

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ НЕОТЛОЖНОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ
ИМЕНИ В.К. ГУСАКА

На правах рукописи

ЛАПТЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА,
АССОЦИИРОВАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ,
ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент
Налётова Елена Николаевна,

доктор медицинских наук, доцент
Налётова Ольга Сергеевна,

Донецк, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хронический психический стресс. Современный взгляд на проблему (обзор литературы).....	14
Стабильная ИБС: клиника, диагностика, лечение	14
1.2 Хронический психический стресс как предиктор расстройства адаптации. Психо- и фармакотерапевтическое лечение	26
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	37
2.1 Дизайн и методы исследования	37
2.1.1 Этап I (0-1 недели), скрининг	37
2.1.2 Этап II (1-12 недели)	43
2.2 Оценка валидности, чувствительности и специфичности использованного в исследовании опросника «Факторы стрессогенности COVID-19»	49
2.3 Характеристика контингента, принявшего участие во II этапе исследования	53
2.4 Методы статистики	62
ГЛАВА 3. Эффективность комплексного лечения больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда	64
3.1 Влияние комплексного лечения на потребность в сублингвальном нитроглицерине больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда	64
3.2 Влияние комплексного лечения на толерантность к физической нагрузке у больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда	66

3.3 Влияние комплексного лечения на показатели суточного мониторирования ЭКГ больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда	68
3.4 Влияние комплексного лечения на функциональное состояние эндотелия сосудов больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда	71
3.5 Влияние комплексного лечения на состояние обмена липидов у больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда	75
ГЛАВА 4. Динамика эмоционального статуса и комплаентности больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда	78
4.1 Динамика уровня депрессии по шкале Бека у больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда в ходе II этапа исследования (1-12 недели)..	78
4.2 Динамика уровня комплаентности больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда в ходе II этапа исследования (1-12 недели)	81
ГЛАВА 5. Безопасность и переносимость L-аргинина и глицина больными стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда	85
5.1 Безопасность длительного (12 недель) применения L-аргинина и глицина больными стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования	85
5.2 Переносимость длительного (12 недель) применения L-аргинина и глицина больными стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования	90

ГЛАВА 6. Динамика качества жизни больных стабильной ИБС ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда. Оценка прямых затрат на антиангинальную лекарственную терапию, включающую L-аргинин	96
6.1 Динамика качества жизни по «SF-36» больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования	96
6.2 Оценка прямых затрат на антиангинальную лекарственную терапию больных стабильной ИБС ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования	99
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	103
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из важнейших медико-социальных проблем, определяющих высокую заболеваемость, потерю трудоспособности, инвалидизацию и смертность населения экономически развитых стран мира [20; 35; 40; 138; 143; 148; 166]. Ежегодная смертность от ССЗ в России составляет 47 % [13; 125]. В структуре летальности от ССЗ на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится более 40% [29; 134; 168]. Показатели смертности имеют тесную корреляционную связь с возрастом и полом [185]. По данным статистики смертность мужчин в возрасте от 25 до 34 лет составляет 1 на 10 000 человек, а в возрасте от 55 до 65 лет этот показатель составляет 1 на 100 человек [38; 125; 137; 142; 148; 153; 167; 185].

У большинства больных ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), наблюдаются хорошие результаты лечения (улучшение качества жизни, повышение толерантности к физическим нагрузкам, возможность возобновления профессиональной деятельности, отсутствие необходимости приема нитратов) [8; 33; 37; 117; 133; 146]. Однако у ряда пациентов сохраняются или в короткие сроки могут возобновиться жалобы (ангинозные боли, снижение толерантности к физическим нагрузкам, нарушения сердечного ритма), предшествующие реваскуляризации миокарда [33]. Это может объясняться развитием реперфузионного синдрома, спазмом коронарных артерий, микрососудистой стенокардией и пр. [37; 39; 106; 115; 116; 136].

Для купирования приступов стенокардии пациентам назначается органический нитрат (ОН) короткого действия (нитроглицерин) [35; 42; 118]. С целью профилактики приступов стенокардии возможно дополнительное назначение ОН пролонгированного действия. Применение ОН сопряжено с

развитием побочных эффектов и толерантности к ним [42]. Достаточно широко в настоящее время используются препараты, обладающие нитратоподобным действием. На наш взгляд, включение в медикаментозную терапию L-аргинина представляет научный и прикладной интерес. Данный препарат рекомендован к применению у пациентов, страдающих ИБС, однако, в практической медицине назначается довольно редко [83; 84; 95]. L-аргинин является субстратом NO-синтаз в синтезе оксида азота (NO) и повышает, таким образом, образование его эндотелием сосудов [43; 63; 65; 66; 85].

В условиях воздействия постоянного стресса, обусловленного военным конфликтом на Донбассе и пандемией COVID-19, все чаще встречается сочетанная патология – ИБС, ассоциированная с расстройством адаптации (РА). Длительное пребывание в условиях психической травмы, безусловно, влияет на психическое здоровье человека, что, в конечном итоге, будет определять течение и исход стабильной ИБС [34; 105; 111; 121; 130; 158; 161; 165].

Для лечения РА используется комплексное психотерапевтическое (аутотренинг + функциональная музыка), а также фармакотерапевтическое лечение. Препарат глицин оказывает «тормозящее» воздействие на нейроны, уменьшает выделение из нейронов «возбуждающих» аминокислот, таких как глутаминовая кислота, а также повышает выделение тормозного нейромедиатора центральной нервной системы (ЦНС) – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Глицин используется в клинической практике как средство, уменьшающее психическое напряжение в стрессовых ситуациях [34; 44; 73; 110; 115; 135].

Эффективность лекарственной терапии у больных ИБС, к сожалению, бывает недостаточной. Данное обстоятельство может объясняться тем, что пациенты не всегда в полной мере следуют рекомендациям врача, т.е. демонстрируют низкую приверженность лечению (комплаентность) [1; 2; 4; 45; 60; 61; 184]. Факторов, определяющих уровень приверженности больных

лечению, много: осознание больным необходимости лечения, наличие лекарств в аптеке, стоимость назначенных врачом препаратов, кратность их приёма в течение суток и т. д. [3; 4; 62; 67]. Данные о приверженности лечению больных ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, отсутствуют.

Степень разработанности темы

Современные клинические рекомендации по ведению больных стабильной ИБС ориентированы на индивидуализированный подход к лечению и предусматривают комбинированное использование антиангинальных лекарственных средств (ААЛС): β_1 -адреноблокаторов (β_1 -АБ), блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), пролонгированных ОН, производных группы сиднониминов, ивобрадина, триметазидина, нитратоподобных препаратов. Для купирования приступов стенокардии рекомендуется ОН короткого действия – нитроглицерин [35; 42].

Одним из показаний к назначению L-аргинина является ИБС. Инструкция по применению данного препарата рекомендует его использовать 2-4-ех недельными курсами с двухмесячными перерывами. На наш взгляд, данная рекомендация не в полной мере согласуется с необходимостью регулярного применения ААЛС у пациентов со стабильной ИБС, с целью восстановления должной и постоянной функции эндотелия сосудов по обеспечению синтеза NO. В современной литературе сведений о длительном приёме L-аргинина и рекомендаций о режиме его дозирования в этом случае не имеется [43; 63; 65; 66].

Существенное влияние на течение ССЗ, в том числе ИБС, и их исход оказывает психоэмоциональное состояние пациента. Согласно результатам программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «ВОЗ МОНИКА-ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ (MOPSY)», конвенционными (классическими) факторами риска (ФР) объясняется только 50% случаев возникновения ССЗ. 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 [38; 107; 109; 113]. Влияние неконвенционных ФР на состояние больных стабильной ИБС в условиях гражданского конфликта и пандемии COVID-19 не изучено.

Нет данных о влиянии глицина на течение РА у пациентов со стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда, находящихся в условиях длительного воздействия психического стресса, обусловленного военным конфликтом и пандемией COVID-19. В этой связи, важным является поиск дополнительных фармакотерапевтических путей повышения эффективности лечения больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда.

Цель исследования – оценить особенности течения стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда и дать патогенетическое обоснование целесообразности включения L-аргинина в состав стандартной антиангинальной фармакотерапии.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность проводимой антиангинальной фармакотерапии и психический статус больных стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда, проживающих на территории Донбасса; выявить у них РА и причины его возникновения; разработать программу комплексного (фармакотерапевтического + психотерапевтического) лечения данного контингента пациентов.

2. Проанализировать уровень приверженности лечению (комплаентности) больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда и оценить эффективность мероприятий по повышению комплаентности в ходе исследования.

3. Оценить эффективность включения L-аргинина в состав стандартной антиангинальной фармакотерапии больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда.

4. Оценить безопасность и переносимость L-аргинина в составе стандартной антиангинальной фармакотерапии больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда.

5. Оценить влияние фармако-психотерапевтического лечения (аутотренинг + функциональная музыка + глицин) на динамику психического статуса больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда.

6. Оценить динамику качества жизни больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда при включении в стандартную антиангинальную фармакотерапию L-аргинина и фармако-психотерапевтического лечения (аутотренинг + функциональная музыка + глицин); дать оценку затрат на антиангинальную фармакотерапию в ходе исследования.

Объект исследования: течение стабильной ИБС, ассоциированной с РА, у больных после реваскуляризации миокарда.

Предмет исследования: потребность в нитроглицерине, толерантность к физическим нагрузкам, суточная динамика электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру, уровень депрессии, качество жизни, комплаентность, гематологические и биохимические показатели крови, затраты на антиангинальную фармакотерапию, включающую L-аргинин.

Научная новизна исследования. Впервые получены данные о распространенности сочетанной патологии – стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда у больных, проживающих на территории Донбасса.

Впервые показана эффективность комплексного лечения больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда, включающего стандартную антиангинальную терапию + L-аргинин (500 мг в

сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) + фармакопсихотерапевтическую коррекцию (аутотренинг + функциональная музыка + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом).

Впервые предложен режим дозирования L-аргинина с целью коррекции дисфункции эндотелия у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда и показана эффективность влияния L-аргинина на функциональное состояние эндотелия сосудов.

Впервые показана эффективность влияния L-аргинина в комбинации со статинами на функциональное состояние обмена липидов у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда.

Впервые показана эффективность влияния L-аргинин (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) на динамику толерантности к физическим нагрузкам и функциональный класс стенокардии больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные результаты о распространенности РА у больных стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда, находящихся в условиях хронического психического стресса (гражданский конфликт на Донбассе), позволяют рекомендовать прицельное выявление данного заболевания у лиц, страдающих ИБС, работа которых сопряжена со значительными психическими нагрузками (военнослужащие, медицинские работники, шахтеры и т.д.).

Полученные результаты показывают, что включение фармакопсихотерапевтического комплекса (аутотренинг + функциональная музыка + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом)) в комплексную терапию снижают уровень РА у больных стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда, что позволяет рекомендовать его лицам, страдающим ИБС, работа которых сопряжена со значительными психическими нагрузками.

Полученные результаты показывают, что включение L-аргинина (в дозе 500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) в состав стандартной антиангинальной фармакотерапии, способствует восстановлению вазодилатирующей функции эндотелия сосудов, а также повышает толерантность к физическим нагрузкам у больных стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда, что позволяет рекомендовать его к применению у всех больных ИБС (при отсутствии противопоказаний и индивидуальной непереносимости).

Методология и методы исследования: клинические, экспериментально-психологические, медико-социологические, инструментальные, фармакоэкономические, статистические.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Сочетание стабильной ИБС и расстройства адаптации у больных, проживающих на территории Донбасса, является следствием воздействия причин социального, военного и медицинского характера.

2. Включение в комплексное лечение больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда фармако-психотерапевтического лечения (аутотренинг + функциональная музыка + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом)) улучшает их психическое состояние за счет снижения уровня депрессии по шкале Бека (ШБ), а также повышает показатели качества жизни.

3. Включение L-аргинина (в дозе 500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) в стандартную антиангинальную фармакотерапию обеспечивает восстановление вазодилатирующей функции эндотелия у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда.

4. Включение L-аргинина (в дозе 500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) в стандартную антиангинальную фармакотерапию

обеспечивает повышение толерантности к физическим нагрузкам у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда.

5. Включение L-аргинина (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) в комплексное лечение, включающее стандартную антиангинальную фармакотерапию + фармако-психотерапевтическое лечение (аутотренинг + функциональная музыка + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом)) безопасно для больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда, что подтверждается результатами клинических и биохимических гематологических показателей и переносится больными «хорошо» и «отлично».

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом проанализированного материала по изучаемой теме, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов анализа. Обоснованность научных выводов и положений подтверждается результатами проведенных исследований и не вызывает сомнений. Выводы объективно и полноценно отражают полученные результаты. С учетом вышеизложенного результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

Материалы диссертации были представлены на IV Республиканской научно-практической конференции «Детская гинекология как пример эффективного междисциплинарного взаимодействия» (Донецк, 2021); IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: «Noli Nocere!» (Казань, 2021); LXXXII научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Санкт-Петербург, 2021); Всероссийской монотематической научной конференции с международным участием «Современные аспекты медицинской науки XXI века» (Оренбург, 2021); Международном медицинском форуме Донбасса

«Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая и экспериментальная фармакология: достижения в науке, практике, образовании (Курск, 2021); научно-практической конференции «Актуальные вопросы лекарственного обеспечения и контроль качества препаратов» (Воронеж, 2021).

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику отделения кардиологии для лиц, пострадавших от ЧАЭС и лиц, пострадавших во время боевых действий и отделения по обслуживанию лиц, пострадавших от ЧАЭС и лиц, пострадавших во время боевых действий Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО), а также в педагогический процесс на кафедрах фармакологии и клинической фармакологии имени профессора И.В.Комиссарова, терапии ФИПО имени проф. А.И.Дядыка ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из которых: 1 монография, 7 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией ДНР и Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

ГЛАВА 1**СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И
ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХИЧЕСКИЙ СТРЕСС.****СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ****(Обзор литературы)****1.1 Стабильная ишемическая болезнь сердца: клиника,
диагностика, лечение**

В настоящее время ССЗ являются одной из важнейших медико-социальных проблем, определяющих высокую заболеваемость, потерю трудоспособности, инвалидизацию и смертность населения экономически развитых стран мира [20; 35; 40; 143; 148]. По данным ВОЗ ССЗ являются причиной смерти 17 млн. человек в год, что составляет около 31 % от общей летальности. В России ежегодная смертность от ССЗ составляет 47 % [13; 125]. В структуре летальности от ССЗ на долю ИБС приходится более 40% [29; 134]. Распространенность ИБС увеличивается с возрастом. Наиболее часто ИБС диагностируется у мужчин средних и старших возрастных групп, а также у женщин в постменопаузе. Однако в последние десятилетия отмечается рост данной патологии в группах пациентов молодого возраста. Показатели смертности имеют тесную корреляционную связь с возрастом и полом. По данным статистики смертность мужчин в возрасте от 25 до 34 лет составляет 1 на 10 000 человек, а в возрасте от 55 до 65 лет этот показатель составляет 1 на 100 человек [38; 125; 137; 142; 148; 153]. Показатели смертности среди женщин увеличиваются после наступления менопаузы, а в возрастной группе старше 75 лет смертность становится равной или превышает таковую у мужчин [35; 38]. Ежегодная смертность от ИБС в России составляет 27%. В последние десятилетия отмечается устойчивая тенденция к снижению смертности от ИБС в странах Западной Европы,

Канаде, США, Австралии. В России показатели летальности остаются высокими, однако, также имеющими тенденцию к снижению [38; 125; 137; 142; 148; 153; 176; 190].

ИБС может дебютировать остро с развитием острого инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти, однако достаточно часто заболевание приобретает хроническое течение [10; 137; 143]. По данным Фремингемского следования ИБС дебютирует как стабильная стенокардия напряжения у 40,7% мужчин и 56,5% женщин [12; 14; 17]. По данным статистики распространенность стенокардии в странах Западной Европы составляет 20 000-40 000 на 1 млн. населения [10]. Частота выявления стенокардии значительно увеличивается с возрастом. У мужчин в возрасте от 45 до 54 лет данный показатель составляет 2-5%, в возрасте от 65 до 74 лет – 10-20%, у женщин 0,1-1% и 10-15% соответственно. Смертность у больных стенокардией составляет около 2% в год. Ежегодно у 2-3% пациентов, страдающих стенокардией, развиваются нефатальные инфаркты миокарда. По литературным данным около 40-50% больных стенокардией осведомлены о своём заболевании и получают адекватное лечение в то время, как 50-60% о своей болезни не знают и никакого лечения не получают [35; 38; 125; 137; 142; 148; 153].

Определение. ИБС – поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям (КА) [22; 23; 29]. Нарушение коронарного кровотока может возникать в результате органических (необратимых) и функциональных (преходящих) изменений КА. Атеросклероз КА является ведущей причиной их органического поражения. Функциональные нарушения коронарного кровотока связаны с сосудистым спазмом и/или внутрисосудистым тромбозом. В понятии ИБС объединяются острые (нестабильные) и хронические (стабильные) состояния [9; 10; 22; 26; 29; 46; 47].

В 2019 году экспертами Европейского общества кардиологов было введено понятие хронических коронарных синдромов (ХКС) [136] и

определены шесть клинических сценариев, наиболее часто встречающихся при стабильной ИБС [9; 22; 23; 29]:

- 1) пациенты с подозрением на ИБС (с симптомами стабильной стенокардии) и/или одышкой;
- 2) пациенты с впервые возникшей сердечной недостаточностью (СН) или дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и подозрением на ИБС;
- 3) бессимптомные и симптомные пациенты, в случае стабилизации симптомов в сроки менее одного года после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) или пациенты после недавней реваскуляризации;
- 4) бессимптомные и симптомные пациенты в сроки более одного года после первичной диагностики ИБС или реваскуляризации;
- 5) пациенты с клиникой стенокардии и подозрением на её вазоспастический или микрососудистый характер;
- 6) бессимптомные лица, у которых при скрининге была выявлена ИБС.

Этиология и патогенез. Ведущим этиологическим фактором ИБС (около 95% случаев) является атеросклеротический и/или функциональный стеноз КА и/или микрососудистая дисфункция [9; 10; 21; 51; 64; 69; 97]. В редких случаях (не более 5%) клинические проявления ИБС связаны с врожденными аномалиями КА или восходящей аорты, системными заболеваниями соединительной ткани, васкулитами и др. [10; 35; 98].

К немодифицируемым ФР ИБС относятся: пол, возраст, наследственность.

Модифицируемые ФР: малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела и нарушения питания, нарушения холестерина и углеводного обмена, артериальная гипертензия, табакокурение, стрессы [10; 35; 98; 103; 114].

Ишемические изменения развиваются в результате несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки по КА. Потребность миокарда в кислороде определяется частотой сердечных

сокращений (ЧСС), напряжением стенок ЛЖ, сократимостью миокарда. Чем выше значение каждого из этих показателей, тем больше потребность миокарда в кислороде. Величину коронарного кровотока определяют: ЧСС, сопротивление стенок КА, перфузионное давление [118]. Таким образом, основной механизм возникновения ишемии миокарда – снижение коронарного резерва, т.е. возможности увеличения коронарного кровотока при повышении метаболических потребностей, а также первичное снижение коронарного кровотока, вызванное наличием атеросклеротического стеноза КА [9; 35; 38; 118].

Клиническая классификация стабильной ИБС:

1. Стенокардия:
 - a. Стабильная стенокардия напряжения (с указанием функционального класса в соответствии с канадской классификацией);
 - b. Вазоспастическая стенокардия;
 - c. Микрососудистая стенокардия.
2. Кардиосклероз постинфарктный очаговый (с указанием даты перенесенного инфаркта миокарда, его локализации, типа).
3. Безболевого ишемия миокарда.
4. Ишемическая кардиомиопатия.

Клиническая картина. Стабильная ИБС на протяжении многих лет может протекать доброкачественно, имея стабильную симптомную и бессимптомную фазы. Заболевание имеет прогрессирующее течение, связанное с прогрессированием атеросклеротического поражения КА, а также развитием и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [21, 38, 46, 109]. Течение стабильной ИБС может обостряться развитием ОКС и других осложнений. Развивающиеся острые сердечно-сосудистые осложнения могут носить фатальный характер [35].

Диагностика заболевания. Постановка диагноза ИБС осуществляется на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, данных лабораторных

и инструментальных исследований. Для проведения скрининга на выявление ИБС может использоваться опросник Роуза [12; 22; 28; 35].

Наиболее распространенной клинической формой стабильной ИБС является стабильная стенокардия напряжения. Ведущей жалобой при стенокардии напряжения является боль за грудиной. Различают типичную и атипичную стенокардии [35].

Для типичной стенокардии напряжения характерно [117; 118]:

1. боль или дискомфорт за грудиной, продолжительностью 2-5 минут (не более 20 минут) с возможной иррадиацией боли в левую руку, спину, нижнюю челюсть, эпигастральную область;
2. боль возникает при физической или эмоциональной нагрузке;
3. боль исчезает после прекращения нагрузки или приема нитроглицерина в течение 1-3 минут.

Для типичной стенокардии необходимо наличие всех трех критериев. В случаях, когда выявляются любые два критерия, стенокардия диагностируется как атипичная. Для вазоспастической стенокардии характерно развитие интенсивного болевого синдрома, локализуемого за грудиной, возникающего в ночные или предутренние часы, или при воздействии холода на открытые участки тела [37; 118].

Микрососудистая стенокардия характеризуется наличием ангинозной боли за грудиной, возникающей через некоторое время после физической нагрузки. У ряда пациентов боль может возникать при эмоциональных нагрузках и в покое. Болевой синдром плохо купируется органическими нитратами [35; 118].

В случае жалоб у пациента на боли в грудной клетке, необходимо в первую очередь исключить её стенокардитический характер. В случае выявления синдрома стенокардии необходимо установить её функциональный класс (ФК) в зависимости от толерантности к физическим нагрузкам, в соответствии с классификацией Канадского кардиологического

общества [153]. Данная классификация подразделяет стабильную стенокардию напряжения на четыре ФК.

При сборе анамнеза необходимо уточнить наличие у пациента модифицируемых и немодифицируемых ФР, наличие ЭКГ-архива, данных прошлых инструментальных исследований, сведений о наличии сопутствующей патологии и принимаемой в настоящее время плановой медикаментозной терапии [22; 23].

При первичном осмотре пациента с подозрением на ИБС проводится оценка предтестовой вероятности ИБС. Предтестовая вероятность ИБС – показатель, базирующийся на данных возраста, пола пациента и оценке характера болевого синдрома [22; 35]. Модель расчета данного показателя была предложена T.S. Genders и соавт. [37; 139] и отработана в крупных популяционных исследованиях. Однако результаты масштабных популяционных исследований последних лет [161] указывают на то, что такой подход может приводить к существенному завышению риска развития ИБС и повлечь за собой проведение дополнительного диагностического поиска без особой необходимости. Учитывая данные обстоятельства, таблица предтестовой вероятности была модифицирована.

Физикальное обследование. Физикальное обследование проводится всем больным ИБС или при подозрении на её наличие. Данные осмотра имеют малую специфичность, однако позволяют выявить ФР, симптомы осложнений ИБС (одышка, хрипы в нижних отделах лёгких, кардиомегалия, тахикардия, аритмия, гепатомегалия, отеки ног и др. – симптомы ХСН), а также патогномоничные признаки других заболеваний. Полученная информация может оказать существенное влияние на выбор тактики ведения больного [37; 51; 155].

Во время проведения физикального исследования необходимо определить индекс массы тела (ИМТ) больного и основные параметры жизнедеятельности (частота дыханий, пульс и его характеристика, частота сердечных сокращений, артериальное давление (АД) и пр.). Эта информация

позволяет осуществить оценку рисков и прогноз заболевания [28; 37; 51; 159].

Лабораторная диагностика. Наиболее ценным лабораторным показателем в прогностическом отношении является липидный спектр крови. Наличие дислипидемии является ведущим неблагоприятным фактором риска атеросклероза. Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) являются антиатерогенным фактором, в то время как липопротеиды низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) – фактор проатерогенный. При высоких показателях ЛПНП и ЛПОНП развитие атеросклеротического процесса возможно даже у пациентов молодого возраста. Низкий уровень ЛПВП также является неблагоприятным прогностическим фактором. В настоящее время значимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений является также высокий уровень триглицеридов (ТГ) [9; 21; 22; 132; 175; 189].

Другие лабораторные тесты позволяют выявить осложнения ИБС, сопутствующую патологию (сахарный диабет, патология щитовидной железы, анемия и пр.) или помочь в выборе проводимой медикаментозной терапии. В случае выявления при опросе и осмотре больного данных за наличие ХСН целесообразно определение уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) сыворотки крови для исключения или подтверждения данной патологии, оценки дальнейшего прогноза [99; 104; 108; 140; 177; 191], а также определения выбора адекватной медикаментозной коррекции.

У пациентов с нестабильным течением заболевания или в случае подозрения на развитие ОКС необходимо динамическое изучение уровней тропонинов I и T в сыворотке крови [99; 140; 145; 192].

При наличии симптомов миопатии в случае приема статинов показано определение активности креатинкиназы [104; 108; 147] в сыворотке крови с целью исключения возможных побочных эффектов данной терапии и проведения необходимой коррекции медикаментозного лечения.

Пациентам со стабильным течением ИБС показано ежегодное проведение контрольных лабораторных тестов.

Инструментальная диагностика. Обязательным методом диагностики ИБС является электрокардиография (ЭКГ). Всем пациентам с жалобами на боль в грудной клетке показано проведение 12-канальной ЭКГ в покое. Данный метод диагностики позволяет верифицировать ишемические изменения в покое (в том числе и безболевою ишемию миокарда), нарушения сердечного ритма и проводимости, а также возможные рубцовые изменения миокарда [22; 38; 46; 109; 149].

Важным методом диагностики является также длительное (суточное) мониторирование ЭКГ по методу Холтера. Это исследование показано всем пациентам с подозрением на ИБС, особенно если имеются сопутствующие нарушения сердечного ритма и проводимости, а также при подозрении на наличие вазоспастической стенокардии [22; 150].

Еще одним неинвазивным методом диагностики является трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ). Это исследование показано всем пациентам с жалобами на боль в грудной клетке. Метод позволяет провести дифференциальную диагностику болевого синдрома, выявить нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ, оценить внутрисердечную гемодинамику и состояние клапанного аппарата сердца [22; 23; 144].

По мнению зарубежных авторов при недостаточной убедительности результатов Эхо-КГ больным с подозрением на ИБС показано проведение магнитно-резонансного томографического (МРТ) исследования сердца с контрастированием. Особую ценность это исследование может иметь у пациентов с отсутствующим акустическим окном для проведения Эхо-КГ исследования [23; 193].

Пациентам с подозрением на ИБС, по мнению ряда авторов, может рекомендоваться компьютерная томография (КТ) для оценки коронарного кальциноза [22; 23; 193].

Ультразвуковое исследование сонных артерий может помочь в верификации атеросклеротических бляшек [21, 23].

Рентгенография органов грудной клетки важный метод дифференциальной диагностики особенно у пациентов с атипичным болевым синдромом [22, 188].

Еще одним основным методом диагностики у пациентов с подозрением на ИБС является нагрузочный ЭКГ-тест (велоэргометрия, тредмил-тест). С целью большей информативности, исследование рекомендуется проводить на фоне отсутствия (если возможно) антиангинальной терапии [22; 23; 170].

Из всех стресс-методов визуализации наиболее востребованным, доступным и высокоинформативным является стресс-Эхо-КГ [22; 33; 104; 144; 186].

У пациентов с подтвержденной ИБС и стабильной стенокардией ФК III–IV (особенно в случае отсутствия эффекта от медикаментозной терапии) выполняется инвазивная коронарная ангиография (КАГ) для выбора хирургической тактики ведения пациента [22; 23; 105; 171].

У пациентов с симптомами ишемии миокарда при отсутствии значимого атеросклеротического поражения коронарного русла необходимо определение фракционного резерва коронарного кровотока [9; 21; 22; 23; 172], а также проведение пробы с ацетилхолином и аденозином для исключения микрососудистой стенокардии [22; 23; 174; 187].

Для диагностики вазоспастической стенокардии рекомендуется проведение провокационных проб для выявления спазма коронарных артерий вовремя КАГ [9; 22; 23].

Лечение стабильной ИБС. Выбор тактики ведения пациента зависит от конкретной клинической ситуации. Важным моментом терапии является проведение мероприятий, направленных на коррекцию модифицируемых факторов риска. Это направление включает в себя модификацию образа жизни пациента, оптимизацию медикаментозного лечения сопутствующей патологии. Целесообразно обсудить с пациентом его клиническое состояние

и дальнейшую тактику ведения. Информирование и обучение больного ИБС является важным моментом, поскольку от правильного его поведения в конкретных ситуациях зависит эффективность проводимой терапии и прогноз. Для повышения приверженности к терапии и контроля ее эффективности целесообразно рекомендовать пациентам ведение дневника самоконтроля [22; 23; 104; 173].

Медикаментозная терапия стабильной ИБС. Основные цели проводимой медикаментозной терапии – устранение симптомов и профилактика осложнений заболевания (в том числе фатальных).

Выбор антиангинальной терапии определяется степенью тяжести стенокардии. Для лечения стабильной стенокардии напряжения I-II ФК в качестве препарата первой линии назначается препарат из группы селективных β -АБ или в случае наличия противопоказаний для его применения и/или плохой переносимости – БМКК из группы фенилалкиламинов (верапамил) или бензотиазепинов (дилтиазем) [22; 23; 88; 125; 182].

Пациентам со стабильной стенокардией III-IV ФК, по мнению ряда авторов, показано назначение комбинации двух препаратов: β -АБ и дигидропиридиновый БМКК – амлодипин. В случае недостаточной эффективности проводимой терапии показано назначение одного из препаратов второй линии. К препаратам второй линии относятся ОН, блокаторы I_r-каналов синусового узла (ивабрадин), препараты, обладающие нитратоподобным действием (группа сиднониминов, метаболические препараты (триметазидин), ранолазин, активаторы калиевых каналов (никоранил), комбинированные препараты (адвокард)) [75; 87; 125; 156]. Выбор препарата второй линии определяется клиническим статусом пациента.

Для купирования приступов стабильной стенокардии пациентам с любым ФК стенокардии назначается ОН короткого действия (нитроглицерин) [23; 125; 152; 157; 183].

Эффективность проводимой антиангинальной терапии рекомендуется оценивать в ближайшие 3-5 дней, а также через 2-4 недели от начала терапии. Критериями эффективности терапии является частота приступов стенокардии в неделю (прием нитроглицерина) и толерантность к физическим нагрузкам.

Хирургическое лечение стабильной ИБС. Вопрос о проведении хирургического лечения рассматривается для пациентов со стабильной стенокардией III-IV ФК при наличии гемодинамически значимых сужений коронарного русла по данным КАГ и отсутствии эффекта от адекватной медикаментозной терапии [117; 128; 151]. Вмешательство на коронарных артериях улучшает качество жизни пациентов и существенно влияет на прогноз. Реваскуляризация миокарда может осуществляться как малоинвазивно (стентирование коронарных артерий), так и путем проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения или без него. Выбор хирургической тактики диктуется особенностью поражения коронарного русла (анатомия поражения КА), наличием сопутствующей патологии и согласием пациента на определенный вид вмешательства [50; 128; 154; 169; 178].

Однозначно, для подавляющего большинства пациентов стентирование КА выглядит более предпочтительным. Данный метод хирургического вмешательства позволяет достичь желаемого результата в короткие сроки без серьезного вмешательства в организм пациента (отсутствие необходимости общей анестезии, пункционный доступ, короткие сроки госпитализации и более легкий послеоперационный период). Это объясняет тот факт, что стентирование КА широко применяемый метод реваскуляризации миокарда. В настоящее время для стентирования КА используются два типа стентов: металлические непокрытые стенты и стенты с лекарственным покрытием (СКАВЛС). Для лечения стабильной ИБС рекомендуется применение стентов с лекарственным покрытием. Стенты ранних поколений имели покрытие сиролимусом или паклитакселем. В настоящее время появились стенты,

покрытые эверолимусом, зотаролимусом и биолимусом А9. Применение стентов с лекарственным покрытием в сравнении с непокрытыми металлическими позволяет снизить риск рестеноза в 5 раз, повторной реваскуляризации в 4 раза, а риск тромбоза стента в 2 раза [7; 117; 118; 128; 162; 180].

Процедура стентирования требует внесения корректив в антиагрегантную терапию. Проведение антиагрегантной терапии осуществляется в соответствии с клиническими протоколами, однако, может и должна корректироваться в соответствии с индивидуальным клиническим статусом пациента. В большинстве случаев используется двойная антиагрегантная терапия: ацетилсалициловая кислота в дозе 75-100 мг/сут и клопидогрел в дозе 75 мг/сут [33; 117; 128; 163; 181]. В особых случаях рекомендуется рассмотреть возможность применения прасугрела или тикагрелора [22; 23], а также ривароксабана. Однако следует учесть то факт, что применение этих препаратов изучалось в единичных популяционных исследованиях и не имеет большой доказательной базы [23; 164].

Большинство пациентов, перенесших процедуру стентирования КА, демонстрируют хорошие результаты лечения (улучшение качества жизни, отсутствие необходимости приёма нитратов, повышение толерантности к физическим нагрузкам, возможность возобновления профессиональной деятельности) [22; 141].

Однако у ряда пациентов сохраняются или в короткие сроки возобновляются жалобы, предшествующие процедуре стентирования КА. Это обстоятельство требует дополнительного обследования пациента, установления причины возникновения боли и внесения корректив в проводимую медикаментозную терапию.

Ведение пациентов со стабильной ИБС требует детального обследования, выбора адекватного медикаментозного и хирургического лечения, а также проведения грамотного динамического наблюдения. Индивидуализация выбора терапии в соответствии с клиническим статусом

пациента позволит улучшить качество его жизни и улучшить прогноз для заболевания и жизни в целом.

Больные стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда – особая группа пациентов. В актуальных клинических рекомендациях не все вопросы послеоперационного ведения достаточно четко и однозначно прописаны. Клинический статус таких пациентов определяется не только адекватностью хирургического пособия, но и индивидуальными особенностями строения КА, преимущественным типом кровообращения, состоянием дистального русла. Все эти факторы, в конечном итоге, влияют на эффективность проводимого лечения. Поиск новых рациональных путей решения основной цели – повышение эффективности терапии и улучшение качества жизни пациентов – представляет научный и прикладной интерес.

1.2. Хронический психический стресс как предиктор расстройства адаптации. Психо- и фармакотерапевтическое лечение

Некоторые психоаналитики считают один и тот же стресс способным вызывать целый ряд разных реакций у нормальных людей [11; 24; 27; 32; 48; 179]. 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 [15; 16; 36; 41].

Психоаналитические исследования отмечают важную роль, которую играют мать и лица, воспитавшие 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 [18; 19; 26; 50; 160].

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/неё может быть установлено наличие расстройства адаптации (РА). РА 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, используемым для диагностики психических заболеваний [6; 11; 67; 70; 79].

DSM-5 определяет РА (диагностический критерий А) как «возникновение эмоциональных или поведенческих симптомов в ответ на идентифицируемый(ые) стресс(ы) в течение 3 месяцев после появления стрессора (ов)» (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. – 992 p.). 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 у 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 РА [100; 102; 119].

Помимо воздействия одного или нескольких стрессоров, должны присутствовать и другие критерии DSM-5 для диагностики РА. Имеют место один или оба из следующих условий (критерий В) [122; 124]:

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

Должны также присутствовать следующие критерии [126; 131]:

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 РА. Все они соответствуют вышеуказанным критериям; в частности, они преципитируются отчетливым стрессором, вызывают неприятные симптомы и ограничены во времени [123].

Критерии DSM-5 для каждого типа РА относятся к его специфическим симптомам. В данном руководстве типы РА классифицируются и диагностируются следующим образом [122; 124]:

- РА с депрессивным настроением: преобладают сниженное настроение, слезливость либо чувство безысходности.
- РА с тревогой: преобладают нервозность, беспокойство, пугливость.
- РА с сочетанием тревоги и депрессивного настроения: преобладает комбинация депрессии и тревоги.
- РА с нарушением поведения: преобладают нарушения поведения.
- РА со смешанным нарушением эмоций и поведения: преобладают как эмоциональные симптомы (например, депрессия, тревога), так и нарушения поведения.

- РА неуточнённое: для дезадаптивных реакций, которые не полностью соответствуют критериям для любой из указанных категорий.

При диагностике РА клиницисты изучают специфические критерии DSM-5 для РА и соотносят симптомы индивидуума с подтипами данного расстройства [121]. Указание имеющегося типа РА, помогает больному получить правильное лечение.

Тревога и страх – обычные человеческие реакции на стрессоры [15; 24; 44; 48]. Иногда люди испытывают ангедонию: они теряют чувство удовольствия и наслаждения. Сниженное настроение – еще одна реакция на стрессор. Временами люди проявляют раздражительность, гнев или агрессию. Всё это – нормальные человеческие реакции на стрессоры; однако, когда они соответствуют критериям DSM для РА, ставится соответствующий диагноз и может начинаться осуществление адекватного плана лечения [41; 52].

РА 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 РА составляет приблизительно 5-20 %. В консультативных стационарных психиатрических учреждениях это зачастую наиболее распространенный диагноз – до 50 % случаев [30; 31; 76; 90].

Согласно приведенному выше определению, нарушения в структуре РА 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, РА также может стойко сохраняться и приобрести стойкую форму [44; 89; 93; 111; 112].

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 РА 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 в сравнении с возможно ожидаемым. Таким образом, сущность, значение и восприятие стрессоров, а также характер реакции на стрессоры могут различаться в зависимости от культуры [42; 91; 94; 107].

Субъективный дистресс либо нарушенное функционирование, связанные с РА, зачастую манифестируют в виде снижения эффективности на работе или в школе и временных изменений в социальных отношениях. РА может осложнять течение болезни у лиц с общемедицинской патологией (например, снижение комплаенса в отношении соблюдения назначенного врачом режима; удлинение срока пребывания в стационаре) [7; 44; 81; 96; 106].

Наличие эмоциональных или поведенческих симптомов, возникших в ответ на идентифицируемый стрессор, является, как указано выше, основной чертой РА (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) [71; 89]. 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) [3; 25; 71; 74; 77; 120].

РА 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 [42; 91; 94; 107]. 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 РА. Вследствие отсутствия абсолютных критериев для облегчения дифференциального диагноза между РА и состоянием, не связанным с психическим заболеванием, желательно обследовать больного в условиях стационара [91; 94; 112].

РА связаны с повышенным риском суицидальных попыток и завершённого суицида.

РА 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 [42; 91; 94; 111]. Однако у некоторых больных отмечаются заболевания, отвечающие критериям обоих расстройств, расстройства личности и расстройства адаптации.

Когда клиницисты используют критерии РВ DSM-5, они могут провести дифференциальную диагностику. При этом одним из основных критериев РА 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 [3; 25; 71; 74; 77; 111; 112; 120].

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 [25; 77; 112]. 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 [3; 25; 71; 74; 77; 120]. Считается, что это расстройство более тяжелое и длительное, если стресс обусловлен поступками человека (например, изнасилованием), чем внешними причинами (например, наводнением). В то же время, РА может быть вызвано стрессорами любой степени тяжести, даже если они кажутся относительно

слабыми. Кроме того, симптомы РА не достигают такого же уровня, как симптомы посттравматического стрессового расстройства или острого стрессового расстройства [25; 77; 112; 120].

Прогноз при РА, как указано выше, в целом благоприятен при соответствующем лечении. Большинство больных возвращаются к прежнему образу жизни в течение 3 месяцев. 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» [42; 91; 94; 111; 112].

Психотерапия является методом предпочтительной терапии для лечения РА [71; 74; 77; 128]. 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 РА, становятся более сильными, чем до заболевания, хотя в этот период у них не было какой-либо патологии [25; 77; 111; 120].

Психиатрическое лечение РА 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 [42; 91; 94; 111; 112; 128].

Иногда при лечении тревоги, часто возникающей у лиц, страдающих РА, хороший эффект оказывают противотревожные агенты; менее часто –

трициклические антидепрессанты, которые оказываются эффективными при депрессии [42; 112]. 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 РА 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 [94; 111; 112; 128].

Поскольку при РА 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 [42; 91; 94; 107; 112].

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 [42; 94; 111; 128]. 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 [77; 128].

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) [15; 24; 44; 48]. Среди методов психорелаксационной терапии наиболее известными являются: прогрессивная мышечная релаксация, аутогенная тренировка, дыхательно-релаксационный тренинг, методика биологической обратной связи [101; 112].

К сожалению, в настоящее время не так часто в лечении соматических и психосоматических заболеваний используется функциональная музыка [112]. 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 [101]. 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 [15; 24; 101; 111; 128].

Как показывают опубликованные к настоящему времени исследования, приверженность пациентов к лечению является ключевым фактором успешности антиангинальной терапии и позволяет существенно снизить риск развития осложнений ИБС [5; 57; 59; 72; 80; 86]. К сожалению, в условиях реальной медицинской практики, приверженность к терапии у пациентов с ИБС остается на невысоком уровне [53; 56]. Современные исследования показывают, что правильная работа с пациентами по

повышению приверженности лечению существенно повышает его эффективность [54; 58; 60; 78].

Главным аспектом для начала действия по пути повышения приверженности больных лечению – является фиксация самого факта несоблюдения комплаентности. Разработаны и используются многие способы выявления нарушения больными комплаентности при проведении лекарственной терапии [55; 56; 73; 82].

Первые шаги научно-обоснованного изучения приверженности пациентов лечению были сделаны в 1985 году, когда была предложена шкала комплаентности Мориски-Грина (ШМГ). Это клинико-психологическая тестовая методика, предназначенная для предварительной оценки комплаентности и скринингового выявления недостаточно комплаентных больных в рутинной врачебной практике [5; 56; 59; 73; 80; 82; 92].

Таким образом, анализ литературы показывает, что в настоящее время недостаточно изучены вопросы клинического течения стабильной ИБС, ассоциированной с РА, у больных после реваскуляризации миокарда. Нет разработанного комплекса лечения данного контингента больных.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (ИНВХ им. В.К. Гусака) Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г.Донецк. Обследование больных проводилось в амбулаторных условиях в консультативной поликлинике ИНВХ им. В.К. Гусака.

2.1 Дизайн и методы исследования

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

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

2.1.1 Этап I (0 неделя), скрининг

В нашем исследовании приняли участие пациенты, страдающие стабильной ИБС, перенесшие плановую реваскуляризацию миокарда в сроки 2-4 месяца назад, имеющие по данным КАГ полную реваскуляризацию всех заинтересованных КА. На этапе прескрининга нами было выявлено 193 больных, у которых отмечалась положительная динамика в клиническом статусе, однако, сохранялись жалобы на загрудинные боли, отмечалось нарушение толерантности к физическим нагрузкам, периодически отмечались нарушения сердечного ритма. Этим пациентам было предложено принять участие в исследовании.

Продолжительность I этапа исследования (скрининг) составляла одну неделю (0-1 недели). На данном этапе осуществлялось выявление РА у

больных стабильной ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда и имеющих на момент осмотра жалобы на ангинозные боли за грудиной, снижение толерантности к физическим нагрузкам, нарушения сердечного ритма. Все скринируемые в полном объеме проходили запланированные клинические, экспериментально-психологические, медико-социологические, инструментальные исследования (см. ниже).

Верификация диагноза ИБС и ФК стенокардии устанавливались согласно рекомендациям Российского Кардиологического Общества [22; 23; 35]. На этапе подготовки к процедуре стентирования все больные были обследованы в полном объеме по утвержденному клиническому протоколу (включая нагрузочные тесты – велоэргометрию и КАГ). Таким образом, перед проведением процедуры стентирования верифицирован диагноз ИБС, определен ФК стенокардии, а также объем хирургического вмешательства. Послеоперационный период протекал без осложнений, осуществлялось динамическое наблюдение.

С целью объективизации текущего состояния, определения ФК стенокардии и толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда в качестве нагрузочного теста нами использовался тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) [22; 35].

Состояние коронарного кровообращения больных и оценка сердечного ритма изучались по данным суточного мониторирования ЭКГ (по Холтеру), которое выполнялось при помощи аппарата «Кардиотехника - 04-8» на 1-ой и 12-ой неделях согласно «Национальным Российским рекомендациям по применению методики Холтеровского мониторирования в клинической практике» (2014) [23].

Больные, включенные в исследование, получали следующую терапию: β-АБ – 96%, БМКК– 4%, нитраты и нитратоподобные препараты – 73%, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов – 78%, статины – 100%, антиагреганты – 100%. Получаемая больными терапия была проанализирована и откорректирована в

соответствии с клиническим статусом каждого больного; даны рекомендации по правильному приему препаратов, режиму питания и образу жизни. Пациентам было рекомендовано ведение дневников самоконтроля.

Этап I осуществлялся с марта 2019 года по январь 2021 года на поликлиническом приеме в амбулаторных условиях. Таким образом, больные находились в условиях хронического психического стресса, обусловленного гражданским конфликтом на Донбассе, на протяжении 5-6,5 лет. С целью выявления у больных сопутствующей патологии «расстройство адаптации» врачом-психотерапевтом было проведено скрининговое психологическое тестирование по шкале Бека (ШБ) 193 пациентов. Тестирование проводилось без подписания «Информированного согласия», но при добровольной готовности к сотрудничеству.

ШБ, используемая для выявления депрессии, а также оценки ее уровня, содержит 21 группу из четырех утверждений в группе (0-3) [70]. Пациент, прочитав группу утверждений, выбирает и отмечает то утверждение, которое точно отражает его самочувствие, образ мыслей или настроение на этой неделе, включая сегодняшний день. Если пациент считает, что несколько утверждений кажутся ему одинаково справедливыми, он отмечает их номера. При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель; номер выбранного утверждения соответствует количеству баллов за тот или иной ответ. В соответствии со ШБ предварительный диагноз «депрессия» предполагается при общем балле от 20 и более. Больные, показавшие такие результаты, направлялись на консультацию психиатра с целью установления клинического диагноза «депрессия» и определения дальнейшей тактики ведения пациента. Результат менее 10 баллов свидетельствует об отсутствии депрессивных тенденций и хорошем эмоциональном состоянии пациента [31; 70]. Согласно дизайну исследования такие больные в дальнейшее исследование не включались. Результат от 10 до 19 баллов свидетельствует о депрессии «ситуативного или невротического» генеза. Было выявлено 98

таких больных, которым было предложено принять участие в дальнейшем исследовании.

Как уже отмечалось, предварительный диагноз «ситуационная депрессия» был верифицирован врачом-психотерапевтом у 98 больных стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда. Все больные ознакомились с содержанием «Информированного согласия», в котором изложены основная цель исследования, его продолжительность, права пациента, и подписали его.

В ближайшие 1-5 рабочих дней больные, подписавшие «Информированное согласие», были консультированы врачом-психиатром с целью верификации клинического диагноза – «расстройство адаптации». У всех 98 больных стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда был верифицирован сопутствующий диагноз, поскольку были выявлены клинические критерии РА (F43.2) в соответствии с МКБ-10. После постановки клинического диагноза врачом-психиатром была определена тактика ведения пациентов, включающая аутотренинг, функциональную музыку и глицин, один из препаратов, используемых для лечения РА.

На первом визите была оценена приверженность больных лечению (комплаентность) по ШМГ. ШМГ позволяет оценить исходную приверженность пациентов лечению, а также динамику этого показателя в ходе исследования. Шкала предназначена для заполнения самим пациентом. Возможна также альтернатива – врач зачитывает вопросы и помечает 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. COMPLAINT (приверженными лечению) 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. С больными была проведена беседа о важности

соблюдения режима приёма лекарственных средств [70], а также рекомендовано ведение дневника самоконтроля.

Для выявления возможных психосоциальных, материальных причин и причин военного характера, способствующих развитию РА у больных стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда, проживающих на территории Донбасса, проводился опрос по опроснику «Донбасский синдром» (ОДС), состоящий из 15 вопросов [31; 32; 70]. 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.

Также проводился опрос по опроснику «Факторы стрессогенности COVID-19» (ФС COVID-19), который является рабочей инициативой сотрудников Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К.Гусака и Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» [70].

Опросник содержит 12 вопросов, которые позволяют выявить психическое состояние человека, обусловленное пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, способной привести к развитию у него стресса. Ответ на каждый вопрос предполагает градации «нет», «иногда», «часто» и «постоянно», которые оцениваются соответственно, как «0», «1», «2» и «3» балла. Минимальное количество баллов, которое может набрать респондент – 0, максимальное – 36. Чем большее количество баллов набирает респондент, тем выше у него уровень стрессогенности. Нами предложено оценивать уровень стрессогенности от 1 до 18 (включительно) баллов, как «умеренный», а от 19 до 36 баллов, как «высокий».

Оценка качества жизни (КЖ) пациентов проводилась с помощью русской редакции опросника «SF-36» («SF-36 Health Status Survey») [70]. Опросник содержит 36 вопросов, которые охватывают 8 категорий качества жизни, что 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») [35]:

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 КЖ.

Методика была валидизирована при исследовании лиц, относящихся к разным популяциям. В настоящее время «SF-36» считается «золотым стандартом» общих методик оценки КЖ [70].

Как указывалось выше, всем больным предписывалось ежедневное ведение дневника самоконтроля, в котором отмечались жалобы, приём лекарств, согласно назначениям врача, а также регистрировались все приступы стенокардии и приём нитроглицерина короткого действия

(сублингвально по 500 мкг), проведение психотерапевтических процедур, оценивалась переносимость лечения.



Рисунок 2.1 – Используемые методы исследования

2.1.2 Этап II (1-12 недели)

В начале этапа II (неделя 1) исследования, в котором приняли участие 98 больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации

миокарда, было осуществлено распределение пациентов в 2-е группы. Больные 1-ой группы (n=48) получали антиангинальную терапию и фармакопсихотерапевтическое лечение, лечение пациентов 2-ой группы (n=50) включало антиангинальную терапию, фармакопсихотерапевтическое лечение и L-аргинин.

Таким образом, лечение больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда на протяжении 12-ти недель в группах было следующим:

- 1-ая группа (48 человек) – антиангинальная терапия + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом) + аутотренинг + функциональная музыка;
- 2-ая группа (50 человек) – антиангинальная терапия + L-аргинин (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом) + аутотренинг + функциональная музыка.

Больные обеих групп ежедневно прослушивали функциональную музыку. Электронный ресурс, который предоставлялся, 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=FL2ReWI01LI>,

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

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

В дальнейшем визиты больных осуществлялись на 2-ой, 4-ой, 8-ой, 12-ой неделях. В ходе этих визитов выполнялись:

- анализ жалоб;

- анализ дневника самоконтроля (контроль приёма назначенного фармакотерапевтического лечения, учёт приступов стенокардии и приёма нитроглицерина короткого действия, проведение психотерапевтического лечения);
- физикальное обследование.
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови.

Безопасность лечения больных обеих групп контролировали путём определения влияния лечения на следующие показатели крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, содержащих гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ) и электролиты (натрий, калий, кальций, хлор) [48]. Показатели оценивались исходно (неделя 0), а также на 2-ой, 4-ой, 8-ой и 12-ой неделях.

Исходно (неделя 0) и на 12-ой неделе оценивали состояние обмена липидов. Оценивали показатели общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле [21]:

$$\text{ИА} = \frac{\text{ОХС} - \text{ЛПВП}}{\text{ЛПВП}}$$

При оценке переносимости 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 анализировалась больными по предложенной шкале, согласно которой лечение оценивалась как переносимое «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно» [70].

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»; «неудовлетворительно» оценивалась переносимость в случаях наличия более трех жалоб значительной степени выраженности [48]. Переносимость лечения у больных оценивали на каждом визите: исходно (неделя 0), а также на 2-ой, 4-ой, 8-ой, 12-ой неделях.

Для оценки функционального состояния эндотелия сосудов (неделя 0 и неделя 12) из каждой группы больных были сформированы группы 1.1, 2.1 и 3.1 (группа контроля) по 30 человек в каждой. Использовалась методика D. Celermajer и соавт. [64; 68], которая предполагает наличие группы контроля (здоровые добровольцы), включающая также 30 человек.

Оценку эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (ЭРСТ) 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 локации плечевой артерии и накачивали ее до давления, превышающего АД на 50 мм рт.ст. [68].

Оригинальная методика, предложенная D.Celermajer и соавт. [64], 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 им

В.К. Гусака (рационализаторское предложение, удостоверение № 103 от 30.09.1999), согласно которой время окклюзии составляет 2,5 минуты [64; 68].

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 [64; 70]. В случае регистрации у пациентов констрикции плечевой артерии или отсутствия ее расширения через 60-90 секунд реактивной гиперемии, осуществлялось измерение диаметра сосуда через каждые 30 секунд в течение 5 минут [70]. 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 [64]. 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 констрикция считаются патологическими. Действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов экзогенные нитраты, например нитроглицерин (как донатор оксида азота), во всех случаях вызывают эндотелийнезависимую вазодилатацию [70].

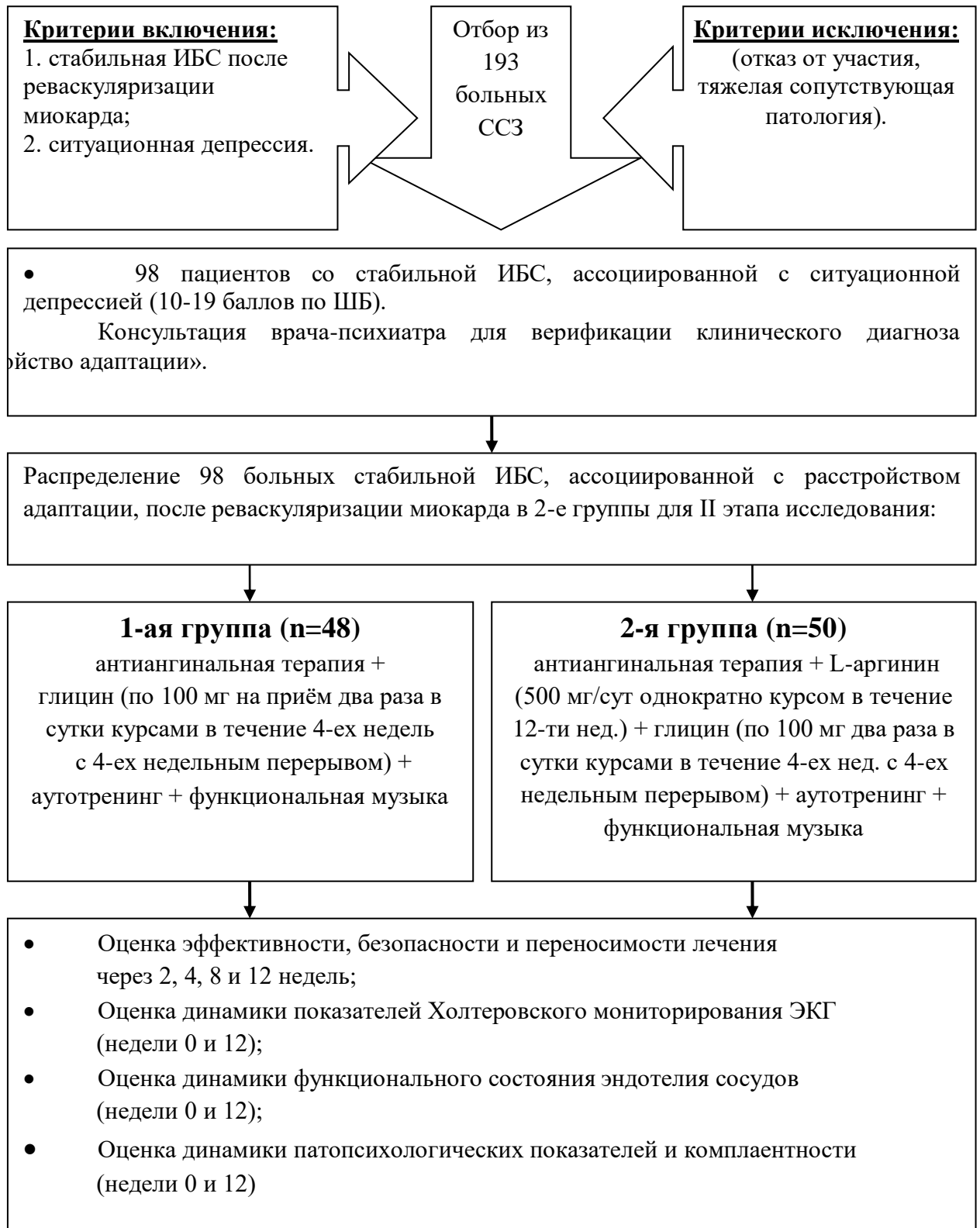


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования

Для проведения оценки прямых затрат на лечение нами был выбран анализ «стоимости лечения» [127; 129]. Данный анализ позволяет рассчитать

прямые затраты, т.е. оценить количество денежных средств, затраченных на включение в терапию L-аргинина.

Проведена ретроспективная оценка затрат на лечение в течение 2 недель до включения в плановую фармакотерапию терапию L-аргинина. Стоимость одного дня планового лечения (в рос. рублях), рассчитывалась путём деления розничной стоимости в аптеке каждого из препаратов, принимаемых пациентом ежедневно, на количество таблеток в упаковке (стоимость одной таблетки) и умножением на кратность приёма препарата в сутки. Стоимость лечения в течение 2 недель рассчитывалась путём умножения стоимости одного дня лечения на 14. К полученной сумме была добавлена сумма, затраченная на включение L-аргинина в дозе 500 мг/сутки куром на 2 недели.

2.2 Оценка валидности, чувствительности и специфичности использованного в исследовании опросника «Факторы стрессогенности COVID-19»

Опросник содержит 12 вопросов, которые позволяют выявить психическое состояние человека, обусловленное пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, способной привести к развитию у него стресса. Ответ на каждый вопрос предполагает градации «нет», «иногда», «часто» и «постоянно», которые оцениваются соответственно, как «0», «1», «2» и «3» балла. Минимальное количество баллов, которое может набрать респондент – 0, максимальное – 36. Чем большее количество баллов набирает респондент, тем выше у него уровень стрессогенности. Нами предложено оценивать уровень стрессогенности от 1 до 18 (включительно) баллов, как «умеренный», а от 19 до 36 баллов, как «высокий».

В ходе исследования было опрошено 985 человек в возрасте от 18 до 64 лет. В опросе приняли участие студенты 1-6 курсов ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»,

врачи, средний и младший медицинский персонал лечебных учреждений г. Донецка, работники сферы обслуживания (провизоры аптек) и пенсионеры. Респонденты были распределены по возрасту в две группы: 1-ая группа от 18 до 40 лет (509 человек – 51,7%); 2-ая группа от 41 года и старше (476 человек – 48,3%).

Таблица 2.1 – Опросник «Факторы стрессогенности COVID-19»

№ вопроса	Содержание вопроса
Вопрос 1	Опасаетесь ли Вы ухудшения своего здоровья в связи пандемией коронавирусной инфекции?
Вопрос 2	Вы боитесь заразиться коронавирусной инфекцией?
Вопрос 3	Беспокоит ли Вас ограничение общения с друзьями, вызванное пандемией коронавирусной инфекции?
Вопрос 4	Стали ли Вы чаще, чем обычно, прислушиваться к своим ощущениям (симптомам) в связи с пандемией коронавирусной инфекции?
Вопрос 5	Вызывает ли у Вас беспокойство факт, что Ваш знакомый (родственник) перенес коронавирусную инфекцию?
Вопрос 6	Есть ли у Вас опасение, что эта инфекция пришла навсегда?
Вопрос 7	Беспокоитесь ли Вы о том, что кто-то из Ваших знакомых (родственников) может заразиться коронавирусной инфекцией?
Вопрос 8	Есть ли у Вас опасение, что Вы можете стать источником заражения коронавирусной инфекцией?
Вопрос 9	Есть ли у Вас ощущение, что Вы стали раздражительны в период ограничительных мер, связанных с коронавирусной инфекцией?
Вопрос 10	Есть ли у Вас опасение, что любой человек, встретившийся Вам, может стать источником заражения коронавирусной инфекцией?
Вопрос 11	Вы считаете, что пандемия коронавирусной инфекции более опасна, чем военные действия на Донбассе?
Вопрос 12	Вы испытываете беспокойство при просмотре новостей о пандемии коронавирусной инфекции?

Большая часть респондентов (802 человека – 81,4%) давали ответы на вопросы, пользуясь персональными компьютерами или смартфонами.

Опрос проводился с помощью on-line офисного пакета Google Docs, а именно Google Forms в виде множественного выбора. За статистикой ответов наблюдали непосредственно в форме, а ответы респондентов были отображены в автоматически созданной таблице Google ([URL:https://pedsovet.su/online/5968_kak_sdelat_google_formu_i_opros](https://pedsovet.su/online/5968_kak_sdelat_google_formu_i_opros)).

Остальные участники опроса давали ответы в ходе интервьюирования, либо самостоятельно отвечали на вопросы, заполняя опросник на бумажном носителе.

Всего в опросе приняли участие 985 респондентов, из них: 461 (46,8%) мужчина и 524 (53,2%) женщины. Распределения по полу в обеих группах статистически не значимы. Средний возраст мужчин составил $31,6 \pm 5,5$ лет, а женщин $32,8 \pm 5,6$.

Таблица 2.2 – Структура ответов на опросник «Факторы стрессогенности COVID-19» (абс., %)

№ вопроса	Ответы			
	Нет	Иногда	Часто	Постоянно
Вопрос 1	392 (39,8%)	449 (45,6%)	75 (7,6%)	69 (7%)
Вопрос 2	364 (37%)	421 (42,7%)	112 (11,4%)	88 (8,9%)
Вопрос 3	267 (27,1%)	359 (36,4%)	192 (19,5%)	167 (17%)
Вопрос 4	133 (13,5%)	291 (29,5%)	454 (46,1%)	107 (10,9%)
Вопрос 5	30 (3,1%)	90 (9,1%)	717 (72,8%)	148 (15%)
Вопрос 6	44 (4,4%)	169 (17,2%)	730 (74,1%)	42 (4,3%)
Вопрос 7	147 (14,9%)	420 (42,6%)	229 (23,3%)	189 (19,2%)
Вопрос 8	140 (14,2%)	343 (34,8%)	394 (40%)	108 (11%)
Вопрос 9	131 (13,3%)	251 (25,5%)	471 (47,8%)	132 (13,4%)
Вопрос 10	119 (12,1%)	368 (37,4%)	421 (42,7%)	77 (7,8%)
Вопрос 11	53 (5,4%)	155 (15,7%)	737 (74,8%)	40 (4,1%)
Вопрос 12	49 (5,0%)	161 (16,3%)	720 (73,1%)	55 (5,6%)

Структура и распределение ответов на вопросы «Факторы стрессогенности COVID-19» в 1-ой и 2-ой группах (младше 40 лет и старше 40 соответственно), не является статистически значимыми ($p < 0,05$).

Анализ ответов на опросник показал, что респондентов существенно беспокоят такие моменты, как перенесенная инфекция COVID-19 знакомыми (родственниками); опасение, что инфекция пришла навсегда; испытывают беспокойство при просмотре новостей о пандемии (соответственно ответы 5; 6; 12). В тоже время жители Донецка не считают пандемию COVID-19 опасней, чем военные действия на Донбассе (ответ 11).

Анализ надежности опросника

Сводный отчет по наблюдениям

		N	%
Наблюдения	Валидные	985	100,0
	Исключено	0	0,0
	Всего	985	100,0

Сводный отчет по наблюдениям

Альфа Кронбаха	Альфа Кронбаха на основе стандартизованных пунктов	N элементов
0,898	0,898	2

Комбинационная таблица factors * contrast3

			contrast3		Всего
			0,00	1,00	
factors	,00	Количество	583	52	635
		Ожидаемое количество	541,3	93,7	635,0
		% в contrast3	95,6%	13,6%	67,5%
	1,00	Количество	54	296	350

	Ожидаемое количество % в contrast3	25,1 6,9%	11,9 83,8%	37,0 32,5%
Всего	Количество	639	346	985
	Ожидаемое количество	639,0	346,0	985,0
	% в contrast3	100,0%	100,0%	100,0%

Интерпретация полученных результатов

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%.

Разработанный опросник «Факторы стрессогенности COVID-19» позволяет выявлять у различных контингентов населения дистрессовые состояния, потенциально связанные с такой донологической и нозологически очерченной психической патологией как синдром эмоционального выгорания, расстройство адаптации, острая реакция на стресс, посттравматическое стрессовое расстройство, вызванные пандемией COVID-19.

2.3 Характеристика контингента, принявшего участие во II этапе исследования

Как уже было отмечено, во II этап исследования было включено 98 больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда.

Характеристика больных, включенных во II этап исследования, по полу и возрасту представлена в таблице 2.3.

Как видно из таблицы 2.3 не было выявлено статистически значимых различий распределения больных в двух группах ни по возрасту ($p=0,81$), ни по полу ($p=0,92$).

Таблица 2.3 – Распределение больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда по возрасту и полу (абс., %)

Возраст	1 группа (n=48)		2 группа (n=50)	
	Мужчины (n=23; 47,9%)	Женщины (n=25; 52,1%)	Мужчины (n=21; 42%)	Женщины (n=29; 58%)
40-59 лет	27 (56,2%)		28 (56%)	
	15 (55,6%)	12 (44,4%)	16 (57,1%)	12 (42,9%)
60 лет и старше	21 (43,8%)		22 (44%)	
	9 (42,9%)	12 (57,1%)	9 (40,9%)	13 (59,1%)

Включенные в исследование больные предъявляли жалобы на боли за грудиной, возникающие при физической нагрузке. Данные жалобы клинически соответствовали стабильной стенокардии напряжения I-II ФК. ФК стенокардии оценивался на основании результатов теста ТШХ, что представлено в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Показатели исходного состояния пациентов, включенных в исследование

Показатели	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
ЧСС (ударов/мин.), $\bar{X} \pm m$	63,8±4,5	64,3±4,4
Систолическое АД (мм рт.ст.), $\bar{X} \pm m$	132,6±7,2	134,1±7,9
Диастолическое АД (мм рт.ст.), $\bar{X} \pm m$	78,8±5,1	79,2±5,2
ТШХ (метры), $\bar{X} \pm m$	478,7±28,7	472,5±28,9
Стенокардия ФК I, абс. (%)	6 (12,5%)	7 (14,0%)
Стенокардия ФК II, абс. (%)	42 (87,5%)	43 (86,0%)

Согласно информации, полученной от пациентов, до начала исследования большинство (72,9±3,6% в 1-ой группе и 82,0±4,1% во 2-ой группе) больных нуждались в 2-3-ех таблетках сублингвального нитроглицерина в сутки (см. табл. 2.5).

Таблица 2.5 – Потребность в сублингвальном нитроглицерине у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда до начала лечения (Абс. (среднее значение доли %, $P \pm e$))

Таблетки нитроглицерина (штук/сутки)	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
4 и более	2 (4,2±0,2%)	1 (2,0±0,1%)
3	12 (25,0±1,25%)	14 (28,0±1,4%)
2	23 (47,9±2,4%)	27 (54,0±2,7%)
1	9 (18,7±0,9%)	6 (12,0±0,6%)
0	2 (4,2±0,2%)	2 (4,0±0,2%)

В обеих группах больных отмечались единичные случаи применения 4-ех и более таблеток в сутки. Необходимость приема сублингвального нитроглицерина свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой антиангинальной фармакотерапии.

Анализ состояния коронарного кровообращения больных представлен в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Показатели суточного мониторинга ЭКГ больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда, $\bar{X} \pm m$

Количество эпизодов депрессии сегмента ST (единиц/сутки)	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
Эпизоды депрессии сегмента ST болевые, связанные с физической нагрузкой		
4 и более	2 (4,2±0,2%)	1 (2,0±0,1%)
3	12 (25,0±1,25%)	14 (28,0±1,4%)
2	23 (47,9±2,4%)	27 (54,0±2,7%)
1	9 (18,7±0,9%)	6 (12,0±0,6%)
0	2 (4,2±0,2%)	2 (4,0±0,2%)

Эпизоды депрессии сегмента ST безболевые, связанные с физической нагрузкой		
7 и более	1 (2,1±0,1%)	1 (2,0±0,1%)
6	1 (2,1±0,1%)	2 (4,0±0,2%)
5	4 (8,3±0,4%)	3 (6,0±0,2%)
4	19 (39,6±1,9%)	23 (46,0±2,3%)
3	14 (29,2±1,4%)	13 (26,0±1,3%)
2	6 (12,5±0,6%)	4
1	3 (6,2±0,3%)	2 (4,0±0,2%)
0	-	-

По данным суточного мониторинга ЭКГ (эпизоды депрессии сегмента ST болевые и безболевые, возникающие при нагрузке) у большей части больных обеих групп наблюдалось по 2-3 болевых эпизода депрессии сегмента ST (72,9±3,6% в 1-ой группе и 82,0±4,1% во 2-ой группе). Исходно у равного количества пациентов в обеих группах (по 6 в каждой из групп больных, что составляло 12,5±0,6% в 1-ой и 12,0±0,6% во 2-ой группе) наблюдались по 5, 6, 7 и более безболевых, связанных с физической нагрузкой, эпизодов депрессии сегмента ST.

Статистически значимого различия показателей Холтеровского мониторинга ЭКГ ($p > 0,05$) между группами до начала лечения не выявлено ($p < 0,05$ для всех показателей).

Показатель уровня депрессии по ШБ у больных обеих групп составил 15,2±0,3 балла (см. табл. 2.7), что соответствует депрессии «ситуативного или невротического» генеза.

Оценивая вероятное влияние факторов, обусловленных военными действиями на Донбассе и пандемией COVID-19, можно отметить, что оба эти обстоятельства могли привести к развитию ситуационной депрессии. Так, средний показатель по ОДС (см. табл. 2.7) составил 7,3±0,1 и 7,2±0,2 балла (в 1-ой и 2-ой группах соответственно), 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 2.7 – Показатели уровней депрессии по ШБ, комплаентности по ШМГ, ОДС и ФС COVID-19 у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда (баллы)

Показатели	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
Депрессии по ШБ	15,3±0,3	15,1±0,3
Комплаентности по ШМГ	2,7±0,1	2,8±0,1
ОДС	7,3±0,1	7,1±0,2
ФС COVID-19	22,2±0,4	21,8±0,3

Уровень стрессогенности (см. табл. 2.7), согласно опроснику «ФС COVID-19», составил 22,0±0,4 балла и расценивается как «высокий». Это позволяет утверждать, что воздействие на психическое состояние больных факторов, обусловленных пандемией новой инфекцией COVID-19, способно привести к развитию у них стресса.

Анализ показателя приверженности лечению по ШМГ (табл. 2.7) показал, что больные стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда имеют низкую комплаентность, что может негативно отразиться на результатах проводимого лечения. Показатель комплаентности по ШМГ составил 2,7±0,1 и 2,8±0,1 балла соответственно в 1-ой и 2-ой группах.

На рисунках 2.3 и 2.4 представлена зависимость показателей ОДС и «ФС COVID-19» от уровня депрессии по ШБ у больных 1-ой и 2-ой групп.

В обеих группах наблюдается положительная корреляционная связь между уровнем депрессии и количеством баллов, набранных пациентами по двум опросникам. Анализ ответов по ОДС свидетельствует о высоком уровне депрессии, а основными причинами являются факторы военного, финансового, социального и гуманитарного характера.

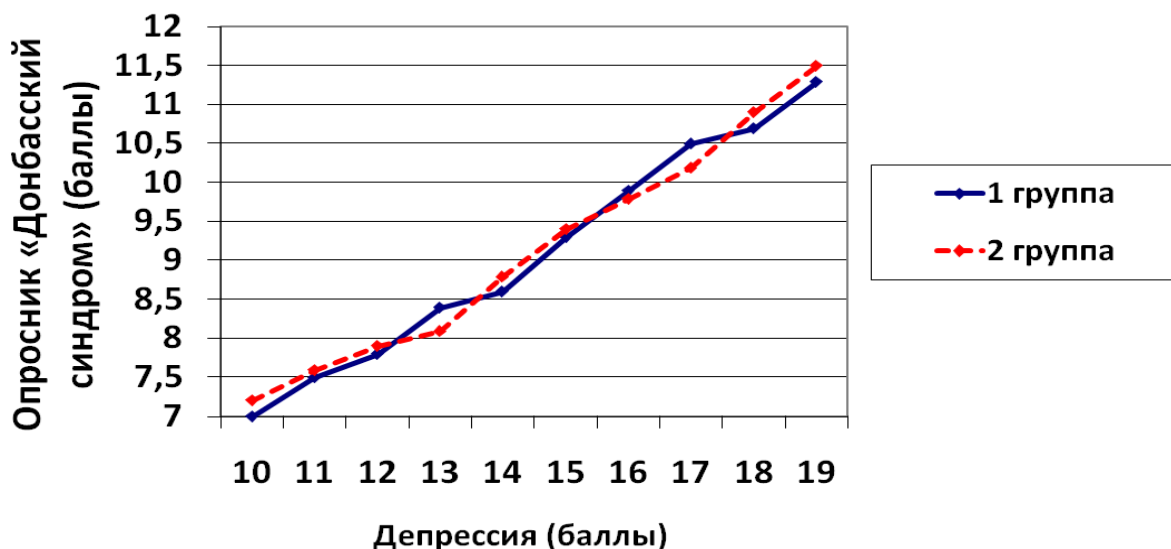


Рисунок 2.3 – Зависимость показателя по ОДС от уровня депрессии по ШБ у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда

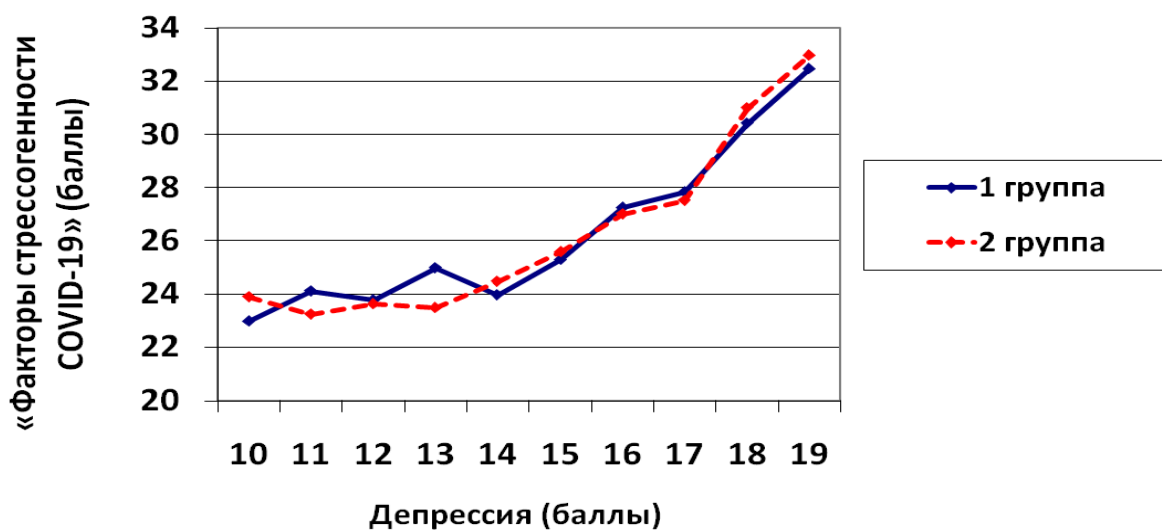


Рисунок 2.4 – Зависимость показателя по опроснику «ФС COVID -19» от уровня депрессии по ШБ у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда

Не выявлено статистически значимого различия по показателям депрессии по ШБ, комплаентности по ШМГ, ОДС и ФС COVID-19 между группами до начала лечения ($p < 0,05$ для всех показателей).

Таким образом, психоэмоциональное состояние больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда находится на неудовлетворительном уровне и нуждается в

Низкий уровень комплаентности данного контингента больных диктует необходимость проведения дополнительных мероприятий по повышению приверженности лечению.

Результаты, приведенные в таблице 2.8, свидетельствуют о том, что у больных обеих групп, а также в контрольной в группе скорость кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии увеличивалась.

Таблица 2.8 – Показатели индуцированной эндотелийзависимой вазодилатации у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Скорость кровотока в плечевой артерии (см/с) после внешней окклюзии		Диаметр плечевой артерии (см) в ответ на ускорение кровотока	
	До окклюзии	После окклюзии	До окклюзии	После окклюзии
Контрольная группа (n=30)	21,4±1,5	26,8±1,3*	0,553±0,002	0,661±0,003*
1.1 группа (n=30)	20,2±1,3	25,7±1,5*	0,542±0,002	0,588±0,003
2.1 группа (n=30)	20,5±1,4	25,1±1,4*	0,545±0,003	0,591±0,003

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателем до окклюзии.

Эти различия статистически значимы ($p < 0,05$). В контрольной группе наблюдалось увеличение ($p < 0,05$) диаметра плечевой артерии (см) в ответ на ускорение кровотока. Это свидетельствует о нормальной реакции плечевой артерии в ответ на внешнюю окклюзию у больных всех групп.

У больных обеих групп ускорение скорости кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии не приводило к значимому увеличению ($p > 0,05$) диаметра плечевой артерии. Это свидетельствует об отсутствии

нормальной реакции плечевой артерии в ответ на внешнюю окклюзию у больных этих групп. Не выявлено статистически значимого различия по показателям скорости кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии и диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока между обеими группами пациентов до начала лечения ($p < 0,05$ для всех показателей).

У больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда было выявлено значительное снижение КЖ по всем категориям использованного в исследовании опросника, причем эти изменения носили однотипный характер, что представлено в таблице 2.9.

Таблица 2.9 – Показатели качества жизни больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда, $\bar{X} \pm m$

Показатели	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
Физическое функционирование	51,6± 12,6	51,9± 11,7
Рольевые ограничения вследствие физических проблем	52,3± 10,9	52,5± 11,0
Физические боли	53,8± 13,3	54,2± 13,8
Восприятие общего состояния здоровья	55,8± 12,0	57,1± 12,2
Энергичность / жизнеспособность	55,7± 10,8	56,7± 9,9
Социальное функционирование	49,1± 11,0	49,5± 10,8
Рольевые ограничения вследствие эмоциональных проблем	42,6± 15,8	44,3± 16,3
Психическое здоровье	51,0± 10,9	52,0± 11,0

В наибольшей степени КЖ больных страдало по таким пунктам как: «социальное функционирование», «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем», а также «физические боли», «физическое функционирование». То есть у данного контингента больных, ограничения возникают при выполнении ими физических нагрузок, в исполнении социальных ролей, общении, выполнении обычной ежедневной деятельности, вследствие проблем, связанных с основным заболеванием.

Не выявлено статистически значимого различия по показателям КЖ между группами до начала лечения ($p < 0,05$ для всех показателей).

Как видно из таблицы 2.10 у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда, показатель ЛПНП в 2 раза превышает целевой уровень в обеих группах. Данное обстоятельство свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой гиполипидемической терапии. Всем пациентам, включенным в исследование, были увеличены в два раза дозы статинов, которые пациенты получали.

Таблица 2.10 – Показатели обмена липидов у больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда, $\bar{X} \pm m$

Показатели	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
ОХ (ммоль/л)	5,26±0,32	5,38±0,37
ТГ (ммоль/л)	1,91±0,11	1,96±0,13
ЛПВП (ммоль/л)	1,0±0,06	0,99±0,06
ЛПНП (ммоль/л)	2,84±0,17	2,93±0,18
ЛПОНП (ммоль/л)	0,87±0,06	0,89±0,07
ИА	4,26±0,25	4,38±0,27

Общеклинические и биохимические показатели крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина, СОЭ, общий билирубин и креатинин, ЩФ, АсАТ, АлАТ, натрий и калий) больных всех групп до начала лечения (см. табл. 2.11) находятся в пределах возрастной нормы.

Таблица 2.11 – Гематологические и биохимические показатели больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда, $\bar{X} \pm m$

Показатели	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
Эритроциты (Т/л)	4,53±0,21	4,51±0,19
Гемоглобин (г/л)	134,61±7,47	134,49±7,38

Лейкоциты (Г/л)	6,43±0,88	6,41±0,86
СОЭ (мм/час)	7,05±0,89	7,04±0,88
Билирубин (ммоль/л)	7,05±0,87	7,05±0,86
Креатинин (мкмоль/л)	77,53±5,81	77,78±5,69
ЩФ (Ед/л)	101,98±5,81	99,94±6,86
АсАТ (Ед/л)	23,34±1,27	23,76±1,23
АлАТ (Ед/л)	23,56±1,32	23,06±1,33
Натрий (ммоль/л)	141,04±1,48	142,01±1,39
Калий (ммоль/л)	4,11±0,52	3,40±0,73
Кальций (ммоль/л)	2,28±0,11	2,29±0,09
Хлор (мкмоль/л)	101,02±1,59	101,95±1,51

Статистически значимых различий по общеклиническим и биохимическим показателям крови между группами до начала лечения не выявлено ($p < 0,05$ для всех показателей).

2.4 Методы статистики

Все результаты исследований 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 [49].

ГЛАВА 3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ, ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

В данной главе представлен анализ влияния комплексного лечения на: потребность пациентов в сублингвальном нитроглицерине; толерантность к физическим нагрузкам; показатели суточного мониторирования ЭКГ (по Холтеру), а также на функциональное состояние эндотелия сосудов больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда, полученные в ходе этапа II исследования, который продолжался, согласно дизайну, с 1-ой по 12-ую недели.

3.1 Влияние комплексного лечения на потребность в сублингвальном нитроглицерине у больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда

Согласно информации, полученной от пациентов во время беседы, до начала исследования большинство ($72,9 \pm 3,6\%$ в 1-ой группе и $82,0 \pm 4,1\%$ во 2-ой группе) больных нуждались в 2-3-ех таблетках сублингвального нитроглицерина в сутки (см. табл. 3.1). В обеих группах больных отмечались единичные случаи применения 4-ех и более таблеток в сутки. Необходимость приема сублингвального нитроглицерина свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой антиангинальной фармакотерапии. Была проведена коррекция доз назначенной ранее антиангинальной терапии. Пациентам 2-ой группы дополнительно назначен L-аргинин (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель).

Таблица 3.1 – Потребность в сублингвальном нитроглицерине у больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда в ходе этапа II исследования, [Абс. (среднее значение доли %, $P \pm e$)]

Период лечения	Таблетки нитроглицерина (штук/сутки)	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
исходно	4 и более	2 (4,2±0,2%)	1 (2,0±0,1%)
	3	12 (25,0±1,25%)	14 (28,0±1,4%)
	2	23 (47,9±2,4%)	27 (54,0±2,7%)
	1	9 (18,7±0,9%)	6 (12,0±0,6%)
	0	2 (4,2±0,2%)	2 (4,0±0,2%)
12 неделя	4 и более	-	-
	3	-	-
	2	8 (16,7±0,16%)*	7 (14,0±0,7%) *
	1	24 (50,0±2,5%)*	22 (44,0±2,2%)*
	0	16 (33,3±1,7%) *	21 (42,0±2,1%)* ^{\$}

Примечания: 1. * – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от исходных показателей;

2.^{\$} – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателей 1-ой группы.

К концу 12-ой недели лечения у пациентов обеих групп отмечалось снижение потребности в приёме сублингвального нитроглицерина, однако более значимым оно было у пациентов 2-ой группы, что представлено в таблице 3.1.

Так, не выявлено пациентов, нуждающихся в приёме 3-4-ех таблеток сублингвального нитроглицерина. Существенная часть больных (33,3±1,7% в 1-ой группе и 42,0±2,1% во 2-ой группе) полностью отказались от приёма нитроглицерина. Лишь у 16,7±0,16% пациентов 1-ой группы и 14,0±0,7% 2-ой группы отмечалась потребность в 2-ух таблетках препарата.

Таким образом, можно сделать заключение, что благодаря включению L-аргинина (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) в стандартную антиангинальную терапию больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда обеспечило снижение потребности в сублингвальном нитроглицерине с 2-4 таблеток до 0-1 таблетки в сутки.

3.2 Влияние комплексного лечения на толерантность к физическим нагрузкам у больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда

Для оценки ФК стенокардии и толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда в качестве нагрузочной пробы нами использовался ТШХ. Отмечается высокая корреляция между данными велоэргометрии и тредмил-теста с данными, полученными вовремя ТШХ, что позволяет, в том числе, осуществлять контроль эффективности лечения больных ИБС. Считается, что ТШХ соответствует субмаксимальной нагрузке.

Как видно из таблицы 3.2, у пациентов обеих групп исходные показатели ТШХ не различались ($p>0,05$). В процессе 12-ти недельного лечения в 1-ой группе больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда изменение показателя ТШХ на 1,4 % не были достоверными ($p>0,05$).

В тоже время, во 2-ой группе пациентов отмечается существенное улучшение показателя ТШХ до $540,1\pm 32,2$ метра в сравнении с исходным значением $472,5\pm 28,9$ метра, т.е. на $14,3\pm 0,8\%$ ($p<0,05$). Этот показатель ТШХ статистически ($p<0,05$) значимо отличался от показателя к концу 12-ой недели у больных 1-ой группы.

Таблица 3.2 – Динамика показателя теста шестиминутной ходьбы у больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования (м), $\bar{X} \pm m$

Период лечения	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
0 неделя	478,7±28,7	472,5±28,9
12 неделя	485,4±29,1	540,1±32,2* [§]

Примечания:

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

2.[§] – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателей 1-ой группы.

Таким образом, в сравнении со стандартной терапией, антиангинальная терапия, включающая L-аргинин (500 мг/сутки курсом в течение 12-ти недель) способствовала более выраженному повышению толерантности к физическим нагрузкам у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда.

Как видно из таблицы 3.3, до начала исследования, в обеих группах было сопоставимое количество больных, имеющих I ФК ИБС – в 1-ой группе 6 (12,5%) и во 2-ой группе 7 (14,0%); различия недостоверны ($p > 0,05$). Ко II ФК ИБС относилось 42 (87,5%) и 43 (86,0%) пациентов 1-ой и 2-ой групп соответственно; различия недостоверны ($p > 0,05$).

После 12-ти недель лечения, которое проводилось в исследовании, число пациентов 1-ой группы, имеющих II ФК ИБС, уменьшилось на $7,6 \pm 0,4\%$ ($p > 0,05$). Во 2-ой группе больных со II ФК ИБС стало на 11 человек меньше, чем до начала исследования, и составило 32 (64,0%). Остальные больные, согласно результатам ТШХ, перешли в I ФК ИБС, их число составило 18 (36,0%); для всех изменений выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателей 1-ой группы.

Таблица 3.3 – Динамика количества больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда, относящихся к I-II ФК стенокардии в ходе исследования, абс.(%)

ФК стенокардии	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
Исходно		
I	6 (12,5%)	7 (14,0%)
II	42 (87,5%)	43 (86,0%)
Через 12 недель		
I	9 (18,7%)*	18 (36,0%)*§
II	39 (81,3%)	32 (64,0%)*§

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

§ – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателей 1-ой группы.

Таким образом, стандартная терапия, включающая L-аргинин (500 мг/сутки курсом в течение 12-ти недель), способствовала не только повышению толерантности к физическим нагрузкам у больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда, но также обеспечивала переход из II ФК ИБС в I ФК ИБС.

3.3 Влияние комплексного лечения на показатели суточного мониторинга ЭКГ больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда

В таблице 3.4 представлен анализ состояния коронарного кровообращения больных на основании данных суточного мониторинга ЭКГ (эпизоды депрессии сегмента ST болевые и безболевые, возникающие при нагрузке).

Таблица 3.4 – Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе этапа II исследования, [Абс. (среднее значение доли %, P±e)]

Период лечения	Количество эпизодов депрессии сегмента ST (единиц/сутки)	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
		Эпизоды депрессии сегмента ST болевые, связанные с физической нагрузкой	
исходно	4 и более	2 (4,2±0,2%)	1 (2,0±0,1%)
	3	12 (25,0±1,25%)	14 (28,0±1,4%)
	2	23 (47,9±2,4%)	27 (54,0±2,7%)
	1	9 (18,7±0,9%)	6 (12,0±0,6%)
	0	2 (4,2±0,2%)	2 (4,0±0,2%)
12 неделя	4 и более	-	-
	3	-	-
	2	8 (16,7±0,16%)*	7 (14,0±0,7%) *
	1	24 (50,0±2,5%)*	22 (44,0±2,2%)*
	0	16 (33,3±1,7%) *	21 (42,0±2,1%)* [§]
Эпизоды депрессии сегмента ST безболевые, связанные с физической нагрузкой			
исходно	7 и более	1 (2,1±0,1%)	1 (2,0±0,1%)
	6	1 (2,1±0,1%)	2 (4,0±0,2%)
	5	4 (8,3±0,4%)	3 (6,0±0,2%)
	4	19 (39,6±1,9%)	23 (46,0±2,3%)
	3	14 (29,2±1,4%)	13 (26,0±1,3%)
	2	6 (12,5±0,6%)	4
	1	3 (6,2±0,3%)	2 (4,0±0,2%)
	0	-	-

12 неделя	7 и более	-	-
	6	-	-
	5	2 (4,2±0,2%)*	-
	4	17 (35,4±1,8%)*	14 (28,0±1,4%)*
	3	23 (47,9±2,4%)*	22 (44,0±2,1%)*
	2	3 (6,2±0,3%)	3 (4,0±0,2%)
	1	3 (6,2±0,3%)	11 (22,0±1,1%)*§
	0	-	-

Примечания: * – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от исходных показателей;

§ – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от показателей 1 группы.

У большей части больных обеих групп наблюдалось по 2-3 болевых эпизода депрессии сегмента ST (72,9±3,6% в 1-ой группе и 82,0±4,1% во 2-ой группе), что согласовывается с количеством приступов стенокардии и принимаемого больными нитроглицерина для купирования этих приступов (табл. 3.1). После 12-ти недель лечения уменьшение количества болевых эпизодов депрессии сегмента ST в 1-ой и 2-ой группах проходило аналогично снижению потребности пациентов в сублингвальном нитроглицерине (табл. 3.1). Наибольшее число больных, у которых прекратились болевые эпизоды, наблюдалось во 2-ой группе – 21 (42,0±2,1%), больные которой в составе антиангинальной терапии принимали L-аргинин; их количество было статистически значимо ($p<0,05$) больше, чем в 1-ой группе – 16 (33,3±1,7%).

Исходно у равного количества пациентов в обеих группах (по 6 в каждой из групп больных, что составляло 12,5±0,6% в 1-ой группе и 12,0±0,6% во 2-ой) наблюдались по 5, 6, 7 и более безболевых, связанных с физической нагрузкой, эпизодов депрессии сегмента ST. После 12-ти недель лечения пациентов с таким количеством безболевых эпизодов депрессии

сегмента ST во 2-ой группе не отмечалось (табл. 3.4). Лишь у 2 ($4,2 \pm 0,2\%$) пациентов 1-ой группы к концу исследования фиксировалось 5 безболевого эпизодов депрессии сегмента ST. У большинства пациентов обеих групп отмечено по 3-4 безболевого эпизода. Важно отметить, что во 2-ой группе пациентов, получавших L-аргинин, в 3,5 раза больше больных, у которых стал отмечаться лишь 1 безболевого эпизод депрессии сегмента ST, в сравнении с 1-ой группой (см. табл. 3.4). Это свидетельствует о важном преимуществе, которое обеспечивает включение L-аргинина в состав антиангинальной терапии больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда.

Таким образом, включение L-аргинина в состав антиангинальной фармакотерапии больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда обеспечивает большую эффективность лечения и способствует улучшению качества жизни пациентов.

3.4 Влияние комплексного лечения на функциональное состояние эндотелия сосудов больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда

Как уже было отмечено (см. главу 2), для проведения оценки ЭРСТ от каждой группы больных принимали добровольное участие по 30 пациентов из каждой группы (соответственно группы 1.1 и 2.1.); также в данном исследовании было предусмотрено участие группы контроля – 30 здоровых добровольцев.

Результаты, представленные в таблице 3.5, 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 3.5 – Оценка показателей скорости кровотока в плечевой артерии (см/с) после внешней окклюзии у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда и в контрольной группе в ходе исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	До окклюзии	После окклюзии
1.1 группа (n=30)		
0 неделя	20,2±1,3	25,7±1,5*
12 неделя	20,3±1,4	25,9±1,5*
2.1 группа (n=30)		
0 неделя	20,5±1,4	25,1±1,4*
12 неделя	20,4±1,3	25,3±1,5*
Контроль (n=30)		
0 неделя	21,4±1,5	26,8±1,3*
12 неделя	21,5±1,3	26,7±1,5*

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

При проведении анализа данных, представленных в таблице 3.6, установлено, что до лечения средние значения показателей диаметра плечевой артерии до окклюзии во всех группах не отличались ($p = 0,61$, критерий Крускалла-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 ($p = 0,42$, дисперсионный анализ). Это является свидетельством того, что до лечения реакция на окклюзию в обеих группах одинакова и отличается от реакции в группе контроля.

После проведения лечения (через 12 недель) не выявлено статистически значимых различий средних значений диаметра плечевой артерии до окклюзии в группах ($p = 0,53$, критерий Крускалла-Уоллиса), при

этом они не отличались от значений до проведения лечения ($p=0,76$, критерий Крускалла-Уоллиса). После окклюзии средние значения диаметра плечевой артерии отличались ($p<0,001$, критерий Крускалла-Уоллиса), причем, не выявлено статистически значимых различий между группами 1.1 ($0,642\pm 0,004$ см) и 2.1 ($0,638\pm 0,004$ см), $p>0,05$.

Таблица 3.6 – Оценка показателей диаметра плечевой артерии (см) в ответ на ускорение кровотока у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда и в контрольной группе в ходе исследования, $\bar{X}\pm m$

Период лечения	До окклюзии	После окклюзии
1.1 группа (n=30)		
0 неделя	0,542±0,002	0,588±0,003
12 неделя	0,542±0,003	0,622±0,004*
2.1 группа (n=30)		
0 неделя	0,545±0,003	0,591±0,003
12 неделя	0,548±0,002	0,663±0,004* [§]
Контроль (n=30)		
0 неделя	0,553±0,002	0,661±0,003*
12 неделя	0,552±0,003	0,662±0,003*

Примечания: * – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от показателей до окклюзии;

[§] – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от показателей 1-ой группы.

Таким образом, комплексное лечение, включающее стандартную антиангинальную терапию, психотерапевтический комплекс (аутотренинг + функциональная музыка) и глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки 4-ех недельными курсами с 4-ех недельным перерывом) для пациентов обеих групп изменила реакцию на окклюзию и приблизила ее к реакции в группе контроля (табл. 3.6).

В тоже время в группе 2.1 анализируемый показатель был выше, чем в группе 1.1, что свидетельствует об эффективности дополнительного включения L-аргинина (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) в комплексную терапию с целью восстановления вазодилатирующей функции эндотелия сосудов.

Данные, представленные в таблице 3.7, свидетельствуют о том, что в ответ на прием нитроглицерина у всех больных и группе контроля, возникает естественная реакция – вазодилатация, различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 3.7 – Оценка показателей диаметра плечевой артерии (см) после дилатации, вызванной нитроглицерином, у больных стабильной ИБС, сочетанной с РА, после реваскуляризации миокарда и в контрольной группе в ходе исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	До окклюзии	После окклюзии
1.1 группа (n=30)		
0 неделя	0,543±0,002	0,681±0,003*
12 неделя	0,546±0,003	0,689±0,003*
2.1 группа (n=30)		
0 неделя	0,545±0,002	0,691±0,003*
12 неделя	0,548±0,003	0,690±0,003*
Контроль (n=30)		
0 неделя	0,553±0,003	0,701±0,003*
12 неделя	0,552±0,003	0,702±0,003*

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

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. Выявленные нарушения регуляции сосудистого тонуса у больных обеих групп в начале наблюдения обусловлены изменением функционального состояния эндотелия сосудов.

Таким образом, установлено, что во 2-ой группе больных ста­бильной ИБС, сочетанной с РА, после ре­васкуляризации миокарда пре­одоление эндотелиальной дис­функции наблюдается после 12 недель комплексного лечения, включающего стандартную антиангинальную фарма­котерапию, фармако-психотерапевтический комплекс (ау­тотренинг + функциональная музыка + глицин) и L-ар­гинин в дозе 500 мг в сутки, однократно, курсом в течение 12-ти недель. Изменение диаметра плечевой ар­терии ($p < 0,001$) в ответ на ускорение скорости кровотока ($p < 0,05$) после внешней ок­к­люзии во 2-ой группе больных после 12 недель лечения ана­логично изменению диаметра у здоровых доб­ровольцев ($p < 0,01$). Включение глицина больным обеих групп (по 100 мг на приём два раза в сутки 4-ех недельными курсами с 4-ех недельным перерывом) не оказывало не­гативного влияния на пре­одоление эндотелиальной дис­функции.

3.5 Влияние комплексного лечения на состояние обмена липидов у больных ста­бильной ИБС, ассоциированной с РА, после ре­васкуляризации миокарда

Как видно из таблицы 3.8 у больных ста­бильной ИБС, ассоциированной с РА, после ре­васкуляризации миокарда исходно показатель ЛПНП в 2 раза превышает целевой уровень в обеих группах. Данное обстоятельство сви­детельствует о недостаточной эффективности проводимой гиполипидемической терапии. Всем пациентам, включенным в исследование, были увеличены в два раза дозы статинов, которые пациенты получали.

Таблица 3.8 – Динамика показателей обмена липидов у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
Уровень общего холестерина (ммоль/л)		
0 неделя	5,26±0,32	5,38±0,37
12 неделя	4,98±0,31	4,36±0,29* [#]
Уровень триглицеридов (ммоль/л)		
0 неделя	1,91±0,11	1,96±0,13
12 неделя	1,87±0,1	1,69±0,09*
Уровень липопротеидов высокой плотности (ммоль/л)		
0 неделя	1,0±0,06	0,99±0,06
12 неделя	1,03±0,06	1,18±0,07* [#]
Уровень липопротеидов низкой плотности (ммоль/л)		
0 неделя	2,84±0,17	2,93±0,18
12 неделя	2,11±0,15	1,91±0,16
Уровень липопротеидов очень низкой плотности (ммоль / л)		
0 неделя	0,87±0,06	0,89±0,07
12 неделя	0,78±0,05	0,76±0,06*
Индекс атерогенности		
0 неделя	4,26±0,25	4,38±0,27
12 неделя	3,98±0,23	3,36±0,19* [#]

Примечания: * – 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-ой группы.

В ходе исследования наблюдается позитивная динамика показателей обмена липидов у пациентов обеих групп, однако, более значимые изменения

выявлены у пациентов 2-ой группы, которые в составе стандартной терапии ИБС получали L-аргинин.

Так, у больных 2-ой группы к концу 12-ой недели уровень ОХС снизился на 23,4% ($p < 0,05$) с $5,38 \pm 0,37$ ммоль/л до $4,36 \pm 0,29$ ммоль/л; уровень ЛПВП повысился на 12,7% ($p < 0,05$) – с $0,99 \pm 0,06$ ммоль/л до $1,18 \pm 0,07$ ммоль/л; снижение ИА составило 30,3% ($p < 0,001$) – от исходного значения $4,38 \pm 0,27$ до $3,36 \pm 0,19$ (табл. 14). Отмечено также снижение уровня ТГ на 15,9% ($p < 0,05$) от исходного показателя $1,96 \pm 0,13$ ммоль/л до $1,69 \pm 0,09$ ммоль/л (табл.14).

К концу 12-ой недели лечения позитивные изменения показателей обмена липидов отмечены у пациентов обеих групп, однако, целевые уровни показателей ЛПНП в обеих группах достигнуты не были. Все позитивные изменения показателей обмена липидов, которые отмечены у пациентов 1-ой группы не были достоверными ($p > 0,05$). Таким образом, можно сделать заключение, что включение L-аргинина в комбинации со статинами в состав стандартной антиангинальной терапии больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда, проявляется улучшением ключевых показателей обмена липидов (ОХС, ТГ и ЛПВП), определяющих прогрессирование атеросклеротического процесса и снижением ИА. Показатели ЛПНП снизились, однако не достигли целевых значений в обеих группах.

ГЛАВА 4

ДИНАМИКА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И КОМПЛАЕНТНОСТИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ, ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

В данной главе представлены результаты оценки эмоционального статуса и уровня приверженности лечению, полученные в ходе этапа II исследования, который продолжался, согласно дизайну, с 1-ой по 12-ую недели.

4.1 Динамика уровня депрессии по ШБ у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе II этапа исследования (1-12 недели)

Как видно из таблицы 4.1, показатель психогенной ситуационной депрессии у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в двух группах пациентов исходно находился на уровне $15,1 \pm 0,3$ балла; различий показателя в 1-ой и 2-ой группах не было ($p > 0,05$).

В ходе I этапа (0 неделя), когда осуществлялась верификация диагноза «расстройство адаптации», фармако-психотерапевтическая коррекция не проводилось.

Однако, уже в период с 1-ой недели (табл. 4.1), когда больным стала проводиться фармако-психотерапевтическая коррекция в дополнение к антиангинальной терапии, отмечается снижение показателя депрессии по ШБ у пациентов обеих групп; изменения показателей в группах не отличались между собой ($p > 0,05$).

Таблица 4.1 – Динамика показателей уровня депрессии по ШБ у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	Показатели депрессии по ШБ (баллы)	
	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
исходно	15,3±0,3	15,1±0,3
2 неделя	14,7±0,4	14,6±0,4
4 неделя	12,3±0,3*	11,2±0,3* ^{\$}
8 неделя	11,3±0,3*	9,6±0,3* [#] ^{\$}
12 неделя	9,8±0,3* [#]	9,1±0,3* [#] ^{\$}

Примечания: * – 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-ой группы.

Начиная с 4-ой недели, статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателя депрессии по ШБ отмечено как в 1-ой, так и во 2-ой группах (табл. 4.1, рис. 4.1). Пациенты обеих групп получали фармакопсихотерапевтический комплекс: (аутотренинг (ежедневно) + функциональная музыка (ежедневно) + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами течение 4-ех недель с 4-е недельным перерывом)).

Во 2-ой группе больных снижение показателя депрессии по ШБ более значимое, чем в 1-ой, начиная с 4-ой недели ($p > 0,05$). У больных 2-ой группы, начиная с 8-ой недели, был достигнут нормальный показатель по ШБ (менее 10 баллов).

К окончанию II этапа (12-я неделя) у больных обеих групп анализируемый показатель составил менее 10 баллов, что соответствует уровню «отсутствие депрессивных тенденций» (табл. 4.1), при этом

снижение уровня депрессии у больных 2-ой группы было более эффективным, чем в 1-ой.

В целом, за время лечения в рамках II этапа (1-12 недели) в 1-ой группе больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда снижение показателя по ШБ составило $35,1 \pm 1,8\%$, а во 2-ой группе – $39,7 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$).

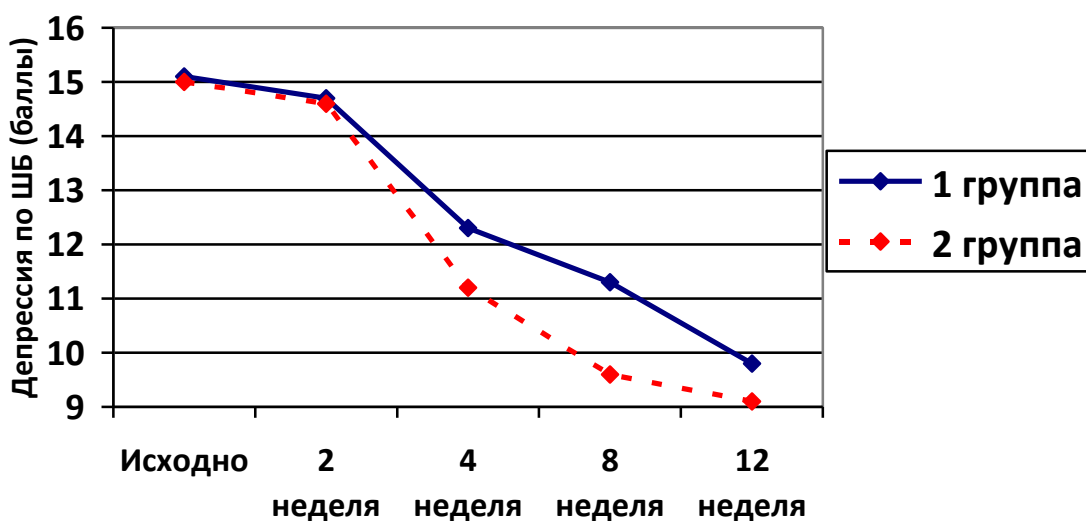


Рисунок 4.1 – Динамика показателей депрессии по ШБ (баллы) у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе этапа II исследования

В таблице 4.2 представлены данные, демонстрирующие количество пациентов в обеих группах, у которых в течение 12-ти недель (продолжительность II этапа) лечения показатель депрессии по ШБ составил менее 10 баллов. Таким образом, к концу 12-ой недели больных, которые перешли в категорию «отсутствие депрессивных тенденций», в 1-ой группе стало $64,6 \pm 3,2\%$, а во 2-ой – $74,0 \pm 3,7\%$. Количество больных с отсутствием депрессивных тенденций во 2-ой группе было больше, чем в 1-ой, эти различия достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 4.2 – Динамика снижения показателя депрессии по ШБ у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе этапа II исследования, [абс. (среднее значение доли %, $P \pm e$)]

Период лечения	Значение показателя (баллы)	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
исходно	≥ 10	48 (100%)	50 (100%)
	< 10	-	-
12 неделя	≥ 10	17 (35,4 \pm 1,8%) [#]	13 (26,0 \pm 1,3%) [#]
	< 10	31 (64,6 \pm 3,2%)	37 (74,0 \pm 3,7) ^{\$}

Примечания: [#] – 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-ой группы.

Вероятно, более выраженное снижение депрессии по ШБ у больных 2-ой группы связано с большей эффективностью антиангинальной терапии, включающей L-аргинин (500 мг в сутки, однократно, курсом в течение 12-ти недель).

4.2 Динамика уровня комплаентности больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе II этапа исследования (1-12 недели)

Анализируя данные, представленные в таблице 4.3, следует отметить, что, начиная со 2-ой недели комплексного лечения, включающего стандартную терапию и дополнительно фармако-психотерапевтический комплекс, отмечается положительная динамика показателей комплаентности в обеих группах больных. В среднем показатель по ШМГ к концу 2-ой недели увеличился на 18,0% у большинства больных ($p < 0,05$). В целом практически комплаентными больные стали, начиная с 4-ой недели лечения.

Таблица 4.3 – Динамика показателей уровня комплаентности по ШМГ больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда $\bar{X} \pm m$

Период лечения	Показатели по ШМГ (баллы)	
	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
исходно	2,7±0,1	2,8±0,1
2 неделя	3,2±0,1*	3,3±0,1*
4 неделя	3,4±0,1*	3,4±0,1*
8 неделя	3,6±0,2 [#]	3,6±0,2 [#]
12 неделя	3,7±0,2 [#]	3,7±0,2 [#]

Примечания: * – 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.

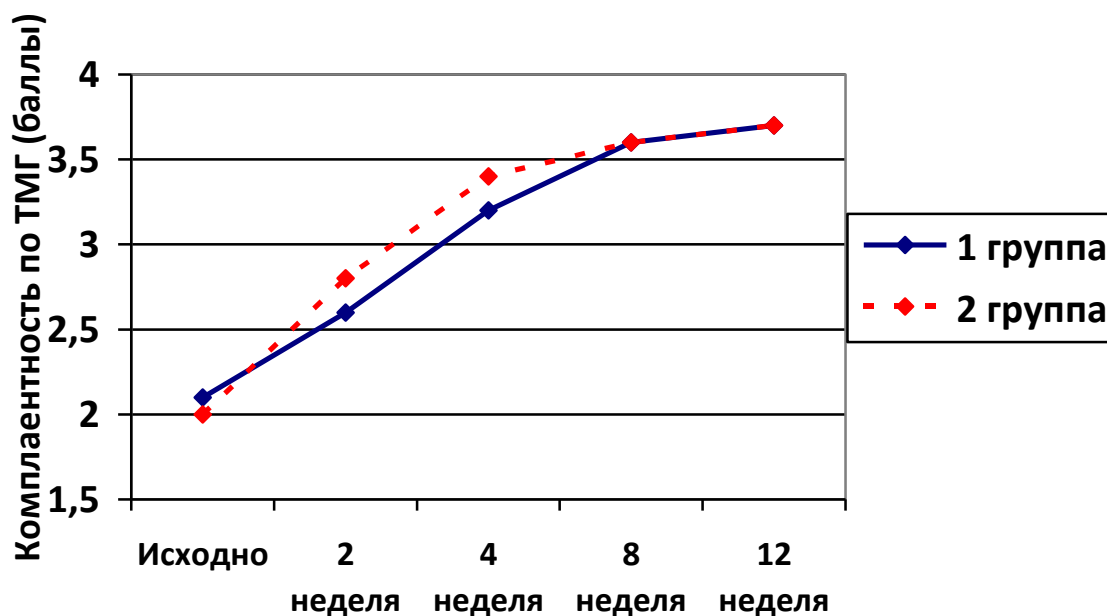


Рисунок 4.2 – Динамика показателей комплаентности по ШМГ (баллы) больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе этапа II исследования

Положительная динамика показателя комплаентности по ШМГ отмечалась на протяжении всего II этапа исследования (табл. 4.3; рис. 4.2). К концу 12-ой недели больные обеих групп продемонстрировали увеличение анализируемого показателя на $37,0 \pm 2,2\%$ (1-ая группа) и $32,1 \pm 2,1\%$ (2-ая группа) в сравнении с исходным значением ($p < 0,001$).

Представляется интересным анализ динамики перехода больных из категории «низкокомплаентных» пациентов в категории «недостаточно комплаентных» и «полностью комплаентных» (табл. 4.4). Полностью комплаентных больных в начале исследования в обеих группах больных не было. К концу 12-й недели такие пациенты появились в обеих группах: в 1-ой группе их было 35 (72,9%) пациентов, а во 2-ой группе – 38 (76,0%). Полностью некомплаентных больных к концу II этапа исследования не оставалось ни в одной группе (табл. 4.4). Большинство больных демонстрировали показатель комплаентности равный «4», что свидетельствует о высоком уровне приверженности лечению.

Таблица 4.4 – Динамика показателя комплаентности по ШМГ больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе II этапа исследования, абс. (%)

Период лечения	Значение показателя (баллы)	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
исходно	4	-	-
	3	34 (70,8%)	39 (78,0%)
	2	12 (25,0%)	8 (16,0%)
	1	2 (4,2%)	3 (6,0%)
12 неделя	4	35 (72,9%) [#]	38 (76,0%) [#]
	3	10 (20,8%) [#]	10 (20,0%) [#]
	2	3 (6,3%) [#]	2 (4,0%) [#]
	1	- [#]	- [#]

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

Предложенное больным стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда комплексное антиангинальное + фармакопсихотерапевтическое лечение в ходе II этапа существенно снизило показатели депрессии по ШБ, что закономерно обеспечило повышение приверженности лечению.

Совокупность таких факторов, как снижение уровня депрессии и повышение комплаентности, в конечном итоге, оказывало существенное влияние на эффективность медикаментозной терапии (см. главу 3).

Данные, полученные нами в ходе II этапа исследования, подтверждаются результатами работ, в которых отмечалось повышение эффективности лечения больных при различной соматической патологии, в том числе, при ИБС, в тех случаях, когда было достигнуто повышение приверженности лечению пациентов [1, 4, 72].

ГЛАВА 5

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ L-АРГИНИНА И ГЛИЦИНА БОЛЬНЫМИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ, ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

В данной главе представлены результаты оценки безопасности и переносимости длительного применения L-аргинина и глицина больными стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования. Представлены также данные о зарегистрированных побочных эффектах лекарственных средств (ЛС), полученные в ходе II этапа исследования, который продолжался, согласно дизайну, с 1-ой по 12-ую недели.

5.1 Безопасность длительного (12 недель) применения L-аргинина и глицина больными стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования

Как уже было отмечено лечение больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда на протяжении 12-ти недель в группах было следующим:

- 1-я группа (48 человек) – антиангинальная терапия + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом) + аутотренинг + функциональная музыка;
- 2-я группа (50 человек) – антиангинальная терапия + L-аргинин (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом) + аутотренинг + функциональная музыка.

Таким образом, больные обеих групп на протяжении 12-ти недель принимали глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки, курсами в течение 4-

ех недель с 4-ех недельным перерывом), а больные 2-й группы помимо глицина принимали также L-аргинин (500 мг в сутки однократно). За 12-ти недельный срок у больных обеих групп было два периода по 4-е недели, во время которых они принимали глицин.

Исходные значения лабораторных показателей крови (гематологические, биохимические и показатели минерального обмена) оценивались в неделю 0. В дальнейшем оценка безопасности и переносимости больными лечения осуществлялась на 2-ой, 4-ой, 8-ой, 12-ой неделях.

У больных 1-ой группы до начала исследования среднее значение показателя количества эритроцитов находилось на уровне 4,52 Т/л и существенно не менялось в ходе исследования. К моменту окончания лечения (12-ая неделя) этот показатель статистически значимо не отличался от исходного значения ($p < 0,05$) и находился на уровне 4,51 Т/л (табл. 5.1).

Недостовверными были также изменения со стороны уровня гемоглобина. Так, у пациентов исходно (неделя 0) среднее значение показателя уровня гемоглобина составляло 134,49 г/л, на 2-ой, 4-ой, 6-ой и 12-ой неделях исследования, соответственно 134,61; 134,91; 134,49 и 134,79 г/л ($p < 0,05$) (табл. 5.1).

В течение всего срока лечения у больных 1-ой группы не отмечалось достоверных изменений и со стороны количества лейкоцитов. Колебания среднего значения этого показателя находились в пределах от 6,40 Г/л до 6,42 Г/л (табл. 5.1), что свидетельствует об отсутствии влияния на лейкоцитарную формулу фармакотерапии, включающей глицин. Также не наблюдалось достоверных изменений со стороны показателя СОЭ. Этот показатель у больных находился в пределах физиологической нормы, а именно в диапазоне от 5,69 мм/час до 5,74 мм/час.

Анализ динамики биохимических показателей крови больных 1-ой группы (содержание общего билирубина, АлАТ, АсАТ, ЩФ и креатинина) не выявил существенных отличий в сравнении с исходными данными.

Таблица 5.1 – Динамика лабораторных показателей крови больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда при длительном приёме глицина в ходе исследования (1-ая группа, n=48), $\bar{X} \pm m$

Период лечения				
Исходно (неделя 0)	2 неделя	4 неделя	8 неделя	12 неделя
Эритроциты (Т/л)				
4,52±0,2	4,51±0,2	4,52±0,2	4,52±0,2	4,51±0,2
Гемоглобин (г/л)				
134,49±7,5	134,61±6,3	134,91±6,0	134,49±5,9	134,79±6,1
Лейкоциты (Г/л)				
6,41±0,8	6,42±0,3	6,40±0,4	6,42±0,3	6,41±0,3
СОЭ, мм/час				
5,69±0,2	5,71±0,2	5,73±0,2	5,74±0,2	5,71±0,1
Билирубин (ммоль/л)				
7,04±0,4	7,05±0,4	7,03±0,4	7,02±0,3	7,03±0,3
Креатинин (мкмоль/л)				
77,61±3,79	77,60±3,78	77,75±3,76	78,19±3,82	78,07±3,77
Щелочная фосфатаза (Ед/л)				
101,49±5,3	102,08±5,1	100,12±5,8	98,46±5,9	101,68±5,3
АсАТ (Ед/л)				
21,68±1,1	23,87±1,2	23,25±1,2	21,84±1,1	23,25±1,1
АлАТ (Ед/л)				
24,52±1,4	23,75±1,2	21,75±1,5	23,11±1,2	21,49±1,4
Натрий (ммоль/л)				
143,74±6,9	141,57±6,4	142,38±6,6	142,24±6,5	143,17±6,8
Калий (ммоль/л)				
3,79±0,2	3,67±0,2	3,75±0,2	3,81±0,2	3,82±0,2

Кальций (ммоль/л)				
2,27±0,08	2,26±0,08	2,30±0,09	2,27±0,10	2,28±0,09
Хлор (мкмоль/л)				
101,87±5,3	102,11±5,7	100,85±5,6	101,91±5,5	103,46±5,4

Таким образом, включение глицина в фармакотерапию больных ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда не оказывают существенного влияния на гематологические и биохимические показатели крови (табл. 5.1).

Важным моментом является отсутствие существенного влияния проводимого лечения на минеральный обмен. Так, уровни натрия, калия, кальция и хлора до начала исследования составляли соответственно $143,74 \pm 1,6$ ммоль/л; $3,79 \pm 0,72$ ммоль/л; $2,27 \pm 0,08$ ммоль/л и $101,87 \pm 1,3$ мкмоль/л. Эти значения находятся в диапазоне физиологических норм для данных показателей. В ходе исследования и к окончанию 12-ой недели все изменения уровней натрия, калия, кальция и хлора были недостоверными и не выходили за рамки диапазона нормальных значений ($p < 0,05$) (табл. 5.1).

Оценивая динамику гематологических, биохимических показателей крови, а также показателей минерального обмена больных 2-ой группы, получающих дополнительно L-аргинин (500 мг в сутки однократно), можно сказать, что она не имеет существенных отличий от таковой у больных 1-ой группы (см. табл. 5.1 и 5.2).

Таким образом, оценивая лечение больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, фармакотерапевтическим комплексом: стандартное антиангинальное медикаментозное лечение + глицин (1-я группа) и стандартное антиангинальное медикаментозное лечение + L-аргинин + глицин – (2-я группа), можно сделать заключение, что оно безопасно.

Таблица 5.2 – Динамика лабораторных показателей крови больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда при длительном приёме L-аргинина и глицина в ходе исследования (2-ая группа, n=50), $\bar{X} \pm m$

Период лечения				
Исходно (неделя 0)	2 неделя	4 неделя	8 неделя	12 неделя
Эритроциты (Т/л)				
4,53±0,2	4,53±0,2	4,52±0,2	4,51±0,2	4,51±0,2
Гемоглобин (г/л)				
135,11±5,4	134,98±5,3	134,91±5,8	134,79±5,1	135,09±5,2
Лейкоциты (Г/л)				
6,36±0,4	6,41±0,3	6,41±0,4	6,40±0,3	6,42±0,4
СОЭ, мм/час				
5,66±0,2	5,69±0,3	5,71±0,3	5,72±0,3	5,72±0,3
Билирубин (ммоль/л)				
7,02±0,3	7,03±0,3	7,05±0,3	7,03±0,3	7,02±0,3
Креатинин (мкмоль/л)				
76,41±3,69	77,61±3,71	77,69±3,74	78,09±3,79	78,05±3,75
Щелочная фосфатаза (Ед/л)				
102,19±5,8	102,18±6,3	101,11±5,9	99,96±6,3	102,28±5,8
АсАТ (Ед/л)				
22,18±1,13	22,89±1,71	23,29±1,31	22,69±1,21	23,02±1,19
АлАТ (Ед/л)				
23,49±1,33	23,44±1,29	22,49±1,51	21,91±1,39	21,49±1,28
Натрий (ммоль/л)				
141,69±7,5	141,53±7,6	142,09±7,6	142,15±7,6	142,09±7,7
Калий (ммоль/л)				
3,69±0,1	3,48±0,2	3,65±0,2	3,41±0,1	3,61±0,2

Кальций (ммоль/л)				
2,24±0,09	2,26±0,07	2,29±0,08	2,26±0,10	2,27±0,08
Хлор (мкмоль/л)				
102,81±5,4	103,09±5,6	100,99±5,5	100,91±5,5	102,31±5,5

Включение L-аргинина (2-ая группа больных), а также глицина (1-ая и 2-ая группа) не оказывает негативного воздействия на гемопоэз, не вызывает изменений со стороны основных видов обмена (азотистого и минерального). Это позволяет рассчитывать на отсутствие или минимальное негативное влияние на органы и системы при более длительном применении L-аргинина и глицина.

5.2 Переносимость длительного (12 недель) применения L-аргинина и глицина больными стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования

Как видно из таблиц 5.3 и 5.4, не было отмечено ни одного случая «неудовлетворительной» переносимости длительного (12 недель) приема глицина (1-ая группа), а также глицин + L-аргинин (2-ая группа) больными стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования.

При указании на «отличную» переносимость терапии больные не предъявляли никаких жалоб, связанных, по их мнению, с лечением. Анализируя данные таблиц 5.3 и 5.4, можно заключить, что большинство больных оценивали переносимость лечения: «отлично» 25,0±1,3% (1-я группа) и 24,0±1,2% (2-я группа); «хорошо» – 66,7±3,1% и 70,0±3,5% соответственно 1-ая и 2-ая группы. Лишь небольшая часть (3,3±0,1% и 6,0±0,3%) пациентов 1-ой и 2-ой групп соответственно считала переносимость лечения «удовлетворительной».

Таблица 5.3 – Оценка переносимости лечения больными стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда при длительном приёме глицина в ходе исследования (1-ая группа, n=48), [абс. (среднее значение доли %, P±e)]

Период лечения				
Исходно (неделя 0)	2 неделя	4 неделя	8 неделя	12 неделя
Оценка переносимости «отлично»				
-	9 (18,7±1,9%)	12 (25,0±2,1%)	12 (25,0±2,3%)	12 (25,0±2,3%)
Оценка переносимости «хорошо»				
-	31 (64,6±5,1%)	29 (60,4±5,3%)	32 (66,7±5,2%)	32 (66,7±5,1%)
Оценка переносимости «удовлетворительно»				
-	8 (16,7±1,7%)	7 (14,6±1,6%)	4 (8,3±1,3%)	4 (8,3±1,3%)
Оценка переносимости «неудовлетворительно»				
-	-	-	-	-

Таблица 5.4 – Оценка переносимости лечения больными стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда при длительном приёме L-аргинина и глицина в ходе исследования (2-ая группа, n=50), [абс. (среднее значение доли %, P±e)]

Период лечения				
Исходно (неделя 0)	2 неделя	4 неделя	8 неделя	12 неделя
Оценка переносимости «отлично»				
-	9 (18,0±2,1%)	11 (22,0±2,3%)	10 (22,0±2,2%)	12 (24,0±2,2%)

Оценка переносимости «хорошо»				
-	32 (64,0±5,2%)	31 (62,0±5,1%)	33 (66,0±5,1%)	35 (70,0±5,2%)
Оценка переносимости «удовлетворительно»				
-	9 (18,0±1,6%)	8 (18,0±1,7%)	7 (14,0±1,3%)	3 (6,0±1,1%)
Оценка переносимости «неудовлетворительно»				
-	-	-	-	-

Таким образом, 91,7±4,6% пациентов 1-ой группы и 94,0±4,7% пациентов 2-ой группы переносили комплексное лечение, проводимое в рамках исследования, «хорошо» и «отлично».

У 33 (68,7±3,7%) пациентов 1-ой группы на фоне комплексной фармакотерапии, включающей глицин (100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом) отмечались следующие жалобы: «головная боль», «повышенная утомляемость», «сухость во рту», «ощущение жара» и «нарушение сна», что представлено в таблице 5.5. Эти жалобы носили эпизодический характер и не доставляли больным заметных неудобств. Случаев необходимости отмены проводимого лечения из-за нежелательных эффектов не было.

Больные 2-ой группы, которые помимо глицина (100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом) принимали L-аргинин (500 мг один раз в сутки), имели такую же структуру жалоб на нежелательные эффекты (см. табл. 5.6), а различия в группах были недостоверными ($p < 0,05$).

Таблица 5.5 – Структура зарегистрированных больными стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда случаев нежелательного действия ЛС при длительном приёме глицина в ходе исследования (1-ая группа, n=48), (среднее значение доли %, P±e)

Период лечения				
Исходно (неделя 0)	2 неделя	4 неделя	8 неделя	12 неделя
Головная боль				
-	10 (20,8±5,7)	11 (22,0±5,8)	10 (20,8±5,6)	11 (22,0±5,7)
Повышенная утомляемость				
-	16 (33,3±6,4)	15 (31,2±6,1)	17 (35,4±6,2)	16 (33,3±6,1)
Сухость во рту				
-	3 (6,3±1,3)	3 (6,3±1,5)	4 (8,3±1,2)	3 (6,3±1,3)
Ощущение жара				
-	2 (4,2±1,1)	2 (4,2±1,1)	2 (4,2±1,2)	3 (6,3±1,3)
Нарушение сна				
-	2 (4,2±1,1)	2 (4,2±1,1)	2 (4,2±1,2)	1 (2,1±0,9)

Таблица 5.6 – Структура зарегистрированных больными стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда случаев нежелательного действия ЛС при длительном приёме L-аргинина и глицина в ходе исследования (2-ая группа, n=50), (среднее значение доли %, P±e)

Период лечения				
Исходно (неделя 0)	2 неделя	4 неделя	8 неделя	12 неделя
Головная боль				
-	12 (24,0±5,6)	13 (26,0±5,7)	11 (22,0±5,5)	12 (24,0±5,8)

Повышенная утомляемость				
-	17 (34,0±6,3)	17 (34,0±6,2)	18 (36,0±6,3)	16 (32,0±6,2)
Сухость во рту				
-	3 (6,0±1,2)	4 (8,0±1,4)	4 (8,0±1,3)	3 (6,0±1,2)
Ощущение жара				
-	2 (4,0±1,1)	2 (4,0±1,1)	3 (6,0±1,3)	3 (6,0±1,3)
Нарушение сна				
-	3 (6,0±1,1)	2 (4,0±1,1)	3 (6,0±1,2)	2 (4,0±0,9)

Только в 2 случаях (4,2±0,2%) за весь период лечения пациентами 2-ой группы отмечались такие нежелательные эффекты, как «жидкий стул», «метеоризм» и «снижение аппетита». Они носили однократный характер и не были поводом для отмены лечения, т.к. жалобы, описанные больными, ожидаемые, поскольку заявлены производителями L-аргинина как побочные эффекты.

Анализ анкет о переносимости лечения больных 2-ой группы показал, что включение L-аргинина в дозе 500 мг один раз в сутки (в течение 12-ти недель) в состав стандартной антиангинальной фармакотерапии больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, переносится «хорошо» и «отлично» в 67,7±3,1% и 25,0±1,3% случаев соответственно.

Таким образом, установлено, что включение глицина (1-ая и 2-ая группы) в состав комплексного лечения больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда, а также L-аргинина (2-ая группа) безопасно и хорошо переносится пациентами. L-аргинин и глицин не вызывают существенных изменений со стороны гематологических (содержания эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также СОЭ), биохимических (креатинин, общий билирубин, ЩФ, АЛТ,

АсАТ) показателей крови, а также показателей минерального обмена (содержания натрия, калия, кальция и хлора). Проводимая фармакотерапия в большинстве случаев переносилась больными «хорошо» и «отлично» весь период наблюдения.

ГЛАВА 6

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ, ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА.

ОЦЕНКА ПРЯМЫХ ЗАТРАТ НА АНТИАНГИНАЛЬНУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ, ВКЛЮЧАЮЩУЮ L-АРГИНИН

6.1 Динамика качества жизни по «SF-36» больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования

В таблице 6.1 предоставлена динамика показателей КЖ больных обеих групп за 12-ть недель лечения. В начале лечения показатели КЖ, оцененные по 8 категориям, у больных каждой из групп наблюдения статистически не различались. Не было выявлено статистически значимых различий распределения показателей КЖ больных в обеих группах ($p=0,80$).

Таблица 6.1 – Динамика показателей качества жизни по SF-36 больных стабильной ИБС ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования, $\bar{X} \pm m$

Период лечения	1 группа (n=48)	2 группа (n=50)
Физическое функционирование по SF-36		
исходно	51,6±2,6	51,9±2,7
12 неделя	60,2±3,1	60,9±3,1
Рольевые ограничения вследствие физических проблем по SF-36		
исходно	52,3±2,4	52,5±2,3
12 неделя	59,9±3,1	62,9±3,3*

Физические боли по SF-36		
исходно	52,1±2,7	52,5±2,6
12 неделя	59,8±3,0	59,9±3,1
Восприятие общего состояния здоровья по SF-36		
исходно	55,8±2,6	57,1±2,7
12 неделя	66,3± 3,4*	68,5±3,6*
Энергичность / жизнеспособность по SF-36		
исходно	55,7±2,8	56,7± 2,9
12 неделя	65,3±3,2*	66,4±3,5*
Социальное функционирование по SF-36		
исходно	49,1±2,6	49,5±2,8
12 неделя	59,2±3,2*	59,4±3,2*
Ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем по SF-36		
исходно	42,6±2,4	44,3±2,5
12 неделя	56,5±3,1*	57,2±3,0*
Психическое здоровье по SF-36		
исходно	51,0±2,6	52,0±2,6
12 неделя	59,2±2,9	61,8±3,2*

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

У больных обеих групп было выявлено значительное снижение КЖ по всем категориям использованного в исследовании опросника, причем эти изменения носили однотипный характер (табл. 6.1). В наибольшей степени КЖ больных страдало по таким показателям как: «социальное функционирование», «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем», а также «физические боли», «физическое функционирование». То есть у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда ограничения возникают при выполнении ими

физических нагрузок, социальных ролей, общении, обычной ежедневной деятельности, вследствие проблем связанных с основным заболеванием.

Результаты, полученные через 12 недель лечения при проведении повторного исследования КЖ больных, представлены в таблице 30. В целом, можно отметить существенное улучшение показателей КЖ у всех больных (табл. 6.1, рис. 6.1 и 6.2). В обеих группах больных отмечался прирост показателей КЖ по всем 8 категориям. У пациентов 2-ой группы, которые в составе антиангинальной терапии получали L-аргинин (500 мг в сутки однократно), изменения показателей КЖ (табл. 30) были сопоставимы или несколько выше, чем изменения у пациентов 1-ой группы, но эти отличия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Полученные нами результаты о КЖ согласуются также с эффективностью данной фармакотерапии, что проявилось в существенном снижении приема сублингвального нитроглицерина с 3-4 таблеток в сутки до 0-2 таблеток.

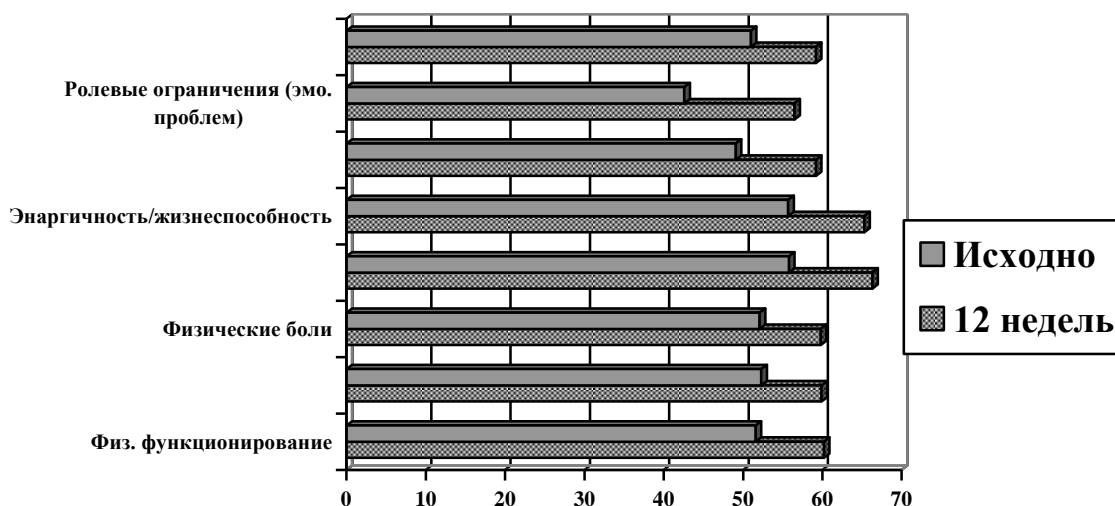


Рисунок 6.1 – Динамика показателей КЖ по SF-36 (баллы) больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования (1-ая группа)

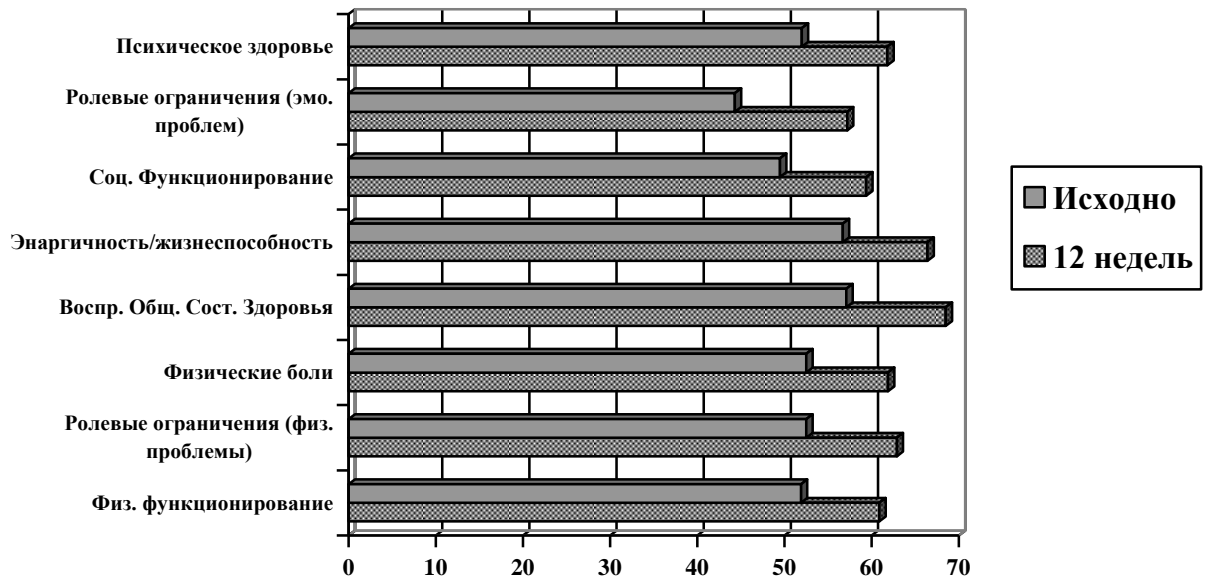


Рисунок 6.2 – Динамика показателей КЖ по SF-36 (баллы) больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования (2-ая группа)

6.2 Оценка прямых затрат на антиангинальную лекарственную терапию больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования

В качестве антиангинальной терапии в ходе исследования больные стабильной ИБС, сочетанной с РА, после реваскуляризации миокарда принимали следующие препараты:

- бисопролол (конкор, бисопролол, кординорм – 2,5 мг/сут.; 5 мг/сут.; 7,5 мг/сут.; 10 мг/сут.),
- небиволол (небилет, небиволол – 2,5 мг/сут.; 5 мг/сут.; 7,5 мг/сут.; 10 мг/сут.),

- метопролол (эгилок, метопролол – 12,5 мг/сут.; 25 мг/сут.; 37,5 мг/сут.; 50 мг/сут.)
- карведилол (кориол, карведилол – 6,25 мг/сут.; 12,5 мг/сут.; 25 мг/сут.; 37,5 мг/сут.; 50 мг/сут.)

В таблице 6.2 приведены данные о стоимости антиангинальных ЛС различных производителей, как оригинальных, так и генерических, используемых больными стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования.

Наименьшие затраты на лечение в течение одного месяца были связаны с применением препаратов российских производителей, таких как Бисопролол (Озон-Россия) – 41,40 рублей, Метопролола (Озон-Россия) – 26,94 рос. рублей/мес. Наиболее дорогое лечение обеспечивали препараты импортного производства: Кориол (Словения, КРКА) – 462,02 рос. рубля/мес., Небилет (Берлин Хеми, Германия) – 1119,52 рос. рублей/мес. Из таблицы 6.2 видно, что российские препараты дешевле импортных.

Стоимость одной капсулы L-аргинина по 500 мг составляла (Россия, ЗАО «Алтайвитамины») 6,0 рос. рублей, а одной таблетки по 500 мг (ДНР, «Стирол») – 4,1 рос. рублей. Таким образом затраты на применение L-аргинина в составе антиангинальной фармакотерапии у данного контингента больных на протяжении месяца (28 дней) составила 168,0 рос. рублей и 114,8 рос. рублей, в зависимости от используемого препарата.

Таблица 6.2 – Характеристика антиангинальных ЛС, используемых больными стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования

Действующее вещество, доза	Название препарата	Производитель, количество таблеток в упаковке	Цена (рубли)
Бисопролол 2,5 мг	Бисопролол	Озон-Россия, №30	39,79
	Конкор	Мерк КГаА-Германия, №30	149,96

Бисопролол 5 мг	Бисопролол	Озон-Россия, №30	41,40
	Бисопролол	Тева, Израиль, № 50	174,24
	Конкор	Мерк КГаА-Германия, №50	277,66
Бисопролол 10 мг	Бисопролол	Озон-Россия, №30	50,98
	Бисопролол	Израиль, Тева, № 50	286,61
	Конкор	Мерк КГаА-Германия, №50	481,56
Метопролол, 25 мг	Метопролол	Озон-Россия, №60	64,61
	Эгилок	Венгрия, ЗАО «ФЗ ЭГИС», №60	103,98
Метопролол, 50 мг	Метопролол	Озон-Россия, №30	26,94
	Эгилок	Венгрия, ЗАО «ФЗ ЭГИС», №60	139,25
Метопролол, 100 мг	Метопролол	Озон-Россия, №30	47,12
	Эгилок	Венгрия, ЗАО «ФЗ ЭГИС», №60	178,66
Небиволол, 5 мг	Небиволол	Россия, «Северная звезда», №28	281,92
	Небилет	Берлин Хеми, Германия, N 28	1119,52
Карведилол, 3,125 мг	Кориол	Словения, КРКА №28	430,51
Карведилол, 6,25 мг	Карведилол	Озон-Россия, №30	43,24
	Кориол	Словения, КРКА №28	462,02
Карведилол, 12,5 мг	Карведилол	Озон-Россия, №30	51,37
	Кориол	Словения, КРКА №28	686,65
Карведилол, 25 мг	Карведилол	Озон-Россия, №30	74,44
	Кориол	Словения, КРКА №28	748,58

L-аргинин, 500 мг	L-аргинин	ДНР, «Стирол», № 60 (таблетки)	247,17
	Вазотон	Россия, ЗАО «Алтайвитамины», №60 (капсулы)	362,00

Анализ дневников самоконтроля пациентов 2-ой группы показал, что потребность в нитроглицерине у них снизилась до 0-2 таблеток в сутки в сравнении с исходным состоянием 3-4 таблетки в сутки.

Таким образом, применение L-аргинина по 500 мг в сутки (однократно внутрь) больными стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда снижает потребность в сублингвальном нитроглицерине, то есть повышает эффективность проводимой антиангинальной фармакотерапии.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В России ежегодная смертность от ССЗ составляет 47%. В структуре летальности от ССЗ на долю ИБС приходится более 40%. Показатели смертности имеют тесную корреляционную связь с возрастом и полом. По данным статистики смертность мужчин в возрасте от 25 до 34 лет составляет 1 на 10 000 человек, а в возрасте от 55 до 65 лет этот показатель составляет 1 на 100 человек [20, 35, 40, 138, 143, 148, 166].

У большинства больных ИБС, перенесших ЧКВ, наблюдаются хорошие результаты лечения (улучшение качества жизни, повышение толерантности к физическим нагрузкам, возможность возобновления профессиональной деятельности, отсутствие необходимости приема нитратов). Однако, у ряда пациентов в короткие сроки могут возобновиться жалобы (ангинозные боли, снижение толерантности к физическим нагрузкам, нарушения сердечного ритма), предшествующие реваскуляризации миокарда. Это может объясняться развитием реперфузионного синдрома, спазмом коронарных артерий, микрососудистой стенокардией [37, 39, 106, 115, 116, 136].

Для купирования приступов стенокардии пациентам назначается органический нитрат короткого действия (нитроглицерин). Появление приступов стенокардии является поводом усиления антиангинальной терапии. К лечению добавляются органические нитраты пролонгированного действия или увеличивается их доза. Применение органических нитратов сопряжено с возникновением побочных эффектов и развитием толерантности к ним. Достаточно широко в настоящее время используются препараты, обладающие нитратоподобным действием. На наш взгляд включение в медикаментозную терапию L-аргинина, представляет научный и прикладной интерес. Данный препарат рекомендован к применению у пациентов, страдающих ИБС, однако, в практической медицине назначается довольно

редко. L-аргинин является субстратом NO-синтаз в синтезе NO и повышает, таким образом, образование его эндотелием сосудов [43, 63, 65, 66, 85].

В условиях воздействия постоянного стресса, обусловленного военным конфликтом на Донбассе и пандемией COVID-19, все чаще встречается сочетанная патология – ИБС, ассоциированная с расстройством адаптации. Длительное пребывание в условиях психической травмы, безусловно, влияет на психическое здоровье человека, что, в конечном итоге, будет определять течение и исход ИБС.

Для лечения РА используется комплексное психотерапевтическое (аутотренинг + функциональная музыка), также фармакотерапевтическое лечение. Препарат глицин вызывает «тормозящее» воздействие на нейроны, уменьшает выделение из нейронов «возбуждающих» аминокислот, таких, как глутаминовая кислота, а также повышает выделение тормозного нейромедиатора ЦНС – ГАМК. Глицин используется в клинической практике как средство, уменьшающее психическое напряжение в стрессовых ситуациях [34, 44, 73, 110, 115, 135].

Для достижения поставленной цели был разработан дизайн исследования, который предусматривал два этапа. На I этапе (скрининг), продолжительность которого составляла одну неделю (0-1 недели), на амбулаторном приёме осуществлялось выявление расстройства адаптации у больных стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда.

Верификация диагноза и ФК ИБС устанавливались согласно рекомендациям Российского Кардиологического Общества [22, 23, 35]. С целью объективизации текущего состояния, определения ФК стенокардии и толерантности больных к физическим нагрузкам нами использовался ТШХ.

В ходе этапа I всем больным было выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру.

Больные, включенные в исследование, получали назначенную ранее антиангинальную терапию, которая была проанализирована и откорректирована в соответствии с их клиническим статусом; даны

рекомендации по правильному приему ААЛС, режиму питания и образу жизни. Всем пациентам рекомендовано ведение дневников самоконтроля.

Этап I осуществлялся с марта 2019 года по апрель 2021 года на поликлиническом приеме. Таким образом, на момент исследования, больные находились в условиях хронического психического стресса, обусловленного гражданским конфликтом на Донбассе, на протяжении 5-6,5 лет. С целью выявления у больных стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда сочетанной патологии «расстройство адаптации» врачом-психотерапевтом было проведено скрининговое психологическое тестирование по шкале Бека (ШБ). Тестирование проводилось без подписания «Информированного согласия», но при добровольной готовности к сотрудничеству. Было тестировано 193 больных стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда.

Согласно дизайну исследования, больным, которые по результатам тестирования по ШБ демонстрировали уровень депрессии от 10 до 19 баллов, предлагалось принять участие в исследовании. Такой уровень депрессии был выявлен у 98 ($50,8 \pm 2,5\%$) больных стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда. Этим пациентам врачом-психотерапевтом был выставлен предварительный диагноз «ситуационная депрессия» и предложено участие в исследовании. До начала всех процедур исследования все больные ознакомились с содержанием «Информированного согласия», в котором изложены основная цель исследования, его продолжительность, права пациента, и пр. и подписали его.

В ближайшие 1-5 рабочих дней больные были консультированы врачом-психиатром с целью верификации клинического диагноза «расстройство адаптации». У всех 98 больных стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда был верифицирован сопутствующий диагноз, поскольку были выявлены клинические критерии расстройства адаптации (F43.2) в соответствии с МКБ-10.

В главе 2 дана характеристика пациентов, принявших участие в основном этапе (этап II) исследования. Данные, полученные при проведении опросов, представлены в таблице 7. Показатель уровня депрессии по ШБ у больных обеих групп составил $15,2 \pm 0,3$ балла, что соответствует депрессии «ситуативного или невротического» генеза.

Оценивая вероятное влияние факторов, обусловленных военными действиями на Донбассе и пандемией COVID-19, можно отметить, что оба эти обстоятельства могли привести к развитию ситуационной депрессии. Так средний показатель по ОДС составил $7,3 \pm 0,1$ и $7,1 \pm 0,2$ балла (в 1-ой и 2-ой группах соответственно), что свидетельствует о выраженном влиянии причин военного, социально-экономического и личного характера, обусловленных гражданским конфликтом на Донбассе, на эмоциональную сферу данного контингента больных. Уровень стрессогенности, согласно опроснику «ФС COVID-19», составил $22,0 \pm 0,4$ балла и расценивается как «высокий». Это позволяет утверждать, что воздействие на психическое состояние больных факторов, обусловленных пандемией новой инфекцией COVID-19, способно привести к развитию у них стресса.

Опросник «ФС COVID-19» 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%.

Анализ показателя приверженности лечению по ШМГ показал, что больные стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда имеют низкую комплаентность, что может негативно отразиться на результатах проводимого лечения. Показатель комплаентности по ШМГ составил $2,7 \pm 0,1$ и $2,8 \pm 0,1$ балла соответственно в 1-ой и 2-ой группах.

В наибольшей степени КЖ больных страдало в таких категориях как: «социальное функционирование», «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем», «физические боли», «физическое функционирование». То есть у больных стабильной ИБС, ассоциированной с

расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда наибольшие ограничения возникают при выполнении ими физических нагрузок, выполнении социальных ролей, общении, выполнении обычной ежедневной деятельности, вследствие проблем, связанных с основным заболеванием.

До начала лечения не выявлено статистически значимого различия между группами по показателям суточного мониторирования ЭКГ, депрессии по ШБ, комплаентности по ШМГ, ОДС и ФС COVID-19, качества жизни ($p < 0,05$ для всех показателей).

До начала этапа II исследования (визит неделя 1) было осуществлено распределение больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда в две группы.

План лечения в группах определен следующим образом:

- 1-ая группа (48 человек) – антиангинальная терапия + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом) + аутотренинг + функциональная музыка;
- 2-ая группа (50 человек) – антиангинальная терапия + L-аргинин (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом) + аутотренинг + функциональная музыка.

На первом визите этапа II была выполнена оценка ЭРСТ, которая показала, что в контрольной в группе и в обеих группах пациентов скорость кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии увеличивалась. Эти различия статистически значимы ($p < 0,05$). В контрольной группе наблюдалось увеличение ($p < 0,05$) диаметра плечевой артерии (см) в ответ на ускорение кровотока. Это свидетельствует о нормальной реакции плечевой артерии в ответ на внешнюю окклюзию у больных всех групп.

У больных обеих групп пациентов увеличение скорости кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии не приводило к значимому увеличению ($p > 0,05$) диаметра плечевой артерии. Это свидетельствует об отсутствии нормальной реакции плечевой артерии в ответ на внешнюю

окклюзию у больных этих групп. Не выявлено статистически значимого различия по показателям скорости кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии и диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока между обеими группами пациентов до начала лечения ($p < 0,05$ для всех показателей).

У больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда исходно показатель ЛПНП в 2 раза превышает целевой уровень в обеих группах. Данное обстоятельство свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой гиполипидемической терапии. Всем пациентам, включенным в исследование, были увеличены в два раза дозы статинов, которые пациенты получали.

Общеклинические и биохимические показатели крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина, СОЭ, общий билирубин и креатинин, ЩФ, АсАТ, АлАТ, натрий и калий) больных обеих групп до начала лечения находились в пределах возрастной нормы. Статистически значимых различий по общеклиническим и биохимическим показателям между группами до начала лечения не выявлено ($p < 0,05$ для всех показателей).

В главе 3 представлены результаты и обсуждение эффективности предложенного комплекса медикаментозного и фармакопсихотерапевтического лечения больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда.

Согласно информации, полученной от пациентов в ходе беседы, до начала исследования большинство ($72,9 \pm 3,6\%$ в 1-ой группе и $82,0 \pm 4,1\%$ во 2-ой группе) больных нуждались в 2-3-ех таблетках сублингвального нитроглицерина в сутки. В обеих группах больных отмечались единичные случаи применения 4-ех и более таблеток в сутки. Необходимость приема сублингвального нитроглицерина свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой антиангинальной фармакотерапии. Пациентам 1-ой группы была проведена коррекция доз назначенной ранее

антиангинальной терапии. Пациентам 2-ой группы был дополнительно назначен L-аргинин (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель).

К концу 12-ой недели лечения у пациентов обеих групп отмечалось снижение потребности в приёме сублингвального нитроглицерина, однако более значимым оно было у пациентов 2-ой группы. Так, не выявлено пациентов, нуждающихся в приёме 3-4-ех таблеток сублингвального нитроглицерина. Существенная часть больных ($33,3 \pm 1,7\%$ в 1-ой группе и $42,0 \pm 2,1\%$ во 2-ой группе) полностью отказались от приёма нитроглицерина. Лишь у $16,7 \pm 0,16\%$ пациентов 1-ой группы и $14,0 \pm 0,7\%$ 2-ой группы отмечалась потребность в 2-ух таблетках препарата.

Таким образом, можно сделать заключение, что включение L-аргинина (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) в стандартную антиангинальную терапию больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда обеспечило снижение потребности в сублингвальном нитроглицерине с 2-4 таблеток до 0-1 таблетки в сутки.

Исходно у пациентов обеих групп показатели ТШХ не различались ($p > 0,05$). Изменения показателя ТШХ в 1-ой группе больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда после 12-ти недель лечения на $1,4\%$ не были достоверными ($p > 0,05$).

В то же время, во 2-ой группе пациентов отмечается существенное улучшение показателя ТШХ до $540,1 \pm 32,2$ метра в сравнении с исходным значением $472,5 \pm 28,9$ метра, т.е. на $14,3 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). Этот показатель ТШХ статистически ($p < 0,05$) значимо отличался от показателя к концу 12-й недели лечения у больных 1-ой группы.

Таким образом, включение L-аргинин (500 мг/сутки в течение 12-недель) в стандартную антиангинальную терапию, способствовало, в сравнении со стандартной терапией, более выраженному повышению толерантности к физическим нагрузкам у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда.

До начала исследования, в обеих группах было сопоставимое количество больных, имеющих I ФК ИБС – в 1-ой группе 6 (12,5%) и во 2-ой группе 7 (14,0%); различия недостоверны ($p>0,05$). Ко II ФК ИБС относилось 42 (87,5%) и 43 (86,0%) пациентов 1-ой и 2-ой групп соответственно; различия недостоверны ($p>0,05$).

После 12-ти недель лечения, которое проводилось в исследовании, число пациентов 1-ой группы, имеющих II ФК ИБС, уменьшилось на 3 ($7,6\pm 0,4\%$) ($p>0,05$). Во 2-ой группе больных со II ФК ИБС стало на 11 человек меньше, чем до начала исследования, и составило 32 (64,0%). Остальные больные, согласно результатам ТШХ, перешли в I ФК ИБС, их число составило 18 (36,0%); для всех изменений выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от показателей 1-ой группы.

Таким образом, включение в стандартную терапию L-аргинина (500 мг/сутки курсом в течение 12-ти недель) способствовала не только повышению толерантности к физическим нагрузкам больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда, но также обеспечивала переход из II ФК ИБС в I ФК ИБС.

Нами проведен анализ состояния коронарного кровообращения больных на основании данных суточного мониторирования ЭКГ (эпизоды депрессии сегмента ST болевые и безболевые, возникающие при нагрузке). У большей части больных обеих групп наблюдалось по 2-3 болевых эпизода депрессии сегмента ST ($72,9\pm 3,6\%$ в 1-ой группе и $82,0\pm 4,1\%$ во 2-ой группе), что согласовывается с количеством принимаемого больными нитроглицерина для купирования приступов стенокардии. После 12-ти недель лечения уменьшение количества болевых эпизодов депрессии сегмента ST в 1-ой и 2-ой группах проходило аналогично снижению потребности пациентов в нитроглицерине. Наибольшее число больных, у которых прекратились болевые эпизоды, наблюдалось во 2-ой группе – 21 ($42,0\pm 2,1\%$), пациентам которой в состав антиангинальной терапии был включен L-аргинин; их

количество было статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем в 1-ой группе – 16 ($33,3 \pm 1,7\%$).

Исходно у равного количества пациентов в обеих группах (по 6 в каждой из групп больных, что составляло $12,5 \pm 0,6\%$ в 1-ой группе и $12,0 \pm 0,6\%$ во 2-ой) наблюдались по 5, 6, 7 и более безболевых, связанных с физической нагрузкой, эпизодов депрессии сегмента ST. После 12-ти недель лечения пациентов с таким количеством безболевых эпизодов депрессии сегмента ST во 2-ой группе не отмечалось. Лишь у 2 ($4,2 \pm 0,2\%$) пациентов 1-ой группы к концу исследования фиксировалось 5 безболевых эпизодов депрессии сегмента ST. У большинства пациентов обеих групп отмечено по 3-4 безболевых эпизода. Важно отметить, что во 2-ой группе пациентов, получавших L-аргинин, в 3,5 раза больше больных, у которых стал отмечаться лишь 1 безболевой эпизод депрессии сегмента ST, в сравнении с 1-ой группой. Это свидетельствует о важном преимуществе, которое обеспечивает включение L-аргинина в состав антиангинальной терапии больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда.

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 во 2-й группе больных за счет включения в комплексное лечение L-аргинина (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель).

В ходе исследования наблюдается позитивная динамика показателей обмена липидов у пациентов 2-ой группы, которые в составе стандартной терапии ИБС получали L-аргинин. Так, у больных 2-ой группы к концу 12-ой недели лечения уровень ОХС снизился на 23,4% ($p < 0,05$) с $5,38 \pm 0,37$ ммоль/л до $4,36 \pm 0,29$ ммоль/л; уровень ЛПВП повысился на 12,7% ($p < 0,05$) – с $0,99 \pm 0,06$ ммоль/л до $1,18 \pm 0,07$ ммоль/л; снижение ИА составило 30,3% ($p < 0,001$) – от исходного значения $4,38 \pm 0,27$ до $3,36 \pm 0,19$. Отмечено также

снижение уровня ТГ на 15,9% ($p < 0,05$) от исходного показателя $1,96 \pm 0,13$ ммоль/л до $1,69 \pm 0,09$ ммоль/л.

Все позитивные изменения показателей обмена липидов, которые отмечены у пациентов 1-ой группы не были достоверными ($> 0,05$). Таким образом, можно сделать заключение о более позитивном влиянии комбинации L-аргинина со статинами в составе стандартной антиангинальной терапии больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда, что проявляется улучшением ключевых показателей обмена липидов (ОХС, ТГ и ЛПВП), определяющих прогрессирование атеросклеротического процесса и снижением ИА. Показатели ЛПНП снизились, однако не достигли целевых значений в обеих группах.

Проведенный анализ эмоционального статуса и комплаентности пациентов, принявших участие в исследовании, показал, что включение больным стабильной ИБС, сочетанной с расстройством адаптации, в состав антиангинальной фармакотерапии фармако-психотерапевтических методов лечения (аутотренинг + функциональная музыка + глицин) обеспечивало улучшение психического статуса пациентов обеих групп. Более значимое улучшение отдельных показателей отмечалось у больных 2-ой группы, которые дополнительно получали L-аргинин, в сравнении с показателями пациентов 1-ой группы, что проявлялось соответственно снижением ситуационной депрессии по ШБ в 1-ой группе на $35,1 \pm 1,8\%$, а во 2-ой на $39,7 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$). Вероятно, более выраженное снижение депрессии по ШБ у больных 2-ой группы связано с большей эффективностью антиангинальной терапии, включающей L-аргинин (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель).

Положительная динамика показателя комплаентности по ШМГ отмечалась на протяжении всего II этапа исследования. К концу 12-ой недели больные обеих групп продемонстрировали увеличение анализируемого

показателя на $37,0 \pm 2,2\%$ (1-ая группа) и $32,1 \pm 2,1\%$ (2-ая группа) в сравнении с исходным значением ($p < 0,001$).

Анализ безопасности и переносимости проводимого в данном исследовании лечения показал, что включение L-аргинина (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель), а также глицина (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом) в состав комплексной терапии больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после ревакуляризации миокарда безопасно и не вызывает существенных изменений со стороны гематологических и биохимических показателей крови, а также показателей минерального обмена. Включение в комплексное лечение L-аргинина и глицина в этот период переносились больными «хорошо» и «отлично».

Анализ динамики показателей КЖ больных, принявших участие в исследовании (глава 6), показал, что в обеих группах больных отмечался прирост показателей КЖ по всем 8 шкалам. В 1-ой группе пациентов, которые получали стандартную фармакотерапию + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом) + аутотренинг + функциональная музыка, 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» ($p < 0,05$).

У больных 2-ой группы, которым в состав комплексного лечения был добавлен L-аргинин, изменения показателей КЖ, наблюдавшиеся через 12 недель лечения, были более выраженным, чем у больных 1-ой группы.

Фармакоэкономический анализ прямых затрат на антиангинальную фармакотерапию, включающую L-аргинин, показал, что наименьшие затраты на лечение в течение одного месяца были связаны с применением препаратов российских производителей, таких как Бисопролол (Озон-Россия) – 41,40

рублей, Метопролола (Озон-Россия) – 26,94 рос. рублей/мес. Наиболее дорогое лечение обеспечивали препараты импортного производства: Кориол (Словения, КРКА) – 462,02 рос. рубля/мес., Небилет (Берлин Хеми, Германия) – 1119,52 рос. рублей/мес. Стоимость одной капсулы L-аргинина по 500 мг составляла (Россия, ЗАО «Алтайвитамины») 6,0 рос. рублей, а одной таблетки по 500 мг (ДНР, «Стирол») – 4,1 рос. рублей.

Таким образом, затраты на применение L-аргинина в составе антиангинальной фармакотерапии у данного контингента больных в течение месяца (28 дней) составляли 168,0 рос. рублей и 114,8 рос. рублей, в зависимости от используемого препарата.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной задачи – оценены особенности течения стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда и дано патогенетическое обоснование целесообразности включения L-аргинина (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) в состав стандартной антиангинальной фармакотерапии.

1. У больных стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда, проживающих в Донбассе, в $50,8 \pm 2,5\%$ случаев выявляется РА, что проявляется наличием ситуационной депрессии (средний балл по ШБ – $15,2 \pm 0,3$). Анализ стрессогенных факторов по ОДС (средний балл $7,3 \pm 0,1$) и ФС COVID-19 (средний балл $22,0 \pm 0,4$) показал, что ситуационная депрессия обусловлена воздействием причин социального и военного характера, а также пандемией COVID-19. Для данного контингента больных характерно существенное снижение качества жизни по SF-36 во всех категориях.

2. Больные стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда имеют низкий уровень комплаентности (средний балл по ШМГ – $2,7 \pm 0,1$), что может быть причиной недостаточной эффективности проводимой антиангинальной фармакотерапии у данного контингента больных.

3. У больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда недостаточная эффективность проводимой антиангинальной фармакотерапии проявлялась потребностью в 3-4 таблетках сублингвального нитроглицерина в сутки (у $33,3 \pm 1,7\%$ пациентов 1-ой группы и у $42,0 \pm 2,1\%$ 2-ой группы), наличием 2-3 болевых эпизода депрессии сегмента ST (у $72,9 \pm 3,6\%$ пациентов 1-ой группы и у $82,0 \pm 4,1\%$ 2-ой группы) и 5, 6, 7 и более безболевых эпизодов депрессии сегмента ST, связанных с физической нагрузкой, (у $12,5 \pm 0,6\%$ пациентов 1-ой группы и у $12,0 \pm 0,6\%$ 2-ой группы), а также снижением вазодилатирующей функции

эндотелия сосудов, что проявлялось недостаточным увеличением диаметра плечевой артерии в ответ на увеличение скорости кровотока в ней.

4. Дополнительное использование L-аргинина (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) в составе стандартной антиангинальной фармакотерапии у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда обеспечивало отказ от сублингвального нитроглицерина у $42,0 \pm 2,1\%$ пациентов ($p < 0,05$), повышение толерантности к физическим нагрузкам, переход из II ФК ИБС в I ФК ИБС, отсутствие болевых эпизодов депрессии сегмента ST у $42,0 \pm 2,1\%$ больных ($p < 0,05$) и уменьшение безболевых, связанных с физической нагрузкой, эпизодов депрессии сегмента ST до 1 в сутки у $22,0 \pm 1,1\%$ больных ($p < 0,05$), снижение ИА на $30,3\%$ ($p < 0,001$), а также 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.

5. Использование фармако-психотерапевтического комплекса аутоотренинг + функциональная музыка + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом) у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда обеспечивало снижение ситуационной депрессии по ШБ у пациентов 1-ой группы на $35,1 \pm 1,8\%$, а 2-ой на $39,7 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$). Ежедневное ведение дневника самоконтроля (учет приема ЛС) больными стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда обеспечивало увеличение показателя комплаентности по ШМГ на $37,0 \pm 2,2\%$ (1-я группа) и $32,1 \pm 2,1\%$ (2-я группа) в сравнении с исходным показателем ($p < 0,001$).

6. Предложенное комплексное лечение (стандартная антиангинальная фармакотерапия + L-аргинин по 500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель + аутоотренинг + функциональная музыка + глицин по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с

4-ех недельным перерывом) больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда эффективно повышало качество жизни пациентов. Данное комплексное лечение безопасно и не вызывало существенных изменений со стороны гематологических (содержания эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также СОЭ), биохимических показателей (креатинин, общий билирубин, ЩФ, АлАТ, АсАТ) крови, показателей минерального обмена (содержание натрия, калия, кальция и хлора) и переносилось «хорошо» и «отлично» $94,0 \pm 4,7\%$ пациентов.

7. Оценка прямых затрат на антиангинальную фармакотерапию, включающую L-аргинин (L-аргинин по 500 мг в сутки однократно), показала увеличение стоимости лечения на 168,0 рос. рублей или 114,8 рос. рублей (в зависимости от используемого препарата) в месяц (28 дней).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении на наличие расстройства адаптации у больных ИБС, с целью его выявления, можно использовать тестирование по ШБ, а при выявлении ситуационной депрессии в обязательном порядке консультировать пациента врачом-психиатром для верификации клинического диагноза «расстройство адаптации».

2. Наличие расстройства адаптации у больного ИБС требует организации фармако-психотерапевтической помощи – обучение аутотренингу, предоставление файлов для прослушивания функциональной музыки, а также включение в фармакотерапию глицина (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом).

3. Для выявления уровня приверженности лечению больного ИБС с сопутствующим диагнозом «расстройство адаптации» необходимо использовать ШМГ; в случае недостаточной комплаентности, предлагать пациенту ведение дневника самоконтроля.

4. С целью повышения эффективности антиангинальной фармакотерапии больных ИБС с сопутствующим диагнозом «расстройство адаптации» необходимо дополнительно использовать L-аргинин (в дозе 500 мг в сутки однократно).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ААЛС – антиангинальные лекарственные средства;
- АД – артериальное давление;
- АКШ – аортокоронарное шунтирование;
- АлАТ – аланинаминотрансфераза;
- АсАТ – аспартатаминотрансфераза;
- БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов;
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
- ГАМК – гамма-аминомасляной кислоты;
- ДНР – Донецкая Народная Республика;
- ДЭ – дисфункции эндотелия;
- КА – коронарные артерии;
- КАГ – коронарная ангиография;
- КЖ – качества жизни;
- КТ – компьютерная томография;
- ЛЖ – левый желудочек;
- ИБС – ишемическая болезнь сердца;
- ИМТ – индекс массы тела;
- ИА – индекс атерогенности;
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;
- ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности;
- ЛС – лекарственное средство;
- МРТ – магнитно-резонансная томография;
- ОДС – опросник «Донбасский синдром»;
- ОКС – острый коронарный синдром;
- ОН – органический нитрат;
- ОХС – общий холестерин;
- РА – расстройство адаптации;

СН – сердечная недостаточность;
СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
ТГ – триглицериды;
ТШХ – тест шестиминутной ходьбы;
ФС COVID-19 – «Факторы стрессогенности COVID-19»;
ФК – функциональный класс;
ХКС – хронические коронарные синдромы;
ХСН – хроническая сердечная недостаточность;
ЦНС – центральная нервная система;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;
ШБ – шкала Бека;
ШМГ – шкала Мориски-Грина;
ЩФ – щелочная фосфатаза;
ЭКГ – электрокардиография;
Эхо-КГ – эхокардиография;
ЭРСТ – эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса;
NO – оксида азота;
SF-36 – The Short Form-36

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алесинский М.М. COMPLAINTNESS больных гипертонической болезнью, проживающих на территории Донбасса, на фоне недостаточных коммуникаций пациент-врач и пациент провизор / М.М. Алесинский, О.С. Налетова, А.С.Димитриев, В.Г. Федько // Материалы 80-го Медицинского Конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины». – 2018. – С. 522.
2. Алесинский М.М. Оптимизация COMPLAINTNESS больных гипертонической болезнью, находящихся в условиях гуманитарной блокады Донбасса, как фактор повышения эффективности лекарственной терапии / М.М. Алесинский, А.С. Димитриев // Материалы 79-го Медицинского конгресса молодых учёных “Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины”. – 2017 – с. 501
3. Алесинский М.М. Опыт работы в аптеке центра повышения COMPLAINTNESS больных артериальной гипертензией, находящихся в условиях гуманитарной блокады Донбасса / М.М. Алесинский, С.В. Налётов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – № 1– с. 90–92.
4. Алесинский, М. М. Низкий уровень COMPLAINTNESS больных гипертонической болезнью, проживающих на территории Донбасса, как следствие недостаточных коммуникаций пациент-врач и пациент-провизор / М. М. Алесинский, С. В. Налётов, Е. Н. Налётова // Университетская клиника. – 2018. – № 1 (26). – С. 35–40.
5. Алесинский, М. М. Оптимизация COMPLAINTNESS больных гипертонической болезнью, находящихся в условиях гуманитарной блокады Донбасса, как фактор повышения эффективности лекарственной терапии / М. М. Алесинский, А. С. Димитриев // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины : материалы 79-го медицинского конгресса молодых учёных. – Донецк, 2017. – С. 501.

6. Алесинский, М.М. Динамическое наблюдение не создаёт условий повышения приверженности лечению и эффективности фармакотерапии у больных гипертонической болезнью пенсионного возраста / М. М. Алесинский, Е. Н. Налётова, С. В. Налётов [и др.] // Университетская клиника. – 2019. – № 2 (31). – С. 20–25.

7. Анализ послеоперационной когнитивной дисфункции при различных методах операции аортокоронарного шунтирования / Г. Ю. Алексеевич, М. В. Родиков, А. В. Марченко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – № 7. – С. 16–20.

8. Анцыгина, Л. Н. Принципы реабилитации больных ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда / Л. Н. Анцыгина, П. Н. Кордатов // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2, № 2. – С. 190–199.

9. Арутюнов Г. П., Бойцов С. А., Воевода М. И. и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2019; 9:44–51.doi:10.15829/1560-4071-2019-9-44-51.

10. Безверхов, А. А. Динамика смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за период 2015–2019 гг. / А. А. Безверхов, О. Ю. Ищенко // Norwegian journal of Development of the International Science. – 2021. – Т. 54, № 2. – С. 35–38.

11. Беялов, Ф. И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца (обзор) / Ф. И. Беялов // Терапевтический архив. – 2017. — Т. 89, № 8. – С. 104–109.

12. Березняк, Ю. С. Клинико-психологические особенности больных ишемической болезнью сердца / Ю. С. Березняк, С. Б. Селезнев // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 87–91.

13. Бойцов, С. А. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. / С. А. Бойцов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, 8. – С. 98–103.

14. Великанов, А. А. Особенности адаптации больных ишемической болезнью сердца к заболеванию в связи с задачами психологической реабилитации: обзор исследований / А. А. Великанов, А. А. Лисакова // Психология. Психофизиология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 78–88.

15. Влияние депрессивной симптоматики на риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию / Г. С. Пушкарев, В. А. Кузнецов, Я. А. Фишер [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1. – С. 5–11.

16. Гарганеева, Н. П. Психосоциальные факторы, тревожные и депрессивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца: проблемы коморбидности и прогнозирования / Н. П. Гарганеева, Н. А. Корнетов, М. Ф. Белокрылова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 9. – С. 26–32.

17. Гендерные различия гомоцистеинемии и ее влияния на параметры окислительного стресса и функцию эндотелия у больных стабильными формами ишемической болезни сердца / О. Л. Белая, К. Ю. Бондар, Л. И. Маркова [и др.] // Клиническая медицина. — 2017. — Т. 95, № 8. — С. 705–712.

18. Гендерные различия самооценки социального функционирования пациентов с хронической ИБС и аффективными расстройствами / Е. В. Лебедева, Е. Д. Счастный, Т. Г. Нонка, А. Н. Репин // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 75–82.

19. Глущенко, В. А. Депрессия у кардиологических пациентов (обзор литературы) / В. А. Глущенко, Е. К. Иркиенко // Медицина: теория и практика. – 2017. – Т. 1, № 2. – С. 23–27.

20. Глущенко, В. А. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В. А. Глущенко, Е. К. Иркиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 56–62.

21. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр / В. В. Кухарчук, Г. А. Коновалов, А. В. Сусеков [и др.]. – Москва, 2017. – 44 с.

22. Диагностика и лечение стабильной ишемической болезни сердца : клинические рекомендации. – Москва, 2013. – 69 с.

23. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца : клинические рекомендации / Ю. А. Карпов, В. В. Кухарчук, А. А. Лякишев [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 3–33.

24. Динамика показателей психологического статуса у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и коронарным шунтированием / А. В. Солодухин, О. А. Трубникова, О. Л. Барбараш // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 2. – С. 164–170.

25. Дробижев, М. Ю. Механизмы действия антидепрессантов и патогенез психических расстройств. В чем соответствия? / М. Ю. Дробижев, А. А. Овчинников, С. В. Кикта // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 94–101.

26. Еремеев, А. Г. Ишемическая болезнь сердца с позиции психосоматической медицины (теоретический аспект) / А. Г. Еремеев // Молодой ученый. – 2019. – Т. 49, № 287. – С. 248–253.

27. Жидяевский, А. Г. Психосоциальная адаптация к хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца / А.

Г. Жидяевский, Г. С. Галяутдинов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № S1. – С. 31.

28. Жизнестойкость и способы совладания со стрессом у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. А. Овчинников, А. Н. Султанова, А. А. Коваленко, Т. Ю. Сычева // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 2. – С. 72–77.

29. Жмуров, Д. В. Ишемическая болезнь сердца / Д. В. Жмуров, М. А. Парфентева, Ю. В. Семенова // Colloquium-journal. – 2020. – Т. 29, № 1. – С. 32–37.

30. Игнатенко Г.А. Эффективность антигипертензивной терапии в сочетании с психотерапевтическим воздействием на ситуационную депрессию и жизненное истощение, и медикаментозной коррекцией дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью / Г.А. Игнатенко, О.С. Налетова // Университетская клиника. – 2018.– №1(26). – С.65–71.

31. Игнатенко, Г. А. Депрессия и жизненное истощение у больных гипертонической болезнью, проживающих на территории Донбасса, как следствие «донбасского синдрома» / Г. А. Игнатенко, О. С. Налётова, С. В. Титиевский // Университетская клиника. – 2018. – № 2 (27). – С. 5–11.

32. Игнатенко, Г. А. Эффективность антигипертензивной терапии в сочетании с психотерапевтическим воздействием на ситуационную депрессию и жизненное истощение, и медикаментозной коррекцией дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью / Г. А. Игнатенко, О. С. Налётова // Университетская клиника. – 2018. – № 1 (26). – С. 65–71.

33. Измерение фракционного резерва кровотока для выбора тактики лечения пациентов с многососудистым и многоуровневым поражением коронарного русла / В. М. Миронов, Е. В. Меркулов, А. С. Терещенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 2 (15). – С. 17–22.

34. Калашникова, В. В. Особенности агрессивных и враждебных реакции при ИБС / В. В. Калашникова // Медицинская психология в России. – 2016. – Т. 8, № 5 (40). – С. 4.
35. Кардиология : национальное руководство / под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.
36. Кардиопротекторные эффекты адаптации к иммобилизационным стрессам и / А. В. Замотринский, Е. Я. Воронцова, Ф. З. Меерсон, И. Ю. Малышев // Кардиология. — 1992. — Т. 32, № 5. — С. 43–48.
37. Карпов Ю. А., Кухарчук В. В., Лякишев А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации. Кардиологический вестник 2015; 3:3–33.
38. Карпов, Ю. А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2012. – 271 с.
39. Качество жизни в оценке эффективности реабилитационных мероприятий на III этапе реабилитации у больных после острых коронарных событий / Н. П. Лямина, Т. П. Липчанская, Е. В. Котельникова [и др.] // CardioСоматика. – 2017. – Т. 8, № 1. – С. 51–52.
40. Каюмова, М. М. Эпидемиологические аспекты распространенности ишемической болезни сердца в открытой городской популяции: гендерные различия / М. М. Каюмова, Е. И. Гакова, О. В. Сенаторова // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 2. – С. 146-151.
41. Клиническая характеристика аффективных расстройств и эффективность антидепрессивной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца / Е. В. Лебедева, Е. Д. Счастный, Г. Г. Симуткин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 85–93.

42. Князева, Т. А. Комплексование физических тренировок с физиотерапевтическими методами восстановления метаболизма миокарда в реабилитации пациентов, перенесших острый коронарный синдром и кардиохирургическую реваскуляризацию миокарда / Т. А. Князева, В. А. Бадтиева, Т. И. Никифорова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. – Т. 97, № 5. – С. 5–12.

43. Князева, Т. А. Немедикаментозные методы метаболической адаптации к ишемии миокарда у больных хронической ишемической БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА / Т. А. Князева, Т. И. Никифорова // Физиотерапевт. – 2018. – № 3. – С. 72–78.

44. Кодочигова, А. И. Защитно-компенсаторное поведение пациентов кардиологической клиники / А. И. Кодочигова, В. Ф. Киричук, Е. С. Оленко // Психосоматические и интегративные исследования. – 2017. – Т. 3, № 2. – URL : <http://pssr.pro/articles/279> (дата обращения : 13.10.2021).

45. Комплаентность больных гипертонической болезнью, проживающих на территории Донбасса, на фоне недостаточных коммуникаций пациент-врач и пациент провизор / М. М. Алесинский, О. С. Налётова, А. С. Димитриев, В. Г. Федько // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины : материалы 80-го Медицинского Конгресса молодых ученых. – Донецк, 2018. – С. 522.

46. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов / Г. П. Арутюнов, С. А. Бойцов, М. И. Воевода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 9. – С. 44–51.

47. Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Сусеков А. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. М., 2017. 44 с.

48. Лысенкова, Н. О. Психологические особенности больных ишемической болезнью сердца / Н. О. Лысенкова, А. Н. Жилина, М. И.

Румянцев // Медицинская психология в России. – 2017. –Т. 9, № 5. – С. 46–52. – URL : <http://mprj.ru> (дата обращения : 24.09.2020).

49. Лях Ю.Е., Папакица Е.К., и др. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: 2006; 214.

50. Медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования с учетом их адаптационного потенциала / А. М. Щегольков, Ю. В. Овчинников, А. А. Анучкин, С. В. Горнов // Вестник восстановительной медицины. – 2018. – № 5 (87). – С. 8–15.

51. Миронов В. М., Меркулов Е. В., Терещенко А. С., Самко А. Н., Соломянный В. В., Тагиева Н. Р., Сергиенко И. В., Карпов Ю. А. Измерение фракционного резерва кровотока для выбора тактики лечения пациентов с многососудистым и многоуровневым поражением коронарного русла. Атеросклероз и дислипидемии, 2014. №2(15) с.17-22.

52. Налётов С.В. Зависимость уровня комплаентности от психотипа больных артериальной гипертензией, находящихся в условиях конфликта в Донбассе /С.В. Налётов, М.М. Алесинский, Е.Н. Налётова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – №4 – с. 14–17.

53. Налётов С.В. Комплаентность больных гипертонической болезнью в условиях гуманитарной блокады Донбасса. Как решить проблему? / С.В. Налётов, М.М. Алесинский, Е.Н. Налётова // Электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции „Актуальные вопросы терапии”. – 2017. – с. 26-32

54. Налётов, С. В. Комплаентность больных гипертонической болезнью в блокадном Донбассе. Решение проблемы в тандеме врача и провизора / С. В. Налётов, М. М. Алесинский, Е. Н. Налётова. – Донецк : НОУЛИДЖ, 2017. – 55 с.

55. Налётов, С. В. Комплаентность больных гипертонической болезнью в условиях гуманитарной блокады Донбасса. Как решить

проблему? / С. В. Налётов, М. М. Алесинский, Е. Н. Налётова // Актуальные вопросы терапии : электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции. – Донецк, 2017. – С. 26–32.

56. Налётов, С.В., Алесинский, М.М., Налётова, Е.Н. Комплаентность больных гипертонической болезнью в блокадном Донбассе. Решение проблемы в тандеме врача и провизора [монография]/ С.В. Налётов, М.М. Алесинский, Е.Н. Налётова. – Донецк: Изд-во «НОУЛИДЖ». – 2017. – 55 с.

57. Налётова Е.Н. Влияние повышения комплаентности на показатели артериального давления больных артериальной гипертензией, находящихся в условиях гуманитарной блокады Донбасса / Е.Н. Налётова, М.М. Алесинский, С.В. Налётов // Научные ведомости БелГУ. – 2016. – № 26(247), вып. 36 – с. 71–75

58. Налётова Е.Н. Влияние повышения комплаентности на показатели суточного мониторирования артериального давления больных гипертонической болезнью, находящихся в условиях гуманитарной блокады Донбасса / Е.Н. Налётова, М.М. Алесинский, С.В. Налётов // Курский научно-практический журнал “Человек и его здоровье”. – 2017. – №3 (2017) – с. 5-10.

59. Налётова Е.Н. Комплаентность больных гипертонической болезнью в условиях гуманитарной блокады Донбасса / Е.Н. Налётова, М.М. Алесинский // Электронный сборник материалов 2ой международной научно-практической конференции «ИННОВАЦИОННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНБАССА». – 2016. – с. 84-87.

60. Налётова Е.Н. Отдалённые результаты программы повышения уровня комплаентности больных гипертонической болезнью, находящихся в условиях гуманитарной блокады Донбасса / Е.Н. Налётова, М.М. Алесинский, С.В. Налётов // Университетская клиника. – 2017. – №1 (13) – с.10-14.

61. Налётова Е.Н. Психоэмоциональное состояние больных гипертонической болезнью со сниженной комплаентностью в условиях блокады Донбасса / Е.Н. Налётова, М.М. Алесинский // Вестник здравоохранения. – 2016. - №1(3) – с. 608

62. Налётова Е.Н. Снижение комплаентности больных гипертонической болезнью в условиях нынешней ситуации на Донбассе. Каковы причины? Кто должен решать проблему? / Е.Н. Налётова, М.М. Алесинский, С.В. Налётов, Я.Ю. Галаева // Электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции „Актуальные вопросы терапии”. – 2016. с. 120-125

63. Налетова О.С. L-аргинин в составе стандартной антигипертензивной терапии больных гипертонической болезнью II стадии, сочетанной с расстройством адаптации: безопасность длительного применения / О.С. Налетова // Электронный сборник материалов ежегодной научно – практической конференции «Актуальные вопросы терапии». – 2019. – С. 183–185.

64. Налетова О.С. Эндотелий сосудов как мишень длительного применения L-аргинина у больных гипертонической болезнью II стадии, сочетанной с расстройством адаптации / О.С. Налетова // Электронный сборник материалов ежегодной научно – практической конференции «Актуальные вопросы терапии». – 2019. – С. 181–182.

65. Налетова О.С. L-аргинин в составе стандартной фармакотерапии гипертонической болезни, коморбидной расстройствам адаптации: безопасность длительного применения / О.С. Налетова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Том 22, №3.– С. 98-103.

66. Налетова О.С. Безопасность длительного приема L-аргинина у больных гипертонической болезнью, сочетанной с расстройством адаптации / О.С. Налетова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Том 28, №3. – С. 234-237.

67. Налетова О.С. Влияние динамического наблюдения и мероприятий по повышению комплаентности на эффективность фармакотерапии у больных гипертонической болезнью с расстройством адаптации / О.С. Налетова // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. Сборник научных трудов. – 2019. – Выпуск 2 (152). – С. 97-104.

68. Налетова О.С. Влияние комплексного лечения на показатели суточного мониторинга артериального давления больных гипертонической болезнью с выявленной ситуационной депрессией / О.С. Налетова // Университетская клиника. – 2019. – № 2 (31). – С. 45-52.

69. Налетова О.С. Влияние комплексного лечения на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных гипертонической болезнью с выявленной ситуационной депрессией, проживающих на Донбассе / О.С. Налетова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – №1 (69). – С. 41-45.

70. Налетова О.С. Гипертоническая болезнь, сочетанная с расстройством адаптации: клиника, диагностика и лечение / О.С. Налетова // Донецк: Цифровая типография (ФЛП Артамонов Д.А.). – 2019. – 221 с.

71. Налетова О.С. Гипертоническая болезнь, сочетанная с расстройством адаптации: динамика качества жизни пациентов при длительном использовании фармакотерапевтического и психотерапевтического комплексов / О.С. Налетова // II Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: «Noli Nocere!»: сборник тезисов. – Казань: Редакционно – издательский отдел. – 2019. – С. 89–91.

72. Налетова О.С. Комплаентность проживающих на территории Донбасса больных гипертонической болезнью с выявленной депрессией и жизненным истощением / О.С. Налетова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Том 28, №1. – С. 45-49.

73. Налетова О.С. Комплексное лечение больных гипертонической болезнью с выявленной ситуационной депрессией, проживающих на территории Донбасса / О.С. Налетова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2019. – Том 42, №1. – С. 57-64.

74. Налетова О.С. Корреляционная связь уровней депрессии и артериального давления у больных гипертонической болезнью, проживающих на территории Донбасса / О.С. Налетова // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. Сборник научных трудов. – 2017.– Вып.6 (144). – С. 26–30.

75. Налетова О.С. Переносимость длительного приёма L-аргинина в составе стандартной фармакотерапии больными гипертонической болезнью, сочетанной с расстройством адаптации / О.С. Налетова // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. Сборник научных трудов. –2019. – Выпуск 3 (153). – С. 78-84.

76. Налетова О.С. Распространенность депрессии и жизненного истощения у больных гипертонической болезнью, проживающих на территории Донбасса / О.С. Налетова, С.В. Титиевский, Э.Л. Белевцова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – № 3. – С. 4–9.

77. Налетова О.С. Влияние психотерапевтического комплекса и L-аргинина в составе стандартной антигипертензивной фармакотерапии на качество жизни больных гипертонической болезнью, сочетанной с расстройством адаптации / Налетова О.С.// Университетская клиника. – 2019. – №3 (32). – С. 11-13.

78. Налётова, Е. Н. Комплаентность больных гипертонической болезнью в условиях гуманитарной блокады Донбасса / Е. Н. Налётова, М. М. Алесинский // Инновационные перспективы здравоохранения Донбасса : электронный сборник материалов 2-й международной научно-практической конференции. – Донецк, 2016. – С. 84–87.

79. Налётова, Е. Н. Корреляционная связь психотипа личности и уровня артериального давления у больных гипертонической болезнью, проживающих на территории Донбасса / Е. Н. Налётова, М. М. Алесинский, С. В. Налётов // Здоровье людей – высшее благо общества : материалы международной научно-практической конференции. – Луганск, 2017. – С. 54–56.

80. Налётова, Е. Н. Отдаленные результаты программы повышения уровня комплаентности больных гипертонической болезнью, находящихся в условиях гуманитарной блокады Донбасса / Е. Н. Налётова, М. М. Алесинский, С. В. Налётов // Университетская клиника. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 10–14.

81. Налётова, Е. Н. Психо-эмоциональное состояние больных гипертонической болезнью со сниженной комплаентностью в условиях блокады Донбасса / Е. Н. Налётова, М. М. Алесинский // Вестник здравоохранения. – 2016. – № 1(3) – С. 608.

82. Налётова, Е. Н. Роль врача и провизора в формировании комплаентности больных гипертонической болезнью, проживающих на территории Донбасса / Е. Н. Налётова, М. М. Алесинский, С. В. Налётов // Университетская клиника. – 2018. – № 2 (27). – С. 35–40.

83. Налётова, О. С. L-аргинин в составе стандартной антигипертензивной терапии больных гипертонической болезнью II стадии, сочетанной с расстройством адаптации: безопасность длительного применения / О. С. Налётова // Актуальные вопросы терапии : электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции. – Донецк, 2019. – С. 183–185.

84. Налётова, О. С. L-аргинин в составе стандартной фармакотерапии гипертонической болезни, коморбидной расстройствам адаптации: безопасность длительного применения / О. С. Налётова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Том 22, № 3.– С. 98–103.

85. Налётова, О. С. Безопасность длительного приема L-аргинина у больных гипертонической болезнью, сочетанной с расстройством адаптации / О. С. Налётова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Том 28, № 3. – С. 234–237.

86. Налётова, О. С. Влияние динамического наблюдения и мероприятий по повышению комплаентности на эффективность фармакотерапии у больных гипертонической болезнью с расстройством адаптации / О. С. Налётова // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии : сборник научных трудов. – Луганск, 2019. – Выпуск 2 (152). – С. 97–104.

87. Налётова, О. С. Влияние комплексного лечения на показатели суточного мониторирования артериального давления больных гипертонической болезнью с выявленной ситуационной депрессией / О. С. Налётова // Университетская клиника. – 2019. – № 2 (31). – С. 45–52.

88. Налётова, О. С. Влияние комплексного лечения на функциональное состояния эндотелия сосудов у больных гипертонической болезнью с выявленной ситуационной депрессией, проживающих на Донбассе / О. С. Налётова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1 (69). – С. 41–45.

89. Налётова, О. С. Влияние психотерапевтического комплекса и L-аргинина в составе стандартной антигипертензивной фармакотерапии на качество жизни больных гипертонической болезнью, сочетанной с расстройством адаптации / О. С. Налётова // Университетская клиника. – 2019. – № 3 (32). – С. 11–13.

90. Налётова, О. С. Гипертоническая болезнь, сