессии по ШБ до лечения, для больных 2-й группы эта область расширяется, то в 3-й группе больных «положительный эффект» не наблюдается только при очень высоких значениях показателей САД и депрессии по ШБ до начала лечения.

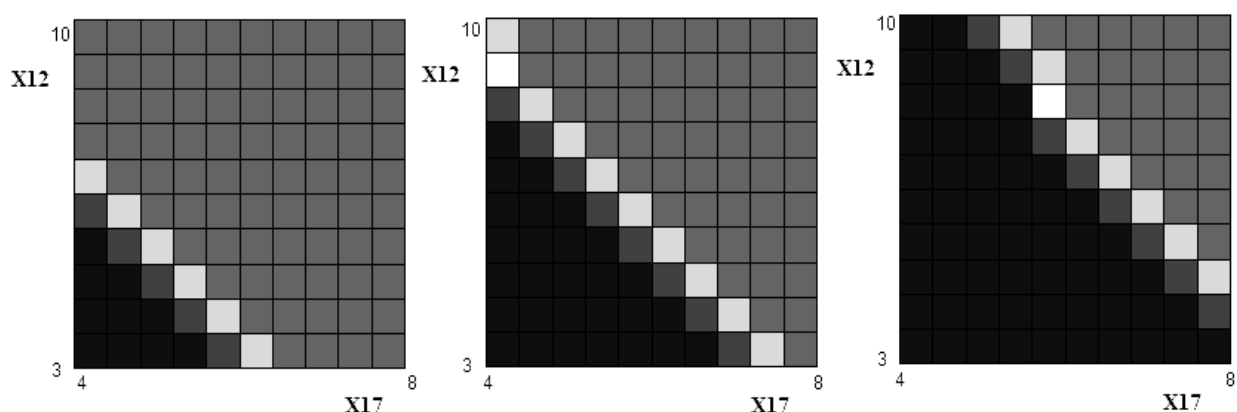


Рисунок 37. Прогнозирование «эффекта» при различных значениях показателей САД (X_3) и депрессии по ШБ (X_5) для больных: а) 1-й группы, б) 2-й группы, в) 3-й группы. Область положительного прогноза выделена черным.

Уменьшение количества факторных признаков от 21 до 3 не привело к снижению качества прогнозирования (чувствительность и специфичность построенных моделей статистически значимо не различается, $p=0,36$ и $p=0,66$ соответственно), что указывает на определяющее их влияние на вероятность достижения эффекта.

Для определения степени влияния выделенных факторных признаков на вероятность достижения эффекта была построена логистическая регрессионная модель прогнозирования. Модель адекватна по критерию χ^2 ($\chi^2 = 52,0$, $p < 0,001$) Значения коэффициентов этой модели приведены в таблице 29.

Таким образом, установлено, что: повышение значения показателя САД до лечения снижает вероятность достижения «эффекта», при увеличении показателя на 1 ед. ОШ=0,10 (95% ДИ 0,03-0,36); повышение значения показателя депрессии по ШБ до лечения снижает вероятность достижения «эффекта», при увеличении показателя на 1 ед. ОШ=0,28 (95% ДИ 0,12-0,66); наименее «эффективным» является первый вариант лечения, следующий – 2-й вариант, использование 3-го варианта лечения снижает вероятность не достижения эффекта, ОШ=0,08 (95% ВИ 0,05-0,26).

Таблица 29.

Анализ влияния факторных признаков на вероятность достижения эффекта лечения (логистическая регрессионная модель)

Факторный признак	Значение коэффициента прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0	Оценка влияния признака ОШ (95% ДИ ОШ)
Const	15,3 $\pm$ 4,1	<0,001	–
X3	–2,4 $\pm$ 0,7	<0,001	0,10 (0,03–0,36)
X5	–1,3 $\pm$ 0,4	0,003	0,28 (0,12–0,66)
X21	2,5 $\pm$ 0,6	<0,001	12,8 (3,8–43,6)

В 3-м варианте лечения в качестве оценки эффективности был выбран показатель жизненного истощения по MQ на 24-й неделе. Эффект лечения считался достигнутым в случае, когда на 24-й неделе значение этого показателя достигало значений нормы (жизненное истощение по MQ <22), иначе считалось, что эффект лечения не достигнут.

На первом этапе проведения анализа была построена линейная модель классификации с использованием как факторных всех 15 признаков. После обучения модели и проверки прогнозирования на тестовом множестве были получены следующие результаты: для обучающего множества чувствительность модели 89,1% (95% ДИ 80,1%-95,6%), специфичность составила 88,9% (95% ДИ 56,1%-100%). Чувствительность и специфичность модели на обучающем и тестовом множествах статистически значимо не различаются ($p = 0,34$ и $p = 0,55$ соответственно при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Для выявления минимального набора факторных признаков, с которыми в наибольшей степени связано достижение эффекта был использован метод пошагового исключения. В результате анализа было отобрано 2 признака, которые в наибольшей степени определяют эффективность лечения: вариант лечения и уровень жизненного истощения по MQ на момент начала лечения. На выделенном наборе была построена линейная модель прогнозирования эффективности лечения.

При дальнейшем анализе полученной модели установлено, что в случае, когда как вариант использовалась антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг или антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг + функциональная музыка, прогноз является положительным только если исходный уровень жизненного истощения (на момент начала лечения) по $MQ \leq 24$. При использовании антигипертензивной фармакотерапии + аутотренинг + функциональная музыка + L-аргинин, порог, при котором в рамках математической модели прогнозируется

положительный эффект, сдвигается до значений жизненного истощения по $MQ \leq 26$.

На обучающем множестве чувствительность модели составила 87,5% (95% ДИ 78,2%-94,5%), специфичность составила 77,8% (95% ДИ 41,1%-98,9%). Чувствительность и специфичность модели на обучающем и тестовом множествах статистически значимо не различаются ($p=0,74$ и $p>0,9$, соответственно, при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Уменьшение количества факторных признаков от 15 до 2 не привело к снижению качества прогнозирования (чувствительность и специфичность построенных моделей статистически значимо не различаются, $p>0,05$), что указывает на определяющее их влияние на вероятность достижения эффекта.

Таким образом, методом анализа многофакторных моделей установлено, что включение L-аргинина в антигипертензивную фармакотерапию + аутотренинг + функциональная музыка обеспечивает максимальную эффективность лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, по совокупности влияния на показатели АД, депрессии по ШБ, а также уровня нейротизма по EPI, начиная с 8-й недели его проведения, при этом в конце 24-й недели эффективность лечения в 3-й группе выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p=0,04$).

Установлено, что использование антигипертензивной фармакотерапии + аутотренинг + функциональная музыка + L-аргинин (по 0,75 в сутки, двухнедельными курсами) в сравнении с антигипертензивной фармакотерапией + аутотренинг снижает риск неэффективности терапии:

- по показателю САД ($p=0,01$) – ОШ = 0,04 (95% ДИ 0,01 - 0,50);
 - по показателю депрессии по ШБ ($p=0,02$) – ОШ = 0,19 (95% ДИ 0,04-0,80);
 - по показателю нейротизма по EPI ($p<0,001$) – ОШ = 0,08 (95% ДИ 0,05-0,26)
- при проведении стандартизации состояния больных по другим факторам риска.

РАЗДЕЛ 7.

ОЦЕНКА И АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ГБ II СТАДИИ, СОЧЕТАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ, В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ ЭТАПА III ИССЛЕДОВАНИЯ)

В данном подразделе будут представлены результаты оценки состояния больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, принявших участие в этапе I-II этапах исследования, после 24-и недель самостоятельного лечения, т.е. по состоянию на 48-ю неделю исследования; таким образом, III этап исследования продолжался с 24-й по 48-ю недели.

Больные в этот период продолжали принимать, в соответствии с принадлежностью к группе больных, назначенное им ранее лечение: антигипертензивную фармакотерапию, психотерапевтическое лечение (аутотренинг и/или аутотренинг + функциональная музыка), а также больные 3-й группы получали L-аргинин по 750 мг. 1 раз в сутки (двухнедельными курсами).

После телефонного контакта больные были приглашены на визит (48-я неделя). Все 216 больных были доступны по телефону и, в назначенное время, прибыли для проведения процедур исследования. Визиты больных осуществлялись в период с октября 2017 года по декабрь 2018 года. В это время военные действия на Донбассе не были закончены и на психическую сферу больных продолжали оказывать влияние факторы гражданского конфликта, которые, как было показано в разделе 3, имеют существенное значение для больных.

7.1 Оценка гемодинамических показателей и приверженности лечению больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа III исследования (24-48 недели)

Анализ показателей уровня САД и ДАД у больных показал, что во всех группах пациентов отсутствие динамического контроля со стороны врача способствует развитию негативной тенденции, а именно – повышению САД и ДАД на $2,9 \pm 0,8\%$ – $4,5 \pm 1,6\%$ ($p > 0,05$) соответственно (табл. 30). У больных 1-й группы САД находится на верхней границе нормы.

Таблица 30.

Динамика показателей САД, ДАД и комплаентности по ТМГ у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе III этапа исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
Показатели САД, мм рт.ст.			
24 неделя	$133,3 \pm 0,6$	$131,9 \pm 0,7$	$126,3 \pm 0,5$
48 неделя	$139,1 \pm 0,4$	$135,7 \pm 0,5$	$132,1 \pm 0,5$
Показатели ДАД, мм рт.ст.			
24 неделя	$80,2 \pm 0,8$	$79,1 \pm 0,8$	$74,2 \pm 0,6$
48 неделя	$86,1 \pm 0,7$	$83,2 \pm 0,6$	$80,0 \pm 0,7$
Показатели комплаентности по ТМГ (баллы)			
24 неделя	$3,6 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,1$
48 неделя	$3,1 \pm 0,2^*$	$3,3 \pm 0,2^*$	$3,2 \pm 0,2^*$

Примечание: * показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателей 24 неделя.

Наименьшей тенденция к повышению (табл. 30, рис. 37, 38) показателей САД и ДАД была в 3-й группе больных, которые в составе

антигипертензивной терапии + психотерапевтический комплекс (аутотренинг + функциональная музыка) продолжали получать L-аргинин по 750 мг. 1 раз в сутки (двухнедельными курсами).

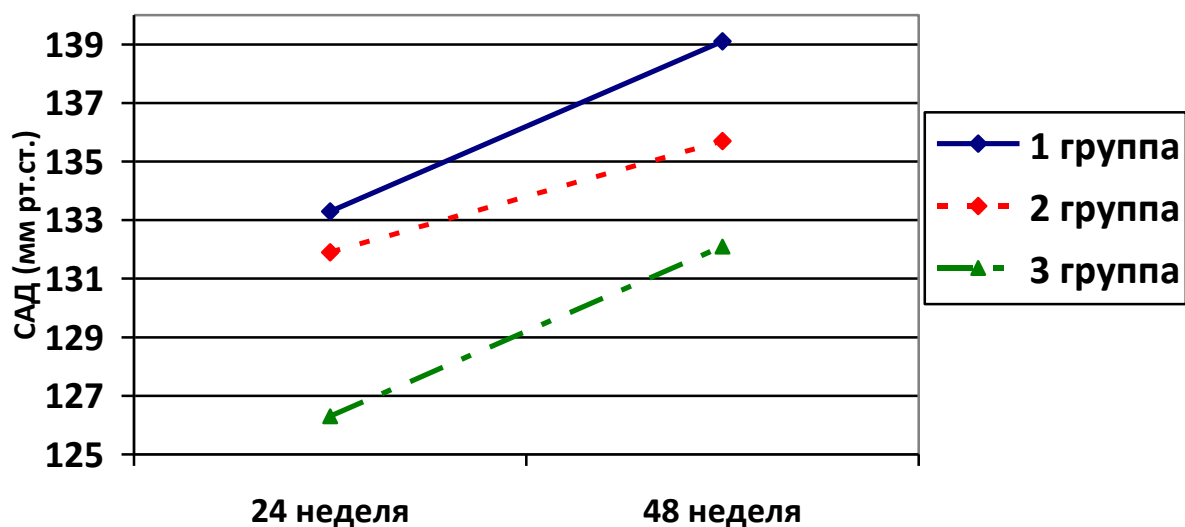


Рисунок 38. Динамика показателей САД (мм рт. ст.) больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа III исследования

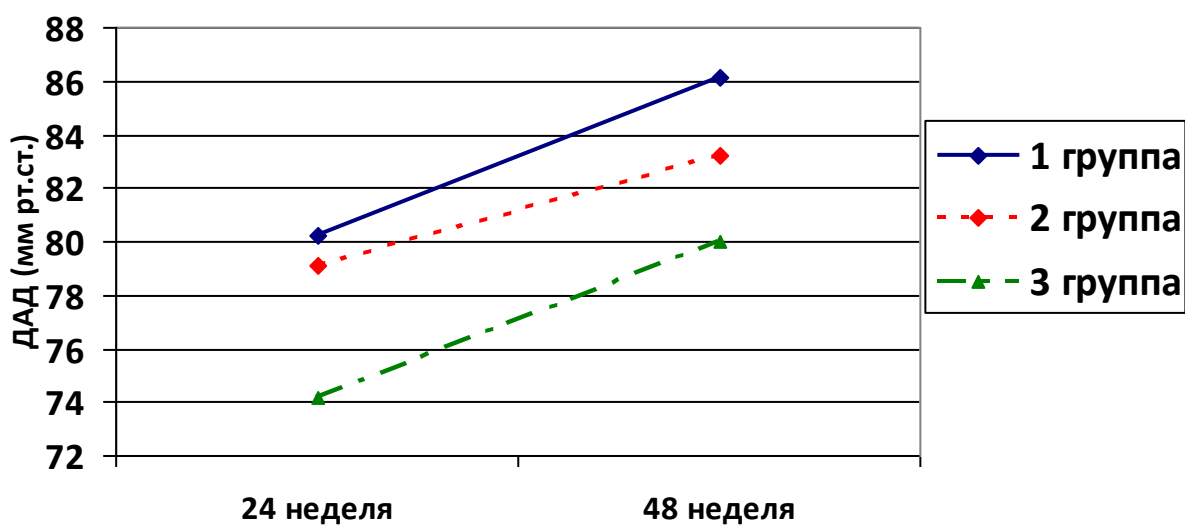


Рисунок 39. Динамика показателей ДАД (мм рт. ст.) больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа III исследования

Больные всех групп продемонстрировали снижение комплаентности по SMG (табл. 30) на $11,9 \pm 1,4\%$ – $13,9 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$).

Результаты анализа дневников пациента показал, что лишь 32 (14,8%) больных из всех трех групп добросовестно вели дневник пациента до конца III этапа исследования (48-я неделя). Именно они остались полностью комплаентными, продемонстрировав показатель по ТМГ 4 балла (табл. 31).

Таблица 31.

Динамика показателя комплаентности по ТМГ у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе III этапа исследования, абс. (%)

Период лечения	Значение показателя (баллы)	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
24 неделя	4	11 (15,5%)	13 (18,1%)	15 (20,5%)
	3	52 (73,2%)	54 (75,0%)	54 (74,0%)
	2	8 (11,3%)	5 (6,9%)	4 (5,5%)
	1	-	-	-
48 неделя	4	9 (12,7%)	10 (13,9%)	13 (17,8%)
	3	53 (74,6%)	56 (77,8%)	54 (74,0%)
	2	9 (12,7%)	6 (8,3%)	6 (8,2%)
	1	-	-	-

Большинство больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, начиная с 32-34 недели, ухудшили исполнительскую дисциплину. Показатель комплаентности снизился ($p < 0,05$) у большинства больных (табл. 30; рис. 36); 163 (75,5%) пациентов продемонстрировали уровень

комплаентности 3 балла, что соответствует градации «недостаточно приверженные и находящиеся в группе риска по развитию неприверженности», а 21 (9,7%) – набравшие 2 балла («неприверженные лечению»).

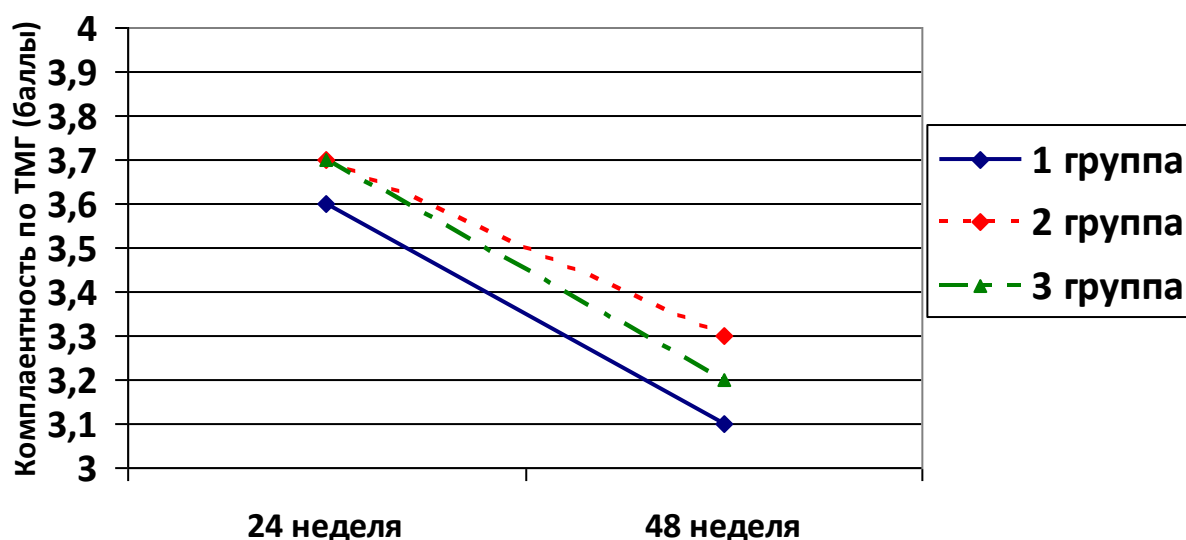


Рисунок 40. Динамика показателя комплаентности по ТМГ (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа III исследования

Несмотря на то, что уменьшение числа полностью комплаентных больных и увеличение, вследствие этого, количества недостаточно комплаентных, а также некомплаентных пациентов были недостоверны ($p > 0,05$), такая тенденция негативно отражается на эффективности лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации (табл. 31; рис. 40 и 37).

7.2 Оценка психометрических показателей в ходе этапа III исследования (24-48 недели)

Снижение приверженности лечению больных всех групп нашло свое отражение в динамике показателей психического состояния пациентов, полученных в ходе III этапа исследования. У пациентов всех групп отмечена

негативная динамика психометрических показателей (табл. 32). Уровень депрессии по ШБ у больных всех 3-х групп превысил значение 10 баллов, что соответствует наличию «ситуационной депрессии» (табл. 32; рис. 41). Несмотря на то, что эти изменения были статистически незначимыми ($p>0,05$), это свидетельствует о негативной тенденции психического состояния пациентов, которые 24-е недели находились без динамического наблюдения врача.

Таблица 32.

Динамика психометрических показателей у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе III этапа исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
Показатели депрессии по ШБ (баллы)			
24 неделя	10,1±0,3	9,7±0,3	9,4±0,3
48 неделя	11,0±0,4	10,5±0,5	10,3±0,4
Показатели жизненного истощения по MQ (баллы)			
24 неделя	18,1±0,3	17,2±0,3	16,9±0,3
48 неделя	19,8±0,3	18,5±0,3	18,4±0,3
Показатель нейротизма по EPI			
24 неделя	11,3±0,8	11,1±0,8	11,0±0,9
48 неделя	13,2±0,9*	13,0±0,9*	13,0±0,9*
Показатель самочувствие по САН			
24 неделя	5,5±0,2	5,4±0,2	5,5±0,1
48 неделя	5,1±0,3	5,0±0,2	5,1±0,1
Показатель активность по САН			
24 неделя	5,4±0,2	5,6±0,2	5,5±0,2
48 неделя	5,0±0,2	5,3±0,3	5,1±0,2
Показатель настроение по САН			

24 неделя	5,6±0,2	5,5±0,2	5,7±0,1
48 неделя	5,0±0,2	5,3±0,2	5,5±0,2

Примечание: * показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от показателей 24 неделя.

О наличии негативного прогноза в этой ситуации (отсутствие динамического наблюдения врача) говорит и повышение ($p<0,05$) нейротизма по ЕРІ у больных всех групп (табл. 32; рис. 40). Причем, у пациентов всех групп нейротизм превысил показатель 13 баллов («среднее значение нейротизма»), после которого определяют «высокий уровень нейротизма» (≥ 14 баллов) (табл. 32; рис. 42).

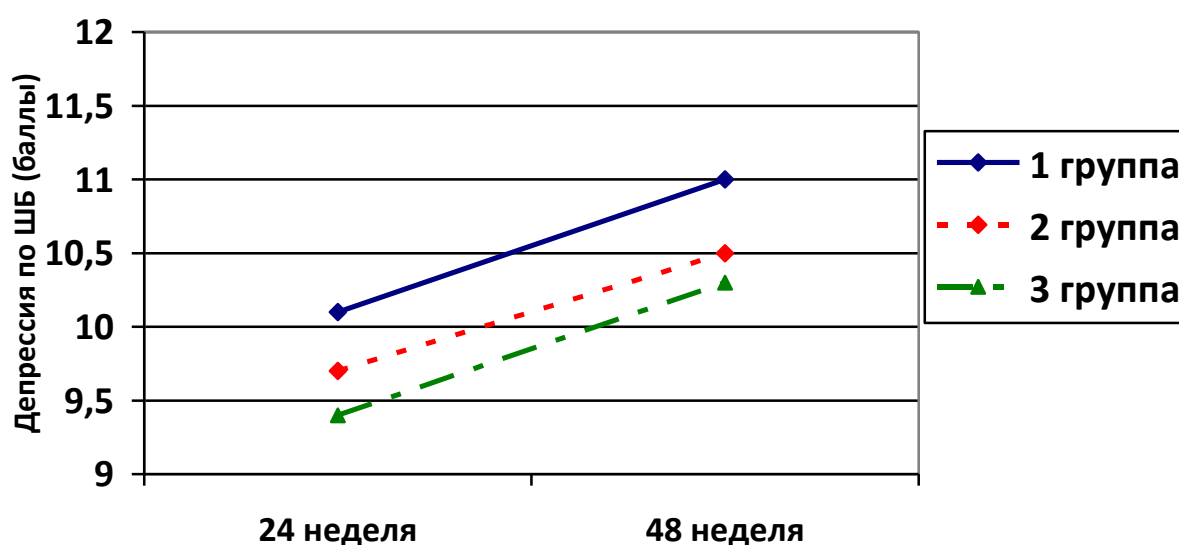


Рисунок 41. Динамика показателей депрессии по ШБ (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа III исследования

Показатели самочувствия, активности и настроения по «САН» снижались ($p>0,05$) у больных всех групп, оставаясь при этом, в рамках

значений >4 баллов, что соответствует нормальным показателям по данному опроснику.

Показатели жизненного истощения по MQ, имея тенденцию к повышению ($p>0,05$) у пациентов всех 3-х групп, к концу 48-й недели не превысили значение 22 балла, от которого определяется «жизненное истощение среднее» (табл. 32).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что длительное (24-е недели) отсутствие динамического контроля со стороны врача за ходом лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, определяет появление негативных тенденций в вопросе приверженности лечению. В условиях продолжающегося воздействия факторов гражданского противостояния, которые определили развитие ситуационной депрессии и, в конечном итоге, привели к расстройству адаптации у больных ГБ II стадии, снижение комплаентности, в конечном итоге, определяет ухудшение состояния пациентов.

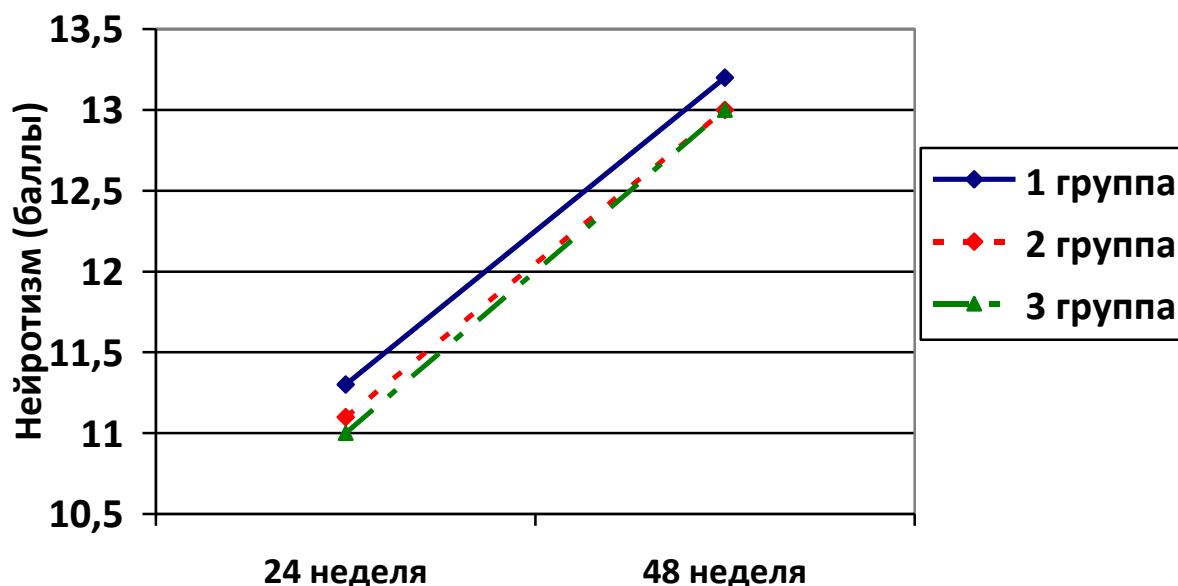


Рисунок 42. Динамика показателей нейротизма по EPI (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа III исследования

Во избежание негативных тенденций, которые имели место в ходе этапа III исследования, лечащему врачу больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, необходимо планировать визиты пациентов с периодичностью один раз в 2-3-и месяца.

7.3 Динамика показателей качества жизни больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа III исследования (24-48 недели)

У пациентов всех групп негативными были и изменения качества жизни по опроснику SF-36. Наиболее выраженными были ухудшения показателей по категориям «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем» и «психическое здоровье» (табл. 33, рис. 43-45), что также характеризует негативную динамику психического здоровья больных.

Таблица 33.

Динамика показателей качества жизни по SF-36 у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе III этапа исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	1 группа (n=71)	2 группа (n=72)	3 группа (n=73)
Показатель физическое функционирование по SF-36			
24 неделя	62,5± 14,3	64,5±14,0	66,5±11,3
48 неделя	62,1± 13,9	63,9± 14,1	65,2± 12,1
Показатель ролевые ограничения вследствие физических проблем по SF-36			
24 неделя	59,9±15,1	57,8±12,4	60,9±13,1
48 неделя	56,3±15,1	54,5±15,1	57,1±15,1
Показатель физические боли по SF-36			
24 неделя	65,8± 15,6	69,0±11,1	72,5±12,2

48 неделя	63,6± 15,4	66,9± 13,1	69,2± 12,9
Показатель восприятие общего состояния здоровья по SF-36			
24 неделя	66,3± 14,0	60,8±13,6	68,5±12,2
48 неделя	61,2± 14,2	60,8±13,6	68,5±12,2
Показатель энергичность / жизнеспособность по SF-36			
24 неделя	62,7± 14,6	63,3±12,2	66,4±10,5
48 неделя	57,0± 8,9	55,7± 10,8	56,7± 9,9
Показатель социальное функционирование по SF-36			
24 неделя	52,8± 15,0	53,02±12,2	57,4±11,2
48 неделя	50,2± 11,1	52,0± 11,5	54,5± 10,8
Показатель ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем по SF-36			
24 неделя	56,5±22,6	56,3±18,8	57,2±16,4
48 неделя	49,3± 17,3*	49,6± 15,2*	50,3± 16,7*
Показатель психическое здоровье по SF-36			
24 неделя	58,7± 14,6	59,2±12,1	61,8±13,2
48 неделя	51,8± 12,7*	52,0± 10,9*	54,1± 12,1*

Примечание: * показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от показателей 24 неделя.

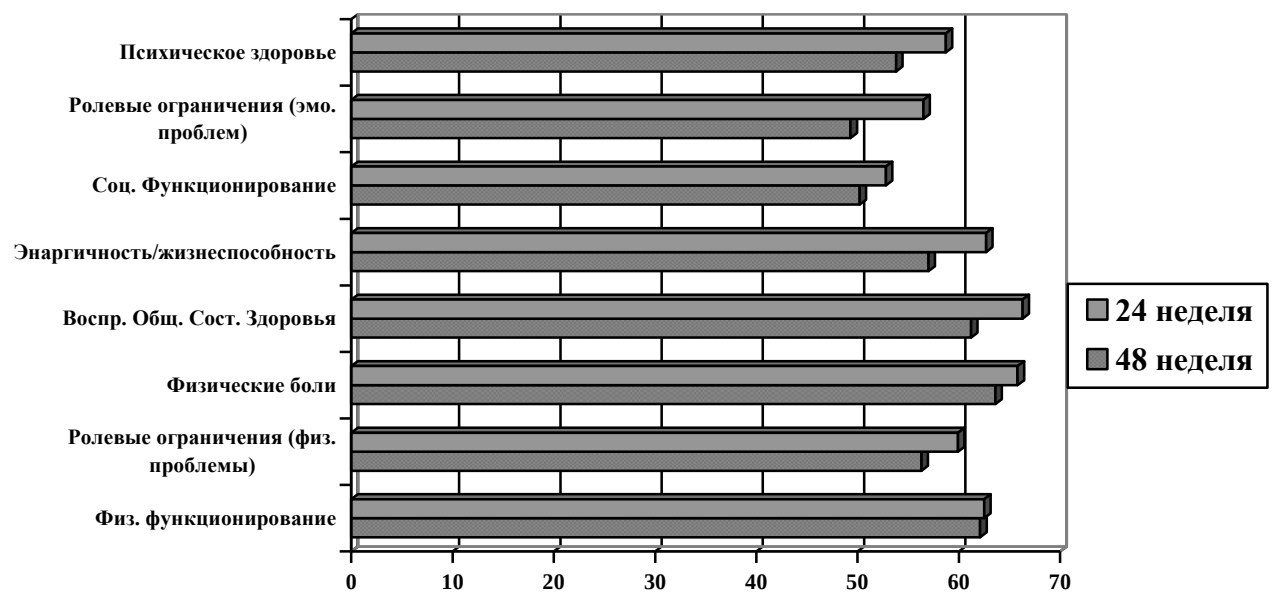


Рисунок 43. Динамика показателей КЖ по SF-36 (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа III исследования (1-я группа)

Важно отметить, что наибольшее опасение вызывает ухудшение показателей, связанных с оценкой эмоционального состояния и психического здоровья. Это может свидетельствовать о нарастающей угрозе прогрессирования проявлений расстройства адаптации, а вследствие этого, снижения эффективности антигипертензивной терапии.

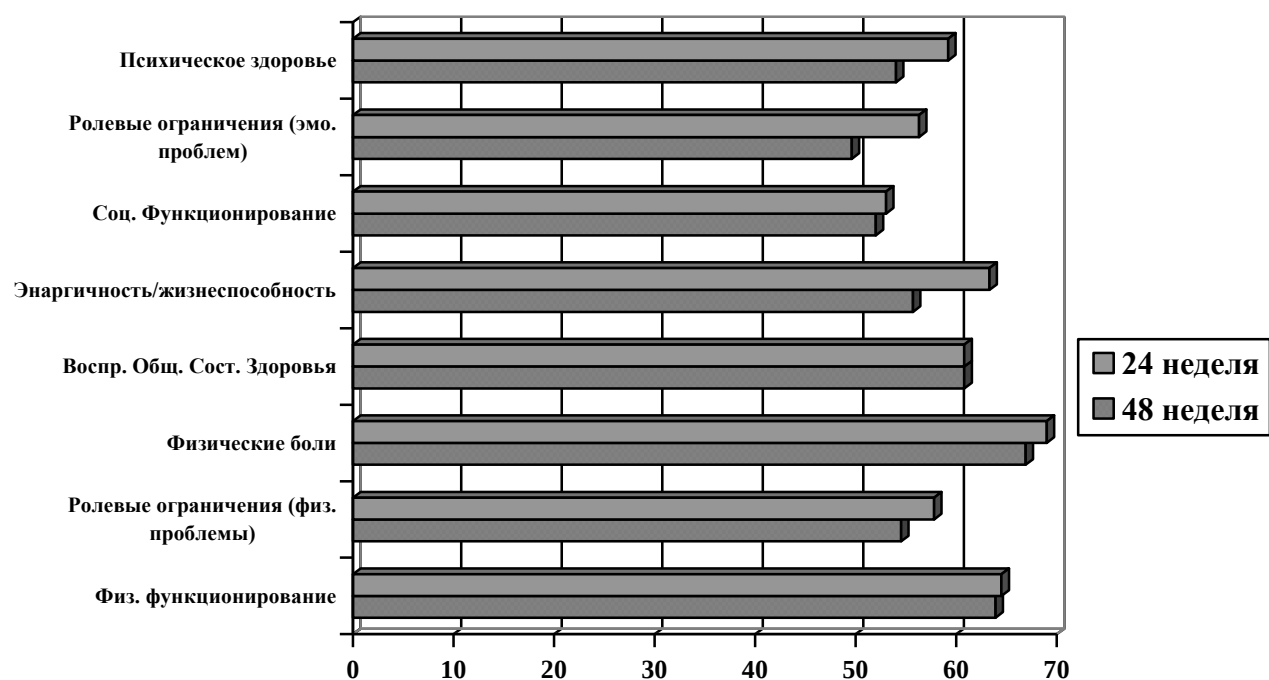


Рисунок 44. Динамика показателей КЖ по SF-36 (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа III исследования (2-я группа)

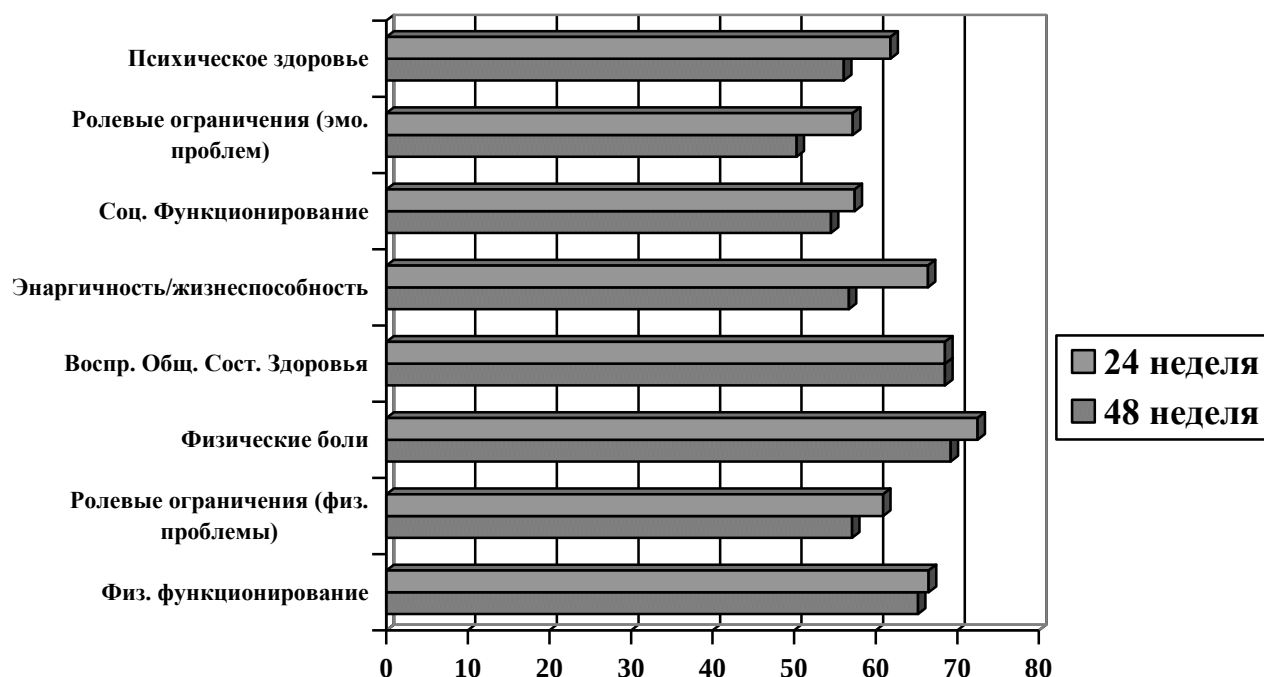


Рисунок 45. Динамика показателей КЖ по SF-36 (баллы) у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в ходе этапа III исследования (3-я группа)

Ухудшение гемодинамических, психо- и социометрических показателей у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в период 24-48 недели является следствием сочетания двух обстоятельств:

- продолжающегося влияния негативных факторов, вызванных гражданским конфликтом на Донбассе;
- отсутствием динамического контроля в этот период со стороны врача.

РАЗДЕЛ 8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структуру ССЗ и смертности во многом определяет распространенность АГ, которая по данным эпидемиологических исследований, колеблется от 30 до 40% среди взрослого населения в развитых странах мира; в группе лиц старше 65 лет этот показатель достигает 50-65% [17, 47, 73, 162, 320]. В 2018 году в Донецкой Народной Республике (ДНР) распространенность АГ составила 44,7% [56].

В 90-95% случаев АГ определяется как первичная (эссенциальная, идиопатическая) или ГБ. Патогенетическая лекарственная терапия остаётся основным методом лечения больных ГБ. Врачи отдают предпочтение АГЛС, моделирующим активность САС и РАС, системы транспорта Ca^{2+} и т.д. При этом врачом практически не используется терапия, оказывающая воздействие на психическую сферу больного [9, 16, 19, 40, 55].

В условиях длительного воздействия стресса, обусловленного гражданским конфликтом на Донбассе, все больше наблюдается ассоциированная патология – ГБ, сочетанная с расстройством адаптации. Количество таких пациентов продолжает увеличиваться. Само пребывание в условиях постоянной психической травмы не может не влиять на психическое здоровье человека, что, бесспорно, будет определять течение и исход ГБ [15, 21, 43].

Согласно результатам проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ВОЗ-МОНИКА (WHO MONICA Project, 1999), конвенционными (классическими) факторами риска (ФР) объясняется только 50% случаев возникновения ССЗ, в том числе ГБ. Установлено, что неконвенционные (психосоциальные) ФР – личностная тревожность, депрессия, нарушение сна, враждебность, жизненное истощение – могут быть одной из причин отрицательной динамики состояния здоровья населения и вносить существенный вклад в заболеваемость и смертность от ССЗ [119]. Влияние неконвенционных ФР на состояние больных ГБ в условиях гражданского конфликта не изучено.

В настоящее время депрессия рассматривается как независимый фактор риска в патогенетической цепи ССЗ, а не как вторичная эмоциональная реакция на заболевание [66]. Некоторые авторы акцентируют внимание на влиянии хронического психического стресса на формирование ДЭ и процессы ремоделирования сосудов [48, 113, 323]. Как известно, ДЭ и, обусловленное ею уменьшение синтеза NO, является одним из главнейших патогенетических механизмов прогрессирования АГ [86, 98, 321].

В этой связи весьма ценным является использование в качестве АГЛС, восстанавливающих одну из важнейших функций эндотелия сосудов – образование NO, обеспечивающего релаксацию сосудов и снижение АД. Арсенал таких средств невелик. Он включает ИАПФ и селективный β_1 -АБ – небиволол, препараты, имеющие ряд противопоказаний, из-за чего они не могут быть назначены всем больным ГБ безоговорочно.

В этой связи представляет интерес препарат L-аргинин, рекомендованный к использованию при ГБ, но в практической медицине назначаемый довольно редко. L-аргинин является субстратом NO-синтаз в синтезе NO и повышает, таким образом, его образование клетками эндотелия сосудов. Одним из показаний к применению L-аргинина является ГБ; препарат рекомендуют использовать на протяжении 2-х недель. Эта рекомендация, видимо, не очень согласуется с необходимостью пожизненного применения АГЛС при ГБ, а также важностью должной и постоянной функции эндотелия сосудов по обеспечению синтеза NO [3, 4, 48, 83, 135]. Сведений о длительном приёме L-аргинина и предложений о режиме его дозирования в этом случае нет.

К сожалению, эффективность лекарственной терапии у больных ГБ, получающих её, как правило, невысока. Чаще причина недостаточного гипотензивного эффекта состоит не в том, какие АГЛС принимает больной, а в том, в какой степени пациент следует рекомендациям врача, т.е. приверженности лечению – комплаентности [119]. Факторов, определяющих уровень приверженности лечению больных ГБ, много – осознание больным

необходимости лечения, наличие лекарств в аптеке, стоимость назначенных врачом АГЛС, кратность приёма препаратов в течение суток и т.д. Данные о приверженности лечению больных ГБ, сочетанной с расстройством адаптации, отсутствуют.

Практической психотерапией накоплен достаточный опыт применения аутотренинга и функциональной музыки у больных ГБ [1, 2, 322]. Эти психотерапевтические методы используются многие годы. В тоже время нет данных о влиянии психотерапевтического (аутотренинга, функциональной музыки) воздействия на течение ГБ у пациентов, находящихся в условиях длительного воздействия психического стресса, обусловленного гражданским противостоянием. В этой связи является важным поиск путей дополнительных фармакотерапевтических и психотерапевтических методов повышения эффективности лечения больных ГБ, сочетанной с расстройством адаптации.

Для достижения цели исследования был разработан его дизайн, который предусматривал три этапа (рис.2). На I этапе (скрининг), продолжительность которого составляла 2-е недели (0-2 недели), осуществлялось выявление больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

На I этапе исследования было обследовано 1328 больных ГБ II стадии в возрасте 40 - 65 лет; мужчины – 677 человек, женщины – 651. Такая выборка позволяет выявить 3% различия частот анализируемых показателей (при 95% мощности исследования и 1% уровне значимости).

Наличие и степень ГБ устанавливали согласно рекомендациям Российского Кардиологического Общества [23]. С целью диагностики стадии ГБ анализировались результаты ЭКГ, Эхо-КГ и консультации офтальмолога. В исследование не включались больные I и III стадией ГБ, а также пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени, почек, желудочно-кишечного тракта, сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, тромбозом, психическими и поведенческими расстройствами

вследствие употребления психоактивных веществ, а также при отказе от участия в исследовании по разным причинам.

С целью выявления психических расстройств использовалась ШБ [48]. Больным ГБ II стадии (без подписания информированного согласия) предлагалось добровольно пройти оценку по ШБ. Тестирование 1328 больных проводилось в период с сентября 2016 года по ноябрь 2017 года. Таким образом, больные ГБ II стадии находились в условиях хронического психического стресса, обусловленного гражданским конфликтом на Донбассе, на протяжении 2,5-3,5 лет. Больные, которые продемонстрировали уровень депрессии менее 10, а также более 19 баллов в дальнейшее исследование не включали. Пациентам, продемонстрировавшим уровень депрессии от 10 до 19 баллов, который соответствует значению «ситуационная депрессия», предлагалось подписать «Информированное согласие», в котором изложены основная цель лечения, его продолжительность и права пациента. Каждому больному предоставлялась полная информация о его болезни, объективном состоянии и возможных осложнениях лекарственной терапии ГБ.

У 1097 ($82,6 \pm 0,1\%$) больных ГБ не было выявлено депрессивных тенденций, т.к. у них уровень депрессии по ШБ составил менее 10 баллов (табл. 1). В дальнейшее исследование не были включены 1112 человек по причине несоответствия критериям включения.

В разделе 3 дана характеристика пациентов, принявших участие в основных этапах исследования. Из всего контингента больных, прошедших опрос по ШБ, 216 ($16,3 \pm 0,3\%$) пациентов продемонстрировали уровень депрессии по ШБ от 10 до 19 баллов. Характеристика больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, включенных в дальнейшее исследование, по полу, возрасту и уровню депрессии представлена в таблице 1: мужчин – 119 (55,1%) и женщин – 97 (44,9%). Средний возраст у мужчин составил $55,2 \pm 0,8$ лет, а у женщин – $55,4 \pm 0,9$ лет; средний балл по ШБ составил $15,1 \pm 0,35$.

В ближайшие 1-5 рабочих дней все больные посещали врача-психиатра с целью верификации диагноза «расстройство адаптации». У всех 216 больных во время консультации врача-психиатра было выявлено «расстройство адаптации», сопутствующее ГБ II стадии.

За период скрининга больные проходили в полном объеме запланированные экспериментально-психологические и медико-социологические опросы, необходимые клинические исследования (клинический и биохимические анализы крови, анализ мочи).

Все больные получали назначенную ранее антигипертензивную терапию, которая была проанализирована врачом-исследователем; даны рекомендации по правильному приему АГЛС, в соответствии с клиническим статусом больного, а также рекомендации по режиму питания и образу жизни.

В ходе I этапа было установлено, что:

- проводимая антигипертензивная фармакотерапия у данного контингента больных неэффективна, что проявляется высоким уровнем АД (табл. 2): САД – $148,1 \pm 0,9$ мм рт.ст., что на $6,2 \pm 0,3\%$ выше показателя нормы для САД (139 мм рт.ст.), а также ДАД – $94, \pm 0,4$ мм рт.ст., что на $4,8 \pm 0,2\%$ выше показателя нормы для ДАД (89 мм рт.ст.).

- у больных ГБ II стадии, проживающих на Донбассе, в $16,3 \pm 0,3\%$ случаев выявляется расстройство адаптации, что проявляется (табл. 2, 5): наличием ситуационной депрессии (средний балл по ШБ – $15,1 \pm 0,35$), жизненного истощения (средний балл по MQ – $26,4 \pm 0,38$) и высоким нейротизмом (средний балл по по EPI – $15,5 \pm 0,3$);

- анализ причин расстройства адаптации по ОДС показал (табл. 3), что ситуационная депрессия является следствием воздействия причин социального, военного и психического характера, опросник валиден (критерий альфа Кронбаха $>0,8$), специфичен (95,6%) и чувствителен (84,2%);

- для данного контингента больных характерны (табл. 5): низкий уровень (<4,0 баллов) самочувствия, активности и настроения по САН, а также снижение качества жизни по SF-36 в категориях «социальное функционирование», «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем», а в наименьшей степени – в категориях: «физические боли», «физическое функционирование»;

В ходе I этапа также было установлено, что больные ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, имеют низкий уровень комплаентности (средний балл по ТМГ – $2,0 \pm 0,1$). Корреляционный анализ показал (рис. 6, 7), что уровень приверженности лечению определяется уровнем депрессии (наличие отрицательной корреляционной связи между показателями комплаентности по ТМГ и депрессией по ШБ) и ведет к уменьшению комплаентности при увеличении депрессии у больных.

Это проявилось отсутствием позитивной динамики (табл. 6) показателя комплаентности (при проведении мероприятий по повышению приверженности лечению – ведение дневника пациента + сигналы напоминания в личных мобильных телефонах) и эффективности антигипертензивной фармакотерапии на I этапе, т.е. до начала контролируемого психотерапевтического воздействия (II этап, 2-24 недели).

На финальном визите I этапа (2 неделя), в котором приняли участие 216 больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, проживающих на Донбассе, было осуществлено распределение пациентов на 3-и группы (табл. 8). Это было началом II этапа исследования, который длился со 2-й по 24-ю недели.

В разделе 4 изложены основные результаты реализации II этапа исследования. На 1-м визите этапа II у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, также выявлены:

- повышенные показатели СМАД (табл. 11): > 140 мм рт.ст. для среднесуточного САД и > 90 мм рт.ст. для среднесуточного ДАД; показатели СНС САД и ДАД свидетельствуют о том, что большинство пациентов

относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД <10-20 %);

- снижение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов, что проявлялось недостаточным увеличением диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока в ней (табл. 19, 20).

В ходе II этапа больные 1-й группы (n=71) в дополнение к антигипертензивной терапии проводили сеансы аутотренинга. Схема лечения пациентов 2-й группы (n=72) была следующей: антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка, а 3-й группы (n=73): антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка + L аргинин в дозе 750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами (рис. 2). В дальнейшем, после визита 2-я неделя (исходно для II этапа) визиты к врачу-исследователю осуществлялись на 4-й, 8-й, 16-й и 24-неделях.

Результаты, полученные в ходе осуществления комплексного лечения этапа II исследования, показали, что дополнительное использование психотерапевтических методов аутотренинг (1-я группа) и аутотренинг + функциональная музыка (2-я группа) в составе антигипертензивной фармакотерапии у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, способствует улучшению гемодинамических показателей (табл. 9, 10; рис. 13, 14): уже к концу 8-й недели у больных этих групп были достигнуты нормотонические значения САД (< 140 мм рт.ст.) и ДАД (< 90 мм рт.ст.). Включение 3-й группе больных L-аргинина по 750 мг 1 раз/сутки (двухнедельными курсами) в состав антигипертензивной фармакотерапии и психотерапевтического комплекса (аутотренинг + функциональная музыка) обеспечивает нормотонические показатели САД и ДАД, начиная с 4-й недели терапии (табл. 9, 10; рис. 13, 14).

Включение больным ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в состав антигипертензивной фармакотерапии психотерапевтических методов (аутотренинг или аутотренинг + функциональная музыка) обеспечивало улучшению психического статуса

пациентов 1-й; 2-й и 3-й групп, что проявлялось соответственно: снижением ситуационной депрессии по ШБ (табл. 12, рис. 21) на $33,2 \pm 5,1\%$; $35,4 \pm 4,9\%$ и $37,8 \pm 5,2\%$ ($p < 0,001$); снижением жизненного истощения по MQ (табл. 14; рис. 22) на $31,1 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$); $35,6 \pm 3,3\%$ и $35,8 \pm 3,4\%$ ($p < 0,001$); снижением нейротизма по EPI (табл. 16, рис. 26) на $25,2 \pm 2,3\%$; $27,5 \pm 2,6\%$ и $27,7 \pm 2,8\%$ ($p < 0,001$); повышением самочувствия, активности и настроения по САН (табл. 15; рис. 23-25) во всех группах $> 5,4 - 5,7$ баллов ($p > 0,05$); а также повышением качества жизни по SF-36 у всех пациентов (табл. 22; рис. 28-30), прежде всего, в категориях – «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем» на $28,4 \pm 2,9\%$ – $32,2 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$) и «психическое здоровье» на $15,5 \pm 1,6\%$ – $18,8 \pm 2,6$ ($p < 0,05$).

Участие больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в программе комплексного лечения, включающего мероприятия по повышению комплаентности (ведение дневника пациента + сигналы напоминания в личных мобильных телефонах) обеспечивало повышение приверженности терапии (табл. 17; рис. 27), что проявлялось повышением показателя по SMG на $76,2 \pm 4,1\%$ – $80 \pm 4,3\%$ в сравнении с исходными ($p < 0,001$) у пациентов всех групп.

Используемое в течение 24-недель комплексное лечение (антигипертензивная фармакотерапия + психотерапевтическое воздействие) у больных 1-й и 2-й групп, а также включение L-аргинина (3-я группа) улучшало показатели СМАД (табл. 11; рис. 15-20). Достигнуты нормотонические значения среднесуточного САД (< 140 мм рт.ст.) и среднесуточного ДАД (< 90 мм рт.ст.) у больных всех групп. Пациенты всех групп перешли в категорию «Dipper» (СНС САД и СНС ДАД – 10-20 %). Наиболее выраженное снижение ГВИ отмечалось в 3-й группе – на $43,7 \pm 5,7\%$ и $53,0 \pm 4,9\%$ для САД и ДАД соответственно.

Восстановление вазодилатирующей функции эндотелия сосудов, которое проявлялось увеличением ($p < 0,05$) диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока аналогичное изменению у здоровых

добровольцев, отмечено только в 3-й группе больных за счет включения в комплекс лечения L-аргинина (табл. 19-21).

В разделе 5 показано, что включение L-аргинина (750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами) на протяжении этапа II (22-е недели) в составе комплексного лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, безопасно и не вызывает существенных изменений со стороны гематологических показателей (табл. 23), а именно содержания эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также СОЭ; биохимических показателей (табл. 23): креатинина, общего билирубина, щелочной фосфатазы, АлАТ, АсАТ; показателей минерального обмена – содержания натрия, калия, кальция и хлора (табл. 23). Комплексное лечение с включением L-аргинина в этот период переносилось больными «хорошо» и «отлично» в $78,1 \pm 5,1\%$ и $16,4 \pm 2,3\%$ случаев соответственно (табл. 24, 25).

В разделе 6 методом анализа многофакторных моделей установлено, что добавление к комплексу антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг + функциональная музыка L-аргинина по 750 мг 1 раз/сутки (двухнедельными курсами) обеспечивает максимальную эффективность лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации. Применение данного комплекса, в сравнении с комплексом антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг снижает риск неэффективности терапии: по показателю САД ($p=0,01$) – ОШ = 0,04 (95% ДИ 0,01 - 0,50); по показателю депрессии по ШБ ($p=0,02$) – ОШ = 0,19 (95% ДИ 0,04-0,80); по показателю нейротизм по ЕРІ ($p<0,001$) – ОШ = 0,08 (95% ДИ 0,05-0,26) – при проведении стандартизации состояния больных с другими факторами риска.

Раздел 7 посвящен обсуждению отдаленных (48-я неделя) результатов исследования. Отсутствие динамического контроля лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, со стороны врача в период с 24-й по 48-ю недели (этап III), а также продолжающееся воздействие факторов, обусловленных гражданским противостоянием на Донбассе, во

всех группах пациентов способствует развитию негативной тенденции показателей (табл. 30- 33; рис. 38-45): гемодинамических – повышение САД и ДАД на $2,9 \pm 0,8\%$ – $4,5 \pm 1,6\%$ ($p > 0,05$); психометрических – увеличение депрессии по ШБ > 10 баллов ($p > 0,05$); увеличение жизненного истощения на $7,5 \pm 1,8\%$ – $9,3 \pm 2,2\%$ ($p > 0,05$); статистически значимое ($p < 0,05$) повышение нейротизма до «среднего значения нейротизма» – $> 13,0$ баллов; снижение самочувствия/активности/настроения до $5,0$ – $5,5$ баллов ($p > 0,05$); отмечено снижение качества жизни по SF-36 в категориях: «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем» на $12,0 \pm 1,7\%$ – $12,8 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$) и «психическое здоровье» на $11,8 \pm 1,4\%$ – $12,5 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$). Больные всех групп продемонстрировали снижение комплаентности по SMG на $11,9 \pm 1,4\%$ – $13,9 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$), что диктует необходимость периодического (не реже 1 раз в 2-а месяца) врачебного контроля данного контингента больных.

ВЫВОДЫ

1. У больных ГБ II стадии, проживающих на Донбассе, в $16,3 \pm 0,3\%$ случаев выявляется расстройство адаптации, что проявляется наличием ситуационной депрессии (средний балл по ШБ – $15,1 \pm 0,35$), жизненного истощения (средний балл по MQ – $26,4 \pm 0,38$) и высоким нейротизмом (средний балл по EPI – $15,5 \pm 0,3$). Анализ причин расстройства адаптации по ОДС показал, что ситуационная депрессия является следствием воздействия причин социального, военного и психического характера; опросник валиден (критерий альфа Кронбаха $>0,8$), специфичен (95,6%) и чувствителен (84,2%). Для данного контингента больных характерны: низкий уровень ($<4,0$ баллов) самочувствия, активности и настроения, а также снижение качества жизни по SF-36 в категориях «социальное функционирование», «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем», а в наименьшей степени – в категориях: «физические боли», «физическое функционирование». Проводимая антигипертензивная фармакотерапия у данного контингента больных неэффективна, что проявляется высоким уровнем АД: САД – $148,1 \pm 0,9$ мм рт.ст. и ДАД – $94, \pm 0,4$ мм рт.ст.

2. Больные ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, имеют низкий уровень комплаентности (средний балл по SMG – $2,0 \pm 0,1$), что определяется уровнем депрессии (наличие отрицательной корреляционной связи между показателями комплаентности по SMG и депрессией по ШБ) и ведет к уменьшению комплаентности при увеличении депрессии у больных. Это проявилось отсутствием позитивной динамики показателя комплаентности (при проведении мероприятий по повышению приверженности лечению – ведение дневника пациента + сигналы напоминания в личных мобильных телефонах) и эффективности антигипертензивной фармакотерапии на I этапе (скрининг, 0-2 недели).

3. У больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, отмечается снижение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов, что проявляется недостаточным увеличением диаметра плечевой артерии в ответ

на увеличение скорости кровотока в ней; повышенными показателями СМАД: > 140 мм рт.ст. для среднесуточного САД и > 90 мм рт.ст. для среднесуточного ДАД; показатели СНС САД и ДАД свидетельствуют о том, что большинство пациентов относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД $< 10-20$ %).

4. Дополнительное использование психотерапевтических методов аутотренинг (1-я группа) и аутотренинг + функциональная музыка (2-я группа) в составе антигипертензивной фармакотерапии больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, способствует улучшению гемодинамических показателей: к концу 8-й недели у больных этих групп были достигнуты нормотонические значения для САД (< 140 мм рт.ст.) и для ДАД (< 90 мм рт.ст.). Включение 3-й группе больных L-аргинина (750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами) в состав антигипертензивной фармакотерапии и психотерапевтического комплекса (аутотренинг + функциональная музыка) обеспечивает нормотонические показатели САД и ДАД, начиная с 4-й недели терапии. Используемое в ходе этапа II комплексное лечение улучшало показатели СМАД, в сравнении с исходными: достигнуты нормотонические значения для среднесуточного САД (< 140 мм рт.ст.) и для среднесуточного ДАД (< 90 мм рт.ст.) у больных всех групп; пациенты всех групп перешли в категорию «Dipper» (СНС САД и СНС ДАД – $10-20$ %); наиболее выраженное снижение ГВИ отмечалось в 3-й группе – на $43,7 \pm 5,7\%$ и $53,0 \pm 4,9\%$ для САД и ДАД соответственно. Восстановление вазодилатирующей функции эндотелия сосудов, которое проявлялось увеличением ($p < 0,05$) диаметра плечевой артерии в ответ на повышение скорости кровотока, аналогично изменению у здоровых добровольцев, отмечено только в 3-й группе больных за счет включения в комплекс лечения L-аргинина (750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами).

5. Включение на этапе II исследования психотерапевтических методов (аутотренинг или аутотренинг + функциональная музыка) в состав антигипертензивной фармакотерапии больным ГБ II стадии, сочетанной с

расстройством адаптации, обеспечивало улучшение показателей психического статуса пациентов 1-й; 2-й и 3-й групп, в сравнении с исходными, что проявлялось соответственно: снижением ситуационной депрессии по ШБ на $33,2 \pm 5,1\%$; $35,4 \pm 4,9\%$ и $37,8 \pm 5,2\%$ ($p < 0,001$); снижением жизненного истощения по MQ на $31,1 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$); $35,6 \pm 3,3\%$ и $35,8 \pm 3,4\%$ ($p < 0,001$); снижением нейротизма по EPI $25,2 \pm 2,3\%$; $27,5 \pm 2,6\%$ и $27,7 \pm 2,8\%$ ($p < 0,001$); повышением самочувствия, активности и настроения по САН во всех группах $> 5,4 - 5,7$ баллов ($p > 0,05$); а также повышением качества жизни по SF-36 у всех пациентов, прежде всего, в категориях – «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем» на $28,4 \pm 2,9\%$ – $32,2 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$) и «психическое здоровье» на $15,5 \pm 1,6\%$ – $18,8 \pm 2,6$ ($p < 0,05$).

6. Участие больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в программе комплексного лечения, включающего мероприятия по повышению комплаентности (ведение дневника пациента + сигналы напоминания в личных мобильных телефонах) у пациентов всех групп обеспечивало повышение приверженности терапии, что проявлялось повышением показателя по SMG на $76,2 \pm 4,1\%$ – $80 \pm 4,3\%$ в сравнении с исходным ($p < 0,001$).

7. Включение L-аргинина (750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами) на протяжении этапа II (22-е недели) в состав комплексного лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, безопасно и не вызывает существенных изменений со стороны гематологических показателей (содержания эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также СОЭ), биохимических показателей (креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ), показателей минерального обмена (содержания натрия, калия, кальция и хлора). Комплексное лечение с включением L-аргинина в этот период переносились больными «хорошо» и «отлично» в $78,1 \pm 5,1\%$ и $16,4 \pm 2,3\%$ случаев соответственно.

8. Методом анализа многофакторных моделей установлено, что добавление L-аргинина (750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами) к

комплексу антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг + функциональная музыка обеспечивает максимальную эффективность лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации. Применение данного комплекса, в сравнении с комплексом антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг снижает риск неэффективности терапии: по показателю САД ($p=0,01$) – ОШ = 0,04 (95% ДИ 0,01-0,50); по показателю депрессии по ШБ ($p=0,02$) – ОШ = 0,19 (95% ДИ 0,04-0,80); по показателю нейротизм по ЕРІ ($p<0,001$) – ОШ = 0,08 (95% ДИ 0,05-0,26) – при проведении стандартизации состояния больных с другими факторами риска.

9. Отсутствие динамического контроля лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, со стороны врача в период с 24-й по 48-ю недели (этап III), а также продолжающееся воздействие факторов, обусловленных гражданским противостоянием на Донбассе, во всех группах пациентов способствует развитию негативной тенденции показателей: гемодинамических – повышение САД и ДАД на $2,9\pm0,8\%$ – $4,5\pm1,6\%$ ($p>0,05$); психометрических – увеличение депрессии по ШБ >10 баллов ($p>0,05$); увеличение жизненного истощения на $7,5\pm1,8\%$ – $9,3\pm2,2\%$ ($p>0,05$); статистически значимое ($p<0,05$) повышение нейротизма до «среднего значения нейротизма» – $>13,0$ баллов; снижение самочувствия/активности/настроения до 5,0 – 5,5 баллов ($p>0,05$); отмечено снижение качества жизни по SF-36 в категориях: «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем» на $12,0\pm1,7\%$ – $12,8\pm1,9\%$ ($p<0,05$) и «психическое здоровье» на $11,8\pm1,4\%$ – $12,5\pm1,6\%$ ($p<0,05$). Больные всех групп продемонстрировали снижение комплаентности по SMG на $11,9\pm1,4\%$ – $13,9\pm1,7\%$ ($p<0,05$), что диктует необходимость периодического (не реже 1 раз в 2-а месяца) врачебного контроля данного контингента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении на наличие расстройства адаптации у больных ГБ, с целью его выявления, можно использовать один из психометрических методов, отдавая предпочтение ШБ:

- ШБ – для выявления уровня депрессии;
- MQ – для выявления уровня жизненного истощения;
- EPI – для выявления уровня нейротизма.

2. Наличие у больного ГБ ситуационной депрессии (по ШБ), либо жизненного истощения (по MQ), либо высокого уровня нейротизма (по EPI) является обязательным условием для направления на консультацию к врачу-психиатру для верификации диагноза «расстройство адаптации».

3. Наличие расстройства адаптации у больного ГБ требует организации психотерапевтической помощи – обучение аутотренингу, предоставление файлов для прослушивания функциональной музыки.

4. Для выявления уровня приверженности лечению больного ГБ с сопутствующим диагнозом «расстройство адаптации» необходимо использовать SMG; в случае недостаточной комплаентности, предлагать пациенту ведение дневника приема АГЛС и устанавливать звонки-напоминания в мобильном телефоне, согласованные с приёмом лекарств.

5. С целью повышения эффективности антигипертензивной фармакотерапии больных ГБ с сопутствующим диагнозом «расстройство адаптации» необходимо дополнительно использовать L-аргинин (750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами).

6. Для больных ГБ с сопутствующим диагнозом «расстройство адаптации» необходимо обеспечивать динамический врачебный контроль с целью мониторинга исполнительской дисциплины пациента (комплаентности), а также эффективности антигипертензивной фармакотерапии и уровня депрессии (жизненного истощения/нейротизма).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия;
АГЛС – антигипертензивные лекарственные средства;
АД – артериальное давление;
АК – антагонисты кальция;
БАР – блокаторы ангиотензиновых рецепторов;
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
ГБ – гипертоническая болезнь;
ГВИ – гипертонический временной индекс;
ДАД – диастолическое артериальное давление;
ДИ – доверительный интервал;
ДНР – Донецкая Народная Республика;
ДЭ – дисфункции эндотелия;
ИАПФ – ингибиторы АПФ;
ИП – индекс площади;
ЛС – лекарственное средство;
НАН – опросник Налётова-Алесинского-Налётовой;
ОДС – опросник «Донбасский синдром»;
ОШ – отношение шансов;
РАС – ренин-ангиотензиновая система;
САД – систолическое артериальное давление;
САН – опросник «самочувствие, активность, настроение»;
САС – симпатoadренaловaя система;
СМАД – суточное мониторирование артериального давления;
СНС – степень ночного снижения;
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
ФР – фактор риска;
ШБ – шкала Бека;
ЭКГ – электрокардиограмма;

ЭхоКГ – эхокардиограмма;

ЭРСТ – эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса;

β_1 -АБ – β_1 -адреноблокатор;

Ca^{2+} – кальций;

EPI – Eysenck Personality Inventory (личностный опросник Айзенка);

HADS – The hospital Anxiety and Depression Scale (шкала тревоги и депрессии);

MQ – Maastricht Questionnaire (Маастрихский опросник);

NO – оксида азота;

NOS – NO-synthase;

SF-36 – The Short Form-36;

SMG – Scale Morisky–Green (шкала Мориски-Грина).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абасова, Г. Б. Распространенность неврологической симптоматики артериальной гипертензии у посетителей муниципального учреждения / Г. Б. Абасова, Т. Н. Орманов, Г. С. Жакипбекова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – № 2. – С. 178-180.
2. Абдураимова, С. К. Когнитивные и эмоционально-поведенческие расстройства у пациентов с артериальной гипертензией / С. К. Абдураимова, В. В. Захаров, А. Р. Кабаева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 116-122.
3. Абрамова, Т. Г. Клинический опыт применения L-аргинина в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / Т. Г. Абрамова, Е. Ю. Ирсамбетова, Р. В. Грудин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 3а-3б.
4. Абрамова, Т. Г. Роль L-аргинина в лечении и профилактике артериальной гипертензии при сочетанной патологии / Т. Г. Абрамова // Актуальные вопросы современной медицины: материалы IX межрегиональной научно-практической конференции для врачей первичного звена здравоохранения Северо-Кавказского федерального округа. – Ставрополь, 2017. – С. 51.
5. Агеев, Ф. Т. Методы технического воздействия и контроля за приверженностью терапии : метод. рек. / Ф. Т. Агеев, Т. В. Фофанова, М. Д. Смирнова. – Москва, 2013. – 55 с.
6. Агеев, Ф. Т. Низкая приверженность лечению как причина резистентной артериальной гипертензии / Ф. Т. Агеев, Т. В. Фофанова // Рефрактерная артериальная гипертензия / И. Е. Чазова, Н. М. Данилов, А. Ю. Литвин. – Москва : Атмосфера, 2014. – С. 28-32.
7. Агеев, Ф. Т. Повышение приверженности к терапии: дело «техники»? / Ф. Т. Агеев, М. Д. Смирнова, Т. В. Фофанова // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 4 (66). – С. 238–244.

8. Акимов, Б. К. Медитация. Самовнушение. Аутотренинг. Самые эффективные психотехники / Б. К. Акимов. – Москва : Амрита-Русь, 2016. – 124 с.
9. Аксенов, В. А. Нужно ли лечить артериальную гипертензию 1 степени? / В. А. Аксенов, В. В. Власов // Терапия. – 2016. – № 1. – С. 58–66.
10. Актуальность школ артериальной гипертензии / Ю.И. Коршун [и др.] // Молодой ученый. — 2018. — № 14. — С. 124-125.
11. Алгоритм диагностики и терапии психоэмоциональных расстройств у больных с артериальной гипертензией / М. Н. Дадашева [и др.] // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 6-1. – С. 9-12.
12. Александер, Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и применение / Ф. Александер. — Москва : Институт Общегуманитарных Исследований, 2006. — 336 с.
13. Александров, А. А. Аутотренинг / А. А. Александров. – СПб. : Питер, 2011. – 234 с.
14. Алексеев, А. В. Психомышечная тренировка / А. В. Алексеев. – Москва : ЦОЛИУВ, 1979. – 28 с.
15. Алексеева, Н. П. Возможности прогнозирования возникновения артериальной гипертензии на основе метода проективной классификации / Н. П. Алексеева, И. А. Горлова, Б. Б. Бондаренко // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, №. 5. – С. 472-480.
16. Алёхин, А. Н. Психологические вмешательства при артериальной гипертензии: вопросы обоснованности и эффективности / А.Н. Алёхин, Е.А. Дубинина // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 24 (2). – С. 132-144.
17. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам / Т. Н. Тимофеева [и др.] ; Министерство здравоохранения и социального развития РФ, ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины». – Москва, 2009. – 12 с.

18. Антропова, О. Н. Реактивность на психоэмоциональный стресс: клинические аспекты при артериальной гипертензии / О. Н. Антропова, И. В. Осипова // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 24 (2). – С. 145-150.
19. Артериальная гипертензия : учеб. пособие / Е. Н. Романова [и др.]. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2017. – 111 с.
20. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации / А. М. Калинина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. – Том 23, № 1. – С. 6-16.
21. Артериальная гипертензия и когнитивные расстройства // Справочник поликлинического врача. – 2015. – № 4-5. – С. 62 – 64.
22. Артериальная гипертензия с осложненным течением и её влияние на адаптационные способности и качество жизни пациентов / Ю. И. Коршун [и др.] // Молодой ученый. — 2018. — № 15. — С. 162-166.
23. Артериальная гипертензия у взрослых : клинические рекомендации / /И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Российское медицинское общество по артериальной гипертензии.- 2016.-70 с.
24. Артюхова, М. Г. Новые подходы к лечению депрессивных расстройств у больных кардиологического стационара / М. Г. Артюхова // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 11. – С. 822–824.
25. Асомов, М. И. Исследование факторов риска гипертонической болезни (ГБ) в возрастном аспекте / М. И. Асомов, Г. Г. Кадирова // Молодой ученый. — 2015. — № 21. — С. 247-249.
26. Балицкая, О. П. Методика определения оценки качества жизни больных на артериальную гипертензию / О. П. Балицкая, М. А. Артемчук, А. И. Коваль // Национальная Ассоциация Ученых. – 2016. – № 9 (25). – С. 49–51.
27. Баранов, М. Л. Когнитивная терапия тревожно-депрессивных расстройств при гипертонической болезни в стационарных условиях : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 19.00.04 Медицинская психология / Баранов Максим Леонидович ; ГБОУ

ВПО "Моск. гос. медико-стоматол. ун-т им. А. И. Евдокимова" М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – Москва, 2014. – 175 с.

28. Бастриков, О. Ю. Гипертрофия левого желудочка у лиц без артериальной гипертензии: психосоматический подход к изучению данного феномена / О. Ю. Бастриков, В. В. Белов // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 5-2 (117). – С. 107-113.

29. Бобров, А. Е. Проблема психосоматических соотношений и некоторые методологические вопросы психопатологии / А. Е. Бобров // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. — № 1. — С. 98-103.

30. Бобылев, Ю. М. Ассоциация депрессии с фибрилляцией предсердий у больных с артериальной гипертензией / Ю. М. Бобылев, А. В. Каткова // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 12. – С. 50 – 54.

31. Бовина, И. Б. Социальная психология здоровья и болезни / И. Б. Бовина. — Москва : Аспект пресс, 2008. — 263 с.

32. Борисов, Н. В. Фармакоэкономика лечения артериальной гипертензии / Н. В. Борисов, Е. С. Груздева, С. Т. Тевосян // Молодой ученый. — 2019. — № 6. — С. 43-44.

33. Брусиловский, Л. С. Использование музыки при групповом аутотренинге в комплексном восстановительном лечении психических больных / Л. С. Брусиловский // Труды Ленингр. НИИ психоневрологии. – Ленинград, 1975. – Т. 76. – С. 97 - 101.

34. Быков, Ю. В. Депрессии и резистентность (практическое руководство) / Ю. В. Быков, Р. А. Беккер, М. К. Резников. — Москва : РИОР : ИНФРА-М., 2013. — 374 с.

35. Васильева, А. В. Комбинированная терапия панических расстройств в кардиологической практике / А. В. Васильева, Т. А. Караваева, С. В. Полторак // Врач. — 2017. — № 8. — С. 18-22.

36. Вассерман, Л. И. Дискуссионные вопросы концептуализации и методологии исследования качества жизни в медицине / Л. И. Вассерман, Е.

А. Трифонова // Сибирский психологический журнал. – 2007. – Т. 26. — С. 112–119.

37. Вассерман, Л. И. Психологическая диагностика и коррекция в соматической клинике : практическое руководство / Л. И. Вассерман, Е. А. Трифонова, О. Ю. Щелкова. — СПб. : Речь, 2011. — 272 с.

38. Влияние наличия лекарственного препарата в списке дополнительного лекарственного обеспечения на приверженность к его приему амбулаторными больными с артериальной гипертонией / Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 6. – С. 21–25.

39. Влияние фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат Престанс) на механизмы тепловой адаптации у больных артериальной гипертонией / Ф. Т. Агеев [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – № 3. – С. 16–21.

40. Волель, Б. А. Соматизированная депрессия с когнитивными нарушениями у пациентки с артериальной гипертензией / Б. А. Волель, Д. В. Трошина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 60-64.

41. Вопросы терапии соматоформных расстройств и психотерапевтические подходы / А. А. Прибытков [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. — 2014. — № 4. — С. 73-80.

42. Гаевский, И. Н. Эффективность антигипертензивных средств в зависимости от воздействия модифицируемых факторов риска / И. Н. Гаевский, В.А. Семёнова, А.С. Несеймук // Молодой ученый. — 2018. — № 16. — С. 19-21.

43. Гарганеева, Н. П. Психофармакологическая поддержка в ситуации преодоления стресса у больных артериальной гипертонией с тревожными расстройствами / Н. П. Гарганеева, М. Ф. Белокрылова, Е. М. Епанчинцева // Consilium medicum. – 2016. – № 9. – С. 139-146.

44. Гаркави, Л. Х. Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления,

профилактики и лечения / Л. Х. Гаркави. – Ростов-на-Дону : изд-во Ростовского ун-та, 2006. – 256 с.

45. Гарькина, С. В. Качество жизни и приверженность к терапии пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью / С. В. Гарькина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2009. – № 3-4. – С. 40–43.

46. Гендерные особенности риска развития артериальной гипертензии у населения с депрессией в России / В.В. Гафаров [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – Том 22, № 1. – С. 61-72.

47. Гиндикин, В. Я. Справочник: соматогенные и соматоформные психические расстройства (клиника, дифференциальная диагностика, лечение) / В. Я. Гиндикин. — Москва : Триада-Х, 2000. — 256 с.

48. Гипертоническая болезнь, сочетанная с расстройством адаптации: клиника, диагностика и лечение / ред. О. С. Налётова; ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. – Донецк: «НОУЛІДЖ». – 2019. – 222 с.

49. Глазырина, Т. М. Роль стресса и постстрессовых расстройств в развитии артериальной гипертензии / Т. М. Глазырина // Молодой ученый. – 2016. – № 26. – С. 204-207.

50. Гринева, И. М. Музыкальная терапия в системе реабилитации больных с начальными неврологическими проявлениями церебральных васкулярных заболеваний / И. М. Гринева // Труды Ленинградского психоневрологического института. – Ленинград, 1981. – Т. 98. – С. 158-161.

51. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 2. – С. 59–66.

52. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиология. — 2004. — № 9. — С. 1–8.

53. Депрессия как предиктор соматических заболеваний: патофизиологические предпосылки и генетический риск / Н. Г. Незнанов [и др.] // Успехи физиологических наук. — 2017. — Т. 48, № 4. — С. 29-39.
54. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: российские рекомендации (четвертый пересмотр) / Р. Г. Оганов [и др.] // Системные гипертензии. — 2010. — Т. 3. — С. 5–26.
55. Долгошапка, О. Н. Ежегодный доклад в рамках слушаний ежегодного отчета правительства Донецкой Народной Республики в Народном Совете ДНР [Электронный ресурс] / О. Н. Долгошапка, Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики. — 2019. — Режим доступа : <http://mzdnr.ru/news/olga-dolgoshapko-vystupila-s-ezhegodnym-dokladom-v-ramkah-slushaniy-ezhegodnogo-otcheta> (дата: 22.02.2019).
56. Доронина, О. Б. Терапия пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией, обусловленной вегетативной дисфункцией / О. Б. Доронина, С. В. Цой, К. С. Доронина // Лечащий врач. — 2016. — № 7. — С. 6.
57. Достижение контроля артериальной гипертензии при применении фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина / О. Н. Крючкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2015. — Т. 20, № 12. — С. 102-106.
58. Дубинина, Е. Е. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии / Е. Е. Дубинина, Г. Э. Мазо, Л. В. Щедрина // Психическое здоровье. — 2017. — № 7. — С. 26–27.
59. Дубинина, Е. Е. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть 1 / Е. Е. Дубинина, Л. В. Щедрина, Г. Э. Мазо // Успехи физиологических наук. — 2018. — Т. 49, № 1. — С. 28–49.
60. Дума, С. Н. Ранние когнитивные нарушения у молодых пациентов с артериальной гипертензией / С. Дума, Л. Щербакова // Врач. — 2016. — № 1. — С. 8 – 12.
61. Дыбов, М. Д. Биоакустическая коррекция функциональных нарушений ЦНС у больных кардиологического профиля / М. Д. Дыбов, А. М.

Щегольков, В. П. Ярошенко // Высокие технологии восстановительной медицины: профессиональное долголетие и качество жизни. – Москва, 2006. – С. 265-266.

62. Дюжева, Е. В. Особенности формирования артериальной гипертензии в условиях пенитенциарного стресса / Е. В. Дюжева, С. Б. Пономарев // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 25-31.

63. Евдокимов, Е. И. Использование нетрадиционных методов в процессе реабилитации больных с гипертонической болезнью / Е. И. Евдокимов, Л. М. Сало // Физическое воспитание студентов. – 2009. – № 1. – С. 19-21.

64. Еричев, А. Н. Современные стрессовые ситуации и возникновение чувства тревоги. Как научиться бороться : практическое руководство / А. Н. Еричев, А. М. Моргунов а. — СПб. : Изд. дом. СПб МАПО, 2009. — 30 с.

65. Жесткость сосудистой стенки и когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией / Зуева И.Б. [и др.] // CardioСоматика. – 2017. – Т. 8, № 1. – С. 32-33.

66. Захарова, Н. Н. Функциональные изменения центральной нервной системы при восприятии музыки / Н. Н. Захарова, В. М. Авдеев // Журнал высшей нервной деятельности. – 1982. – Т. XXXII, вып. 5. – С. 915-929.

67. Иванов, С. В. Психосоматические расстройства / С. В. Иванов, А. Б. Смулевич // Психиатрия : научно-практический справочник / под ред. А. С. Тиганова. — Москва : Медицинское информационное агентство, 2016. — С. 397 – 426.

68. Изард, К. Э. Психология эмоций / К. Э. Изард ; пер. с англ. — СПб. : Питер, 2000. — 464 с.

69. Изменения офисного артериального давления и приверженность к лечению у пациентов с артериальной гипертензией в исследовании тримаран (эффективность генерических препаратов Комбисартан и Комбисарт (фиксированная комбинация валсартана и амлодипина)) / Ю. Н. Сиренко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 6 (62). – С. 64-69.

70. Изучение факторов, формирующих отношение пациента к лечению, предшествовавшему госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (данные анкетирования в рамках регистра ЛИС) / Ю. В. Лукина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 5. – С. 472–481.
71. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью / А. О. Недошивин [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1, № 4. — С. 19-23.
72. Кавешников, В. С. Факторы, ассоциированные с вероятностью выявления артериальной гипертензии в общей популяции трудоспособного возраста / В. С. Кавешников, В. Н. Серебрякова, И. А. Трубачева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 6-14.
73. Казаринова, А. С. Музыка в системе психопрофилактики / А. С. Казаринова // Труды Ленинградского НИИ психоневрологии. – Ленинград, 1976. – Т. 78. – С. 89.
74. Как повысить приверженность больных артериальной гипертензией к лечению? / Л. Б. Лазебник [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 240–245.
75. Каннер А.М. Депрессия при неврологических заболеваниях.—М.: Литтерра.—2007.—С.159.
76. Караваева, Т. А. Принципы и алгоритмы психотерапии тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств) / Т. А. Караваева, А. В. Васильева, С. В. Полторак // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2016. — № 4. – С. 42-51.
77. Карев, В. Активация адаптационной системы в лечении гипертонической болезни / В. Карев, О. Карева, А. Мелерзанов // Врач. – 2019. – № 3. – С. 3 – 11.

78. Качество жизни с учетом приверженности к лечению больных с артериальной гипертензией / Г. Г. Кадилова [и др.] // Молодой ученый. — 2018. — № 28. — С. 15-18.
79. Кельмансон, И. А. Заболевания и симптомы тревоги и депрессии у лиц с эссенциальной артериальной гипертензией / И. А. Кельмансон // Российский кардиологический журнал. — 2019. — Т. 24. — № S2. — С. 5.
80. Кечхауашвили, Г. И. Музыка и фиксированная установка / Г. И. Кечхауашвили // Бессознательное: природа, функция, методы исследования // — Тбилиси : Мецниереба, 1978. — С. 571.
81. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования / Е. И. Чазов [и др.] // Кардиология. — 2007. — № 3. — С. 28-37.
82. Кобалава, Ж. Д. Повышение приверженности и мотивации к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с помощью образовательных программ и рационального применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Результаты исследования ПРИЗМА / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, Х. В. Исикова // Кардиология. — 2010. — № 11. — С. 17–26.
83. Коваленко, О. М. Зміни тромбоцитарної активності у хворих на ХОЗЛ із супутньою артеріальною гіпертензією при застосуванні L-аргініну / О. М. Коваленко // Медичні перспективи. — 2018. — Т. 23, № 2-1. — С. 9-14.
84. Когнитивные расстройства при первичной артериальной гипертензии / Л. Н. Гончарова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2018. — № 3 (47). — С. 49-58.
85. Комбинированная терапия ингибиторами АПФ и диуретиками в лечении артериальной гипертензии: приверженность лечению в амбулаторных условиях / Ф. Т. Агеев [и др.] // Фарматека. — 2008. — № 15 (169). — С. 86–91.

86. Копылов, Ф. Ю. Диагностика и лечение депрессивных расстройств в кардиологической практике / Ф. Ю. Копылов // Клиницист. — 2013. — № 2. — С. 81–87.
87. Копытов, М. А. Самогипноз и активное самовнушение / М. А. Копытов, С. В. Гудков. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2013. – 189 с.
88. Королёва, Е. Г. Психосоматика : учебное пособие / Е. Г. Королёва. — Минск : ИВЦ Минфина, 2007. — 216 с.
89. Корчажкина, Н. Б. Влияние виброакустических воздействий на психоэмоциональный статус у больных гипертонической болезнью / Н. Б. Корчажкина, А. А. Свиженко // Восстановительная медицина и реабилитация : сборник тезисов докладов VI Международного конгресса (Москва, 28-29 сентября 2009 г.). – Москва : Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, 2009. – С. 179.
90. Котельникова, А. В. Психодиагностические аспекты приверженности к лечению в процессе медицинской реабилитации / А. В. Котельникова, А. А. Кукшина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93, № 3. – С. 4–9.
91. Котовская, Ю. В. Новые возможности улучшения контроля систолического артериального давления у пациентов пожилого возраста: в фокусе фиксированная комбинация индапамида-ретард и амлодипина / Ю. В. Котовская, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 24 (1). – С. 120-126.
92. Коцюбинский, А. П. Холистический подход к диагностике психических расстройств / А. П. Коцюбинский // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2015. — № 4. — С. 22 – 32.
93. Краснов, В. Н. Проблемы современной диагностики депрессии / В. Н. Краснов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (Спецвыпуски). – 2012. – Т. 112, № 11. – С. 3-10.

94. Краснов, В. Н. Психосоматические аспекты расстройства аффективного спектра: клинические и организационные проблемы / В. Н. Краснов // Психические расстройства в общей медицине. — 2012. — № 2. — С. 12—15.
95. Краснов, В. Н. Расстройства аффективного спектра / В. Н. Краснов. — Москва : Практическая медицина, 2011. — 432 с.
96. Кудрявцева, С. А. Влияние музыкотерапии на психологический статус и качество жизни больных гипертонической болезнью в составе комплексного восстановительного лечения в амбулаторных условиях / С. А. Кудрявцева // Материалы всероссийского научного форума по восстановительной медицине, лечебной физкультуре, курортологии, спортивной медицине и физиотерапии «РеаСпоМед 2008». — Москва, 2008. — С. 148-149.
97. Кузнецов, С. И. Изменение суточной вариабельности АД у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессией при лечении Вальдоксаном / С. И. Кузнецов, О. Кащенко, Е. Курбатова // Врач. — 2014. — № 3. — С. 54 — 57.
98. Курпатов, В. И. Лонгитудинальное исследование формирования психогенно обусловленных расстройств и саногенетических механизмов / В. И. Курпатов, С. А. Осипова // Вестник психотерапии. — 2018. — № 65. — С. 7-31.
99. Кушхова, Р. Р. Резистентная артериальная гипертензия: осведомленность врачей и эффективность комбинированной терапии / Р. Р. Кушхова, А. Г. Автандилов, А. А. Пухаева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2016. — Т. 12, № 2. — С. 176—179.
100. Куз, Э. Сознательное самовнушение как путь к господству над собой / Э. Куз. — Москва : Амрита-Русь, 2017. — 128 с.
101. Левин, О. С. Депрессия и деменция у пожилых пациентов / О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2012. — № 4. — С. 39—44.
102. Лешкевич, И. А. Структура смертности от заболеваний, вызванных атеросклерозом и артериальной гипертензией / И. А. Лешкевич // Медицина:

вызовы сегодняшнего дня : материалы IV Международной научной конференции. – Москва, 2017. – С. 46-48.

103. Линдеман, Х. Аутогенная тренировка / Х. Линдеман – Минск : Поппури, 2000. – 192 с.

104. Лисняк, М. В. Совершенствование ведения пациентов с артериальной гипертонией и тревожностью : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.04 Внутренние болезни / Лисняк Марина Викторовна ; ГБОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия". — Омск, 2015. — 111 с. : ил., табл.

105. Лобзин, В. С. Аутогенная тренировка / В. С. Лобзин, М. М. Решетников. – Ленинград : Медицина, 1986. – 280 с.

106. Мазо, Г. Э. Депрессии у женщин в период менопаузального перехода / Г. Э. Мазо, М. А. Ганзенко // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2016. — Т. 18, № 6. — С. 30–36.

107. Мазо, Г. Э. Терапевтически резистентные депрессии / Г. Э. Мазо, Н. Г. Незнанов. — СПб. : ООО «Береста», 2012. — 448 с.

108. Майчук, Е. Ю. Роль психоэмоциональных нарушений в формировании клинической картины гипертонической болезни / Е. Ю. Майчук, И. А. Макарова, И. В. Морозова // Психическое здоровье. – 2015. – 12. – С. 76 – 82.

109. Маммаев, С. Н. Половые особенности регуляции артериального давления и лечения артериальной гипертензии / С. Н. Маммаев, Х. И. Ибрагимова, Д. А. Омарова // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 24 (3). – С. 303-308.

110. Мартынов, А. А. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность / А. А. Мартынов, Е. В. Спиридонова, М. М. Бутарева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 1. – С. 21–27.

111. Маски субклинической депрессии у больных артериальной гипертензией в практике врачей общесоматического профиля / И. А. Сухенко

[и др.] // Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации : сборник научных статей по материалам научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого ; под редакцией В. Р. Вебера, Р. А. Сулиманова. – Новгород, 2018. – С. 123-127.

112. Матвиевская, Е. Н. Особенности гемодинамических нарушений, психоэмоциональных расстройств и качество жизни у больных артериальной гипертонией с гиперурикемией : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.05 Кардиология / Матвиевская Екатерина Николаевна ; ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет". — Тверь, 2017. — 126 с. : ил., табл.

113. Медведева, С. О. Выраженность тревожно-депрессивных расстройств и их соотношение с церебральными и гемодинамическими нарушениями у больных артериальной гипертонией в практике врача общего профиля / С. О. Медведева, С. В. Колбасников // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 12. – С. 109 – 111.

114. Менделевич, В. Д. Неврология и психосоматическая медицина / В. Д. Менделевич, С. Л. Соловьёва. — Москва : Городец, 2016. — 596 с.

115. Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения / Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (4). – С. 36–41.

116. Мирошниченко, Ю. В. Обоснование и разработка модели рационального лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан в рамках военного и гражданского здравоохранения / Ю. В. Мирошниченко, М. П. Щерба, Р. А. Голубенко // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2018. – Т.6, № 1. – С. 60.

117. Набиуллина, Р. Р. Результаты психотерапии больных артериальной гипертензией с различной генетической детерминированностью / Р. Р.

Набиуллина // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2006. – № 2. – С. 15-17.

118. Нажалкина, Н. М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности терапии бисопрололом и небивололом у пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией и гипертонической болезнью / Н. М. Нажалкина, В. Г. Трегубов, В. М. Покровский // Российский медицинский журнал: Научно-практический журнал. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 185 – 191.

119. Налётов, С. В. Комплаентность больных гипертонической болезнью в блокаде Донбассе. Решение проблемы в тандеме врача и провизора / С. В. Налётов, М. М. Алесинский, Е. Н. Налётова. – Донецк : НОУЛИДЖ, 2017. – 55 с.

120. Наличие домашнего тонометра как фактор, повышающий приверженность терапии больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях / М. Д. Смирнова [и др.] // Системные гипертензии. – 2012. – № 4. – С. 44–49.

121. Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства / С. М. Бабин [и др.]. – СПб. : изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2015. — 42 с.

122. Незнанов, Н. Г. К проблеме взаимоотношений патогенетически несвязанных психических и соматических заболеваний / Н. Г. Незнанов // Психиатрические аспекты общемедицинской практики : сборник тезисов научной конференции с международным участием. — СПб., 2005. — С. 178–179.

123. Нейрогуморальные и психоэмоциональные аспекты гипертонической болезни / С. С. Бунова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 341-346.

124. Неспецифический метод лечения соматоформных, вегетативных и гипоталамических расстройств / А. Г. Нарышкин [и др.] // Обозрение

психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2015. — № 3. — С. 56-62.

125. Обучение и самообразование пациента – важный шаг на пути повышения приверженности пациента лечению / И. Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – № 3. – С. 7–10.

126. Орел, В. Е. Феномен выгорания в зарубежной психологии: эмпирические исследования / В. Е. Орел // Журнал практической психологии и психоанализа. – 2001. – № 3. – С. 5–8.

127. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии : руководство для практикующих врачей / Ю. Б. Белоусова [и др.]. – М. : Бионика, 2002. – 368 с.

128. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Лях Ю. Е. [и др.]. – Донецк : Папакица Е. К., 2006. – 214 с.

129. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией / В. А. Парфенов [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 9. – С. 15-26.

130. Особенности распространенности психогенных факторов риска среди больных артериальной гипертензией различных степеней по критериям доказательной медицины / Б. Б. Фишман [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 184-189.

131. Остроумова, О. Д. Вариабельность артериального давления при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца: прогностическая значимость и возможности коррекции в реальной клинической практике / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, Т. Ф. Гусева // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 24 (2). – С. 246-256.

132. Отечественный опросник приверженности к терапии: апробация и применение в амбулаторной практике / Т. В. Фофанова [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – № 2. – С. 13–16.

133. Оценка приверженности антигипертензивной терапии у пациентов с мозговым инсультом и постинсультной депрессией на фоне антидепрессивной терапии / Б. Б. Фишман [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 6. – С. 828–831.
134. Оценка приверженности пациента к длительному лечению с точки зрения его сознательного и неосознанного поведения / Е. А. Наумова [и др.] // Инновации в науке. – 2012. – № 15. – С. 177–189.
135. Оценка специфической фармакологической активности препарата "Унифузол" на модели эндотелиальной дисфункции, индуцированной введением N-нитро-L-аргинин метилового эфира / А. Г. Васильев [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 11. – С. 11-14.
136. Оценка эффективности лечения и приверженности к терапии комбинированного препарата Энзикс и свободной комбинации эналаприла и индапамида в амбулаторных условиях / Т. В. Фофанова [и др.] // Сердце. – 2008. – Т. 7, № 5 (43). – С. 298–302.
137. Парфенов, В. А. Постинсультная депрессия, распространенность, патогенез, диагностика и лечение / В. А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 4. – С. 84–88.
138. Паскарь, Н. А. Экспертная оценка качества оказания амбулаторной медицинской помощи больным артериальной гипертензией в крупном городе / Н. А. Паскарь, А. О. Недошивин // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 103-112.
139. Персонализированный подход к лечебно-реабилитационным мероприятиям у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (на модели артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности) / Е. С. Терновая [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2017. — № 7 (147). — С. 152-161.

140. Петрова, Е. В. Патогенетические связи эректильной дисфункции и тревожно-депрессивных расстройств при артериальной гипертензии / Е. Петрова, А. Шутов, В. Струков // Врач. — 2018. — № 7. — С. 72-78.
141. Плотникова, Н. А. Выявление артериальной гипертензии у женщин репродуктивного возраста в условиях длительного психологического стресса : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.05 Кардиология / Плотникова Наталья Андреевна ; ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" МЗ РФ. — Москва, 2019. — 25 с. : ил.
142. Погосова, Г. В. Улучшение приверженности к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – ключевое снижение сердечно-сосудистой смертности / Г. В. Погосова // Кардиология. – 2007. – № 3. – С. 79–84.
143. Подходы к анализу депрессии у больных артериальной гипертензией, находящихся на хроническом гемодиализе / Е. Н. Иевлев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № S3. – С. 139-140.
144. Попов, М. Ю. Коморбидная соматическая патология как предпосылка терапевтической резистентности при депрессии. Сообщение 1: Механизмы формирования резистентности / М. Ю. Попов // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2016. – № 4. – С. 66-72.
145. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: эпидемиология, диагностика, клиническая типология / В. И. Скворцова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 10, № 9. – С. 4–7.
146. Прибытков, А. А. Структура личности и механизмы психологической защиты при соматоформных расстройствах / А. А. Прибытков, И. О. Юркова, Ю. Б. Баженова // Социальная и клиническая психиатрия. — 2016. — № 2. — С. 31 – 35.

147. Приверженность антигипертензивной терапии (комплаинс) у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / И. В. Нефедов [и др.] // Лекарственный вестник. – 2012. – Т. 6, № 6 (46). – С. 24–30.
148. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации / Н. Ф. Пучиньян [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 5. – С. 567–573.
149. Применение методов технического воздействия на приверженность терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения / Ф. Т. Агеев [и др.] // Сердце. – 2012. – Т. 11, №2 (64). – С. 67–71.
150. Психокardiология / А. Б. Смулевич [и др.]. — Москва, 2005. — 784 с.
151. Психосоматические аспекты низкой приверженности больных артериальной гипертонией медикаментозной терапии / Т. В. Фофанова [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – № 3. – С. 11–16.
152. Психосоматические расстройства в клинической практике / под ред. А. Б. Смулевича. — Москва : МЕДпрессинформ, 2016. — 776 с.
153. Психотерапевтическая энциклопедия / под ред. Б. Д. Карвасарского. – 3-е изд. – СПб. : Питер, 2006. – 944 с.
154. Психотерапия : учебник / под ред. Б. Д. Карвасарского. – 4-е изд. – СПб. : Питер, 2012. – 672 с.
155. Разумов, А. Н. Методы музыкальной терапии : пособие для врачей / А. Н. Разумов, С. В. Шушарджан. – Москва : РНЦВМ и К МЗ РФ, 2002. – 29 с.
156. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / С. А. Бойцов [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – № 12. – С. 52–59.

157. Рассказова, Е. И. Понятие саморегуляции в психологии здоровья: новый подход или область применения? / Е. И. Рассказова // Теоретическая и экспериментальная психология. — 2014. — Т. 7. — С. 43–56.
158. Рассказова, Е. И. Психологические методы изменения поведения, связанного со здоровьем: возможности и ограничения / Е. И. Рассказова, Н. В. Кошелева // Консультативная психология и психотерапия. — 2014. — Т. 3. — С. 184–205.
159. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов / С. Ю. Марцевич [и др.] // Клиницист. — 2012. — Т. 3, № 4. — С. 4–9.
160. Результаты длительной комбинированной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами / А. П. Баранов [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2017. — Т. 23, № 2, С. 72 – 78.
161. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III / М. В. Леонова [и др.] // Системные гипертензии. — 2010. — № 1. — С. 8–15.
162. Роль депрессии в прогрессировании артериальной гипертензии и развитии субклинического атеросклероза / М. М. Ливенцева [и др.] // Тезисы XII Всероссийского конгресса "Артериальная гипертензия 2016: итоги и перспективы". — Москва, 2016. — С. 53.
163. Романенко, Т. С. Анализ «затраты-эффективность» лечения артериальной гипертензии в специализированном кардиологическом учреждении / Т. С. Романенко, А. В. Концевая, С. Б. Фитилев // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. — Москва, 2015. — С. 536–537.
164. Руководство по психиатрии : в 2-х т. / под ред. А. С. Тиганова. — Москва : Медицина, 1999. — Т. 1. — 712 с.

165. Садреева, С. Х. Психоэмоциональный статус больного АГ с позиций пациентоориентированности / С. Садреева, Д. Зинатуллина // Врач . — 2018. — № 2. — С. 83-86.
166. Самсонова, Г. О. Звукотерапия. Музыкальные оздоровительные технологии / Г. О. Самсонова. — Тула – Москва : Дизайн-Коллегия, 2009. — 248 с.
167. Самсонова, Г. О. Музыкотерапия в комплексе оздоровительных технологий / Г. О. Самсонова // Специальные разделы восстановительной медицины. Теория и практика восстановительной медицины / под ред. А. А. Хадарцева. — Тула – Москва : ООО РИФ «ИНФРА», 2006. — Том V. — С. 14-60.
168. Самсонова, Г. О. Эффективность методов музыкальной терапии в программах восстановительной коррекции практически здоровых студентов с выявленными психофизиологическими отклонениями : дис. на соиск. ученой степени доктора психологических наук / Г. О. Самсонова. — Москва, 2011. — 300 с.
169. Сафонов, Д. А. Артериальная гипертензия: долговременный стресс, патогенез и медикаментозная терапия // Молодой ученый. — 2018. — № 10. — С. 43-46.
170. Свободная или фиксированная комбинации эналаприла и гидрохлоротиазида в реальной амбулаторной практике: что лучше для больного артериальной гипертонией? Сравнение эффективности и приверженности к лечению / Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. — 2008. — Т. 48, № 5. — С. 10–15.
171. Селиванова, Г. Б. Коморбидный пациент в клинике внутренних болезней: сердечно-сосудистые заболевания и тревога / Г. Б. Селиванова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2017. — № 5. — С. 76 – 80.
172. Серов, В.А. Влияние социально-экономических факторов на приверженность к лечению больных гипертонической болезнью / В. А.

- Серов, В. И. Горбунов // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85, № 3. – С. 65–68.
173. Сидоров, П. И. Психосоматическая медицина : руководство для врачей / П. И. Сидоров, А. Г. Соловьёв, И. А. Новикова ; под ред. П. И. Сидорова. — Москва : МЕДпрессинформ, 2006. — 568 с.
174. Синкевич, В. А. Новые возможности музыкальной терапии / В. А. Синкевич, Е. О. Калашникова // Оптимизация функций сердца и мозга : симпозиум с международным участием. – Тамбов, 2000. – С. 62-63.
175. Синькова, Г. М. Эпидемиология артериальной гипертензии / Г. М. Синькова // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – № 8. – С. 5–10.
176. Сиренко, Ю. Н. Методы измерения артериального давления врачами и пациентами / Ю. Н. Сиренко, О. Л. Рековец // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 2 (58). – С. 93-98.
177. Скибицкий, А. В. Эффективность комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.05 Кардиология : / Скибицкий Александр Витальевич ; ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. – Краснодар, 2017. – 162 с.
178. Скибицкий, В. В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели жесткости сосудистой стенки у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами / В. В. Скибицкий, А. В. Скибицкая, А. В. Фендрикова // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4 (132). – С. 76 – 82.
179. Скибицкий, В. В. Оптимизация лечения неконтролируемой артериальной гипертензии у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами / В. В. Скибицкий, А. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 12. – С. 25 – 30.

180. Скибицкий, В. В. Эффективность трехкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами / В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова, А. В. Скибицкий // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 8. – С. 22 – 28.
181. Смулевич, А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. — Москва : Медицинское информационное агентство, 2003. — 432 с.
182. Современное состояние и перспективы исследований депрессии (вопросы клиники и классификации) / Н. Н. Иванец [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 10. – С. 76-81.
183. Современные проблемы обеспечения приверженности пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией к фармакотерапии / Э. В. Фесенко [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 16, № 22-1. – С. 95–99.
184. Сравнительная антигипертензивная эффективность фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском / О. Ю. Кореннова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 253-259.
185. Сумин, А. Н. Результаты реабилитации больных артериальной гипертензией: типы адаптации, вегетативный статус и внутрисердечная гемодинамика / А. Н. Сумин, О. В. Шушунова, О. Г. Архипов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93, № 3. – С. 10 – 17.
186. Суточное мониторирование АД при антигипертензивной терапии у больных с различным психоэмоциональным фоном / В. Р. Вебер [и др.] ; М-

во образования и науки РФ, ФГБОУ ВО "Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого". – Великий Новгород, 2016. – 146 с.

187. Тарасенко, Е. В. Приверженность к длительному лечению пациентов и факторы на нее влияющие / Е. В. Тарасенко, Е. А. Наумова, Ю. Г. Шварц // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 9. – С. 57–58.

188. Тривожно-депресивні розлади і контроль артеріальної гіпертензії: можливості фітотерапії / Т. М. Соломенчук [та ін.] // Кардіоневрологія. – 2014. – №7–8 (183–184). – С. 90 – 96.

189. Факторы риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией / О. С. Павлова [и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 32-38.

190. Фармакология : учебное пособие / ред. С. В. Налётов, И. И. Абрамец ; Донецкий мед. ун-т. – Донецк : Вебер, 2015. – 298 с.

191. Фармакотерапия. Доклинические и клинические исследования / С. В. Налетов [и др.] – Донецк : Цифровая типография ФЛП Артамонов Д.А., 2018. – 219 с.

192. Фармакоэкономический анализ как способ оценки терапии больных с артериальной гипертензией в стационарных условиях / О. В. Белоусова [и др.] // Молодой ученый. — 2017. — №8. — С. 121-124.

193. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III) / М. В. Леонова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 88, № 2. – С. 9–16.

194. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика антигипертензивных препаратов. Антагонисты кальция / В. И. Петров [и др.] // Экономический вестник фармации. – 2003. – № 6. – С. 49-56.

195. Фелодипин в амбулаторной практике: что может влиять на эффективность лечения и приверженность к терапии больных артериальной гипертензией / Т. В. Фофанова [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 5 (344). – С. 392–396.

196. Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертонией: внимание на скрытую неэффективность антигипертензивной терапии. Часть 2. Основные маркеры / М. И. Смирнова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 736-745.
197. Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертонией: внимание на скрытую неэффективность антигипертензивной терапии. Часть 1. Частота фенотипов / М. И. Смирнова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 578-589.
198. Фофанова, Т. В. Методы оценки, контроля и повышения приверженности терапии : метод. рек. / Т. В. Фофанова, Ф. Т. Агеев, М. Д. Смирнова. – Москва, 2013. – 65 с.
199. Фофанова, Т. В. Приверженность лечению в медицинской практике и возможные методы ее повышения / Т. В. Фофанова // Кардиологический вестник. – 2011. – Том VI (XVIII), № 2. – С. 46–53.
200. Фофанова, Т. В. Приверженность терапии в реальной амбулаторной практике / Т. В. Фофанова, М. Д. Смирнова, Ф. Т. Агеев // Интеграция знаний в кардиологии : Российский национальный конгресс кардиологов, 3–5 октября 2012 г. – Москва, 2012. – С. 444.
201. Фудин, Н. А. Музыка как средство улучшения функционального состояния студентов перед экзаменом / Н. А. Фудин, О. П. Тараканов, С. Я. Классин // Физиология человека. – 1996. – Т. 22, № 12. – С. 1-9.
202. Ханна, Т. Искусство не стареть / Т. Ханна. – СПб. : Питер, 2013. – 224 с.
203. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. – 12-е изд., испр., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-МЕДиа, 2017. – 760 с.
204. Хохлов, А. Л. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии / А. Л. Хохлов, Л. А. Лисенкова, А. А. Раков // Качественная клиническая практика. – 2003. – № 4. – С. 59–66.

205. Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние вопроса / С. С. Боев [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 6 (62). – С. 51-54.
206. Цыганков, Б. Д. Особенности психоэмоциональных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией / Б. Д. Цыганков, И. А. Макарова, И. А. Морозова // Психическое здоровье. – 2015. – Т. 13, № 11 (114). – С. 10-18.
207. Цырульникова, А. Н. Психосоматические особенности у пациентов хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / А. Н. Цырульникова, А. П. Мистюкевич, Е. Г. Малаева // Сборник тезисов V юбилейного евразийского конгресса кардиологов Евразийская ассоциация кардиологов. – Москва, 2017. – С. 37-38.
208. Цырульникова, А. Н. Тревожность и депрессия при хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией / А. Н. Цырульникова // Кардиология 2017: лечить не болезнь, а больного : сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции, 57 ежегодной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса. – Москва, 2017. – С. 33.
209. Чазова, И. Е. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 5. – С. 7 – 10.
210. Чирин, А. С. Артериальная гипертензия как социально-значимая проблема современной России / А. С. Чирин // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 85.
211. Чукаева, И. И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для ее улучшения (на примере артериальной гипертонии) / И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 21–26.
212. Чумакова, Е. А. Оценка эффективности применения терапии афобазолом в комплексном лечении больных артериальной гипертензией / Е.

- А. Чумакова, Н. И. Гапонова, Т. Н. Березина // Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 2(106). — С. 89 – 95.
213. Шарипова, С. А. Вопросы психогигиены в профилактике артериальной гипертензии / С. А. Шарипова, Ш. М. Тиллаева // Молодой ученый. — 2016. — № 12. — С. 539-541.
214. Шмигель, Н. Е. Релаксация: теория и практика : учебное пособие / Н. Е. Шмигель. – Симферополь, 2014. – 172 с.
215. Шушарджан, Р. С. Рецептивная музыкотерапия в программе комплексного лечения больных гипертонической болезнью : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук : 14.03.11 / Шушарджан Рубен Сергеевич ; Федеральное государственное учреждение Федеральный медицинский биофизический центр. – Москва, 2013. – 75 с.
216. Шушарджан, С. В. Здоровье по нотам / С. В. Шушарджан. – Москва : Перспектива, 1994. – 190 с.
217. Шушарджан, С. В. Музыкотерапия и резервы человеческого организма / С. В. Шушарджан. – Москва : Антидор, 1998. – 363 с.
218. Шушарджан, С. В. Психофизиологические и биофизические основы адаптогенно-восстановительных эффектов музыкально-вокалотерапии : диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук / С. В. Шушарджан. – Москва : Мед. академия им. Сеченова, 1999. – 289 с.
219. Шушарджан, С. В. Руководство по музыкотерапии / С. В. Шушарджан. – Москва : Медицина, 2005. – 478 с.
220. Шушарджан, С. В. Физиологические особенности воздействия вокалотерапии на организм человека : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / С. В. Шушарджан. – Москва : РУДН, 1994. – 146 с.
221. Шушунова, О. В. Типы адаптации и динамика структурно-функциональных показателей сердца при реабилитации больных артериальной гипертензией : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.05 Кардиология / Шушунова Ольга

- Вениаминовна ; ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". – Кемерово, 2017. – 129 с. : ил.
222. Эверли, Дж. Стресс: природа и лечение / Дж. Эверли, Р. Розенфельд. – Москва : Медицина, 1985. – 224 с.
223. Элькин, В. М. Целительная магия музыки / В. М. Элькин. – СПб., 2000. – 224 с.
224. Эмоциональный статус пациентов с контролируемой гипертонической болезнью / И. А. Макарова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 1, вып. 2. Депрессия. – С. 82 – 87.
225. Эффективность дистанционного мониторингирования артериального давления у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, влияние тревоги и депрессии / М. В. Ионов [и др.] // Трансляционная медицина. – 2015. – № S2. – С. 47.
226. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний : рекомендации ВНОК, 2011 / С. Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Прил. № 5. – 72 с.
227. Эффективность комбинированной с анксиолитиком антигипертензивной фармакотерапии у больных с артериальной гипертензией и тревожными расстройствами / Д. В. Ковалев [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2017. — № 4 (144). — С. 99 – 104.
228. Якусевич, В. В. Оценка качества препаратов дженериков в кардиологии: реалии и возможности / В. В. Якусевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – № 1. – С. 13-18.
229. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. S. Lim [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9859. – P. 2224–2260.
230. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality / S. H. Simpson [et al.] // BMJ. – 2006. – Vol. 333, № 7557. – P. 15.

231. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients / G. Mazzaglia [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 16. – P. 1598–1605.
232. Adherence to antihypertensive therapy prior to the first presentation of stroke in hypertensive adults: population-based study / K. Herttua [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 38 – 2933–2939.
233. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences / R. Chowdhury [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 38. – P. 2940–2948.
234. Adherence to secondary stroke prevention strategies – results from the German Stroke Data Bank / G. F. Hamann [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2003. – Vol. 15, № 4. – 282–288.
235. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360, № 9349. – P. 1903–1913.
236. Alhajji, L. Personalized medicine and mood disorders / L. Alhajji, C. Nemeroff // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 38, № 3. – P. 395 – 403.
237. Allgulander, C. Morbid anxiety as a risk factor in patients with somatic diseases: a review of recent findings / C. Allgulander. — *Mind Brain J. Psychiatry*. — 2010. – Vol. 1. – P. 11-19.
238. Anxiety disorders after stroke: results from the Perth Community Stroke Study. / P. W. Burvill [et al.] // *Br. J. Psychiatry*. – 1995. – Vol. 166, № 3. – P. 328–332.
239. Application of receptive music therapy in internal medicine and cardiology / C. Marconato [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2001. – Vol. 77. – P. 1426-1439.
240. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction / T. P. Guck [et al.] // *Am. Fam. Physician* – 2001. – Vol. 64, № 4. – P. 641–648.

241. Association between adherence, treatment satisfaction and illness perception in hypertensive patients / S. Saarti [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 341–345.
242. Astin, F. Increased age and understanding about treatment linked to better antihypertensive adherence / F. Astin // Evid Based Nurs. – 2016. – Vol. 19, № 1. – P. 30.
243. Baumeister, H. Psychiatric and somatic comorbidities are negatively associated with quality of life in physically ill patients / H. Baumeister, K. Balke, M. Härter // Journal of Clinical Epidemiology. – 2005. – Vol. 58, № 11. – P. 1090–1100.
244. Benson, J. Patients' views about taking antihypertensive drugs: questionnaire study / J. Benson, N. Britten // BMJ. – 2003. – Vol. 326, № 7402. – P. 1314–1315.
245. Bernardi, L. Cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory changes induced by different types of music in musicians and non-musicians: the importance of silence / L. Bernardi, C. Porta, P. Sleight // Heart. – 2006. – Vol. 92, № 4. – P. 445 – 452.
246. Blood pressure measurement assistance and antihypertensive drug compliance in older patients / E. N. Nalotova [et al.] // Biological Markers and Guided Therapy. – 2016. – Vol. 3, № 2. – P. 199–209.
247. Brown, E. S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? / E. S. Brown, F. P. Varghese, B. S. McEwen // Biol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 55. — P. 1–9.
248. Bschor, T. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy / T. Bschor, M. Bauer, M. Adli // Dtsch. Arztebl. Int. — 2014. — Vol. 111. — P. 766–775.
249. Bussotti, M. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension: impact and management challenges / M. Bussotti, M. Sommaruga // Vasc. Health Risk Manag. – 2018. – Vol. 14. – P. 349–360.
250. Cardiovascular and respiratory responses during musical mood induction / J.

- A. Etzel [et al.] // International Journal of Psychophysiology. – 2006. – Vol. 61, № 1. – P. 57-69.
251. Carter, B. L. Primary care physician-pharmacist collaborative care model: strategies for implementation / B. L. Carter // Pharmacotherapy. – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 363–373.
252. Challenging the myth of an «epidemic» of common mental disorders: trends in the global prevalence of anxiety and depression between 1990 and 2010 / A. J. Baxter [et al.] // Depress Anxiety. — 2014. — Vol. 31. — P. 506-516.
253. Claxton, A. J. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance / A. J. Claxton, J. Cramer, C. Pierce // Clin. Ther. – 2001. – Vol. 23, № 8. – P. 1296–1310.
254. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study / P. S. Sachdev [et al.] // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2006. – Vol. 21, № 5-6. – P. 275–283.
255. Compliance in hypertension: facts and concepts / T. F. Lüscher [et al.] // J. Hypertens. Suppl. – 1985. – Vol. 3, № 1. – P. s3–s9.
256. Compliance with aspirin or placebo in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study / B. Waeber [et al.] // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17, № 7. – P. 1041–1045.
257. Comprehensive medication reviews: pharmacist's impact on drug therapy problems in geriatric patients / K. M. Steele [et al.] // Consult. Pharm. – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 598–605.
258. De Geest, S. Adherence to long-term therapies: evidence for action / S. De Geest, E. Sabaté // Eur. J. Cardiovasc. Nurs. – 2003. – Vol. 2, № 4 – P. 323.
259. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors / G. D. Schiff [et al.] // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 114, № 8. – P. 625–630.
260. Depression after stroke: a prospective epidemiological study / E. M. Whyte [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2004. – Vol. 52, № 5. – P. 774–778.
261. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study / B. W. Penninx [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 2001. – Vol.

- 58, № 3. – P. 221–227.
262. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. – 5th ed. – Arlington, VA : American Psychiatric Association, 2013. — 947 p.
263. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease / C. I. Coleman [et al.] // J. Manag. Care Pharm. – 2012. – Vol. 18, № 7. – P. 527–539.
264. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf [et al.] // Lancet. – Vol. 364, № 9438. – P. 937.
265. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison / P. M. Rothwell [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370, № 9596. – P. 1432–1442.
266. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials / F. Turnbull [et al.] // BMJ. – 2008. – Vol. 336, № 7653. – P. 1121–1123.
267. Emotion regulation across psychotherapy models / M. Greenberg [et al.]. – New Jersey : Rutgers University; Graduate School of Applied and Professional Psychology, 2016. — 166 p.
268. Emotion regulation and the anxiety disorders: An integrative review / J. M. Cisler [et al.] // J. Psychopathol. Behav. Assess. – 2010. – Vol. 32. – P. 68-82.
269. Essentials of psychosomatic medicine / J. L. Levenson, ed. – Arlington : American Psychiatric Press Inc., 2007. — 599 p.
270. Evaluation of pharmacists' work in a physician-pharmacist collaborative model for the management of hypertension / B. J. Isetts [et al.] // Pharmacotherapy. – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 374–384.
271. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000 / E. S. Ford [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356, № 23. – P. 2388–2398.
272. Eysenck, H. J. Neurosen-Ursachen und Heilmethoden: einfuehrung in die moderne Verhaltenstherapie / H. J. Eysenck. – Berlin : Deutsche Verlag der

Wissenschaft, 1967. – 290 s.

273. Fava, M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression / M. Fava // *Biol. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 53. — P. 649–659.

274. Ferrari, F. The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence / F. Ferrari, R. F. Villa // *Mol. Neurobiol.* — 2017. — Vol. 54. — P. 4847-4865.

275. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies / M. L. Hackett [et al.] // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36, № 6. — P. 1330–1340.

276. Gaete, J. M. Post-stroke depression / J. M. Gaete, J. Bogousslavsky // *Expert Rev. Neurother.* — 2008. — Vol. 8, № 1. — P. 75–92.

277. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano [et al.] // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380, № 9859. — P. 2095–2128.

278. Global view of the mechanisms of improved learning and memory capability in mice with music-exposure by microarray / B. Meng [et al.] // *Brain Research Bulletin*. — 2009. — Vol. 80, № 1-2. — P. 36–44.

279. Gomez, P. Relationships between musical structure and psychophysiological measures of emotion / P. Gomez, B. Danuser // *Emotion*. — 2007. — Vol. 7, № 2. — P. 377-387.

280. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care / B. Bandelow [et al.] // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 16. — P. 77-84.

281. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. N. Kernan [et al.] // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45, № 7. — 2160–2236.

282. Guilbert, J. J. The world health report 2002 – reducing risks, promoting healthy life / J. J. Guilbert // *Educ. Health (Abingdon)*. — 2003. — Vol. 16, № 2. — P. 230.

283. Health literacy, medication adherence, and blood pressure level among hypertensive older adults treated at primary health care centers / P. Wannasirikul [et al.] // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. – 2016. – Vol. 47, № 1. – P. 109–120.
284. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis / B. M. Psaty [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289, № 19. – P. 2534–2544.
285. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 4. – P. e29–e322.
286. Heritability of individual depressive symptoms / K. L. Jang [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2004. – Vol. 80. – P. 125–133.
287. Ho, P. M. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes / P. M. Ho, C. L. Bryson, J. S. Rumsfeld // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, № 23. – P. 3028–3035.
288. Huppmann, G. Possibilities of music therapy in internal medicine / G. Huppmann // *Med. Klin.* – 1977. – Vol. 72, № 51–52. – P. 2186–2199.
289. Ickovics, J. R. Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care / J. R. Ickovics, A. W. Meisler // *J. Clin. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 50, № 4. – P. 385–391.
290. Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) / F. Lamers [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 71, № 12. — P. 1582–1589.
291. Incident hypertension associated with depression in Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study / C. Meyer [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2004. – № 83. – P. 127–133.
292. Iosifescu, D.V. Treating depression in the medically ill / D. V. Iosifescu // *Psychiatr. Clin. North. Am.* — 2007. — Vol. 30. — P. 77–90.
293. Iwanaga, M., Heart rate variability with repetitive exposure to music / M. Iwanaga, A. Kobayashi, C. Kawasaki // *Biol. Psychol.* – 2005. – Vol. 70, № 1. – P.

61-66.

294. Koike, A. K. Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness / A. K. Koike, J. Unützer, K. B. Wells // *Am. J. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 159. — P. 1738–1745.

295. Kubzansky, L. D. The clinical impact of negative psychological states: expanding the spectrum of risk for coronary artery disease / L. D. Kubzansky, K. W. Davidson, A. Rozanski // *Psychosomatic. Med.* — 2005. — Vol. 67. — P. 10–14.

296. Lang, U. E. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies / U. E. Lang, S. Borgwardt // *Cell Physiol. Biochem.* — 2013. — Vol. 31. — P. 761–777.

297. Law, M. R. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies / M. R. Law, J. K. Morris, N. J. Wald // *BMJ*. — 2009. — Vol. 338. — P. b1665.

298. Little, A. Treatment-resistant depression / A. Little // *Am. Fam. Physician*. — 2009. — Vol. 80. — P. 167–172.

299. L'observance dans la schizophrénie : facteurs prédictifs, voies de recherches, implications thérapeutiques / D. Misdrahi [et al.] // *Encephale*. — Vol. 28, № 3 (pt. 1). — P. 266–272c.

300. Maatouk, I. Association of hypertension with depression and generalized anxiety symptoms in a large population-based sample of older adults / I. Maatouk // *J. Hypertension*. — 2016. — Vol. 34, № 9. — P. 1711–1720.

301. Mann, T. Self-regulation of health behavior: social psychological approaches to the goal setting and goal striving / T. Mann, D. de Ridder, K. Fujita // *Health Psychology*. — 2013. — Vol. 32. — P. 487–498.

302. Mavrides, N. Treatment of affective disorders in cardiac disease / N. Mavrides, C. B. Nemeroff // *Dialogues Clin. Neurosci.* — 2015. — Vol. 17. — P. 127–140.

303. McDonnell, P. J. Hospital admissions resulting from preventable adverse

drug reactions / P. J. McDonnell, M. R. Jacobs // *Ann. Pharmacother.* – 2002. – Vol. 36, № 9. – P. 1331–1336.

304. Measuring depression over time or not? Lack of unidimensionality and longitudinal measurement invariance in four common rating scales of depression / E. I. Fried [et al.] // *Psychol. Assess.* – 2016. – Vol. 28. – P. 1354–1367.

305. Medication adherence and the risk of cardiovascular mortality and hospitalization among patients with newly prescribed antihypertensive medications / S. Kim [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 67, № 3. – P. 506–512.

306. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes / J. Cramer [et al.] // *Value Health.* – 2003. – Vol. 6, № 5. – P. 566–573.

307. Mitchell, L. A. An investigation of the effects of music and art on pain perception / L. A. Mitchell, R. A. R. MacDonald, K. Knussen // *Psychology of Aesthetics, Creativity, and the Arts.* – 2008. – Vol. 2, № 3. – P. 162–170.

308. Mobile phone text messages to support treatment adherence in adults with high blood pressure (SMS-text adherence support [star]): a single-blind, randomized trial / K. Bobrow [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133, № 6. – P. 592–600.

309. Modulation of the startle reflex by pleasant and unpleasant music / M. Roy [et al.] // *International Journal of Psychophysiology.* – 2009. – Vol. 71, № 1. – P. 37–42.

310. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Med. Care.* – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 67–74.

311. Mullins, N. Genetics of depression: progress at last / N. Mullins, C. M. Lewis // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2017. — Vol. 19. — P. 43.

312. Multifaceted prospective memory intervention to improve medication adherence / K. C. Insel [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2016. – Vol. 64, № 3. – P. 561–568.

313. Nilsson, U. The effect of music intervention in stress response to cardiac

surgery in a randomized clinical trial / U. Nilsson // Heart & Lung: the Journal of Acute and Critical Care. – 2009. – Vol. 38, № 3. – P. 201-207.

314. Non-adherence to antihypertensive medication: the role of mental and physical comorbidity / A. Calderón-Larrañaga [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 207. – P. 310–316.

315. Novel antidepressant drugs, arterial hypertension and cardiovascular disease / V. K. Katsi [et al.] // Recent Pat. Cardiovasc. Drug. Discov. — 2013. — Vol. 8. — P. 178-185.

316. Osterberg, L. Adherence to medication / L. Osterberg, T. Blaschke // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, № 5. – P. 487–497.

317. Overestimation of the effects of adherence on outcomes: a case study in healthy user bias and hypertension / J. LaFleur [et al.] // Heart. – 2011. – Vol. 97, № 22. – P. 1862–1869.

318. Pasquier, F. Why are stroke patients prone to develop dementia? / F. Pasquier, D. Leys // J. Neurol. – 1997. – Vol. 244, № 3. – P. 135–142.

319. Patient compliance with antihypertensive medication / J. C. Hershey [et al.] // Am. J. Public Health. – 1980. – Vol. 70, № 10. – P. 1081–1089.

320. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension / S. Perreault [et al.] // Ann. Pharmacother. – 2005. – Vol. 39, № 9. – P. 1401–1408.

321. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke / E.-L. Glader [et al.] // Stroke. – 2010. – Vol. 41, № 2. – P. 397–401.

322. Physician empathy: definition, components, measurement, and relationship to gender and specialty / M. Hojat [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 159, № 9. – P. 1563–1569.

323. Player, M. S. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review / M. S. Player, L. E. Peterson // Int. J. Psychiatry Med. – 2011. – Vol. 41. – P. 365-377.

324. Poststroke depression: an 18-month follow-up / A. Berg [et al.] // Stroke. –

2003. – Vol. 34, № 1. – P. 138–143.

325. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network / B. L. Senst [et al.] // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* – 2001. – Vol. 58, № 12. – P. 1126–1132.

326. Prevalence and determinants of depression among patients with hypertension: a cross-sectional comparison study in Ghana and Nigeria / A. D. Ademola [et al.] // *Niger. J. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 22, № 4. – P. 558–565.

327. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers / R. C. Kessler [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 163. — P. 1561–1568.

328. Prevalence of depression after stroke: the Perth Community Stroke Study. / P. W. Burvill [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 166, № 3. – P. 320–327.

329. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991 / V. L. Burt [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 25, № 3. – P. 305–313.

330. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association / L. B. Goldstein [et al.] // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32, № 1. – P. 280–299.

331. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners / R. V Birtwhistle [et al.] // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328, № 7433. – P. 204.

332. Recent trends in cost-related medication nonadherence among stroke survivors in the United States / D. A. Levine [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2013. – Vol. 73, № 2. – P. 180–188.

333. Relationship between post-stroke depression and lesion location: a meta-analysis / L. Yu [et al.] // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 20, № 8. – P. 372–380.

334. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M. J. O'Donnell [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, № 9735. – P. 112–123.

335. Robinson, R. G. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression / R. G. Robinson // *Biol. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 54, № 3. – P. 376–387.
336. Rodgers, P. T. Medication nonadherence: Part II – A pilot study in patients with congestive heart failure / P. T. Rodgers, D. M. Ruffin // *Manag. Care Interface*. – 1998. – Vol. 11, № 9. – P. 67–69, 75.
337. Schedlbauer, A. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication / A. Schedlbauer, P. Davies, T. Fahey // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – № 3. – P. CD004371.
338. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines / P. Tricoci [et al.] // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301, № 8. – P. 831–841.
339. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack / S. Bangalore [et al.] // *Am. J. Med.* – 2014. – Vol. 127, № 8. – P. 728–738.
340. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke / C. D. Bushnell [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 77, № 12. – P. 1182–1190.
341. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990 / P. A. Sytkowski [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93, № 4. – P. 697–703.
342. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with poststroke major depression / R. Ramasubbu [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 96–99.
343. Shimoda, K. Effects of anxiety disorder on impairment and recovery from stroke / K. Shimoda, R. G. Robinson // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 1998. – Vol. 10, № 1. – P. 34–40.
344. Social functioning in depression: a review / R. M. Hirschfeld [et al.]. // *J. Clin. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 61. — P. 268-275.
345. Statin adherence and risk of accidents: a cautionary tale / C. R. Dormuth [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, № 15. – P. 2051–2057.
346. Stroke / C. Warlow [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362, № 9391. – P.

1211–1224.

347. Ten-year follow-up of antidiabetic drug use, nonadherence, and mortality in a defined population with type 2 diabetes mellitus / J. B. Brown [et al.] // Clin. Ther. – 1999. – Vol. 21, № 6. – P. 1045–1057.

348. Thase, M. E. Managing medical comorbidities in patients with depression to improve prognosis / M. E. Thase // J. Clin. Psychiatry. — 2016. — Vol. 77. — P. 22-27.

349. The effect of music intervention in relation to gender during coronary angiographic procedures: a randomized clinical trial / U. Nilsson [et al.] // Eur. J. Card. Nursing. – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 200-206.

350. The effects of home blood pressure monitoring on blood pressure control and treatment planning / S. Erden [et al.] // Postgrad. Med. – 2016. – Vol. 128, № 6. – P. 584–590.

351. The extent of non-adherence in a large AIDS clinical trial using plasma dideoxynucleoside concentrations as a marker / H. Kastrissios [et al.] // AIDS. – 1998. – Vol. 12, № 17. – P. 2305–2311.

352. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies / A. T. Amare [et al.] // J. Transl. Psychiatry. — 2017. — Vol. 7, № 1. – P. e1007.

353. The role played by depression associated with somatic symptomatology in accounting for the gender difference in the prevalence of depression / B. Silverstein [et al.] // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. – 2013. – Vol. 48, № 2. – P. 257-263.

354. Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches / J. D. Coplan [et al.] // World J. Psychiatry. — 2015. — Vol. 5. — P. 366–378.

355. Tundo, A. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience / A. Tundo, R. de Filippis, L. Proietti // World J. Psychiatry. — 2015. — Vol. 5. — P. 330–341.

356. Turnbull, F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major

- cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials / F. Turnbull // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362, № 9395. – P. 1527–1535.
357. Tyreman, S. The expert patient: outline of UK government paper / S. Tyreman // *Med. Health Care. Philos.* – 2005. – Vol. 8, № 2. – P. 149–151.
358. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile / B. W. Penninx [et al.] // *BMC Med.* – 2013. – Vol. 11. – P. 129.
359. Van Kooten, F. Epidemiology of post-stroke dementia / F. van Kooten, P. J. Koudstaal // *Haemostasis*. – Vol. 28, № 3-4. – P. 124–133.
360. Wade, D. T. Depressed mood after stroke. A community study of its frequency / D. T. Wade, J. Legh-Smith, R. A. Hewer // *Br. J. Psychiatry*. – 1987. – Vol. 151. – P. 200–205.
361. What are ‘good’ depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis / E. I. Fried [et al.] // *J. Affect Disord.* – 2016. – Vol. 189. – P. 314–320.
362. Williams, L. S. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke / L. S. Williams, S. S. Ghose, R. W. Swindle // *Am. J. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, № 6. – P. 1090–1095.
363. Wolf, P. A. Contributions of the Framingham Heart Study to stroke and dementia epidemiologic research at 60 years / P. A. Wolf // *Arch. Neurol.* – 2012. – Vol. 69, № 5. – P. 567–571.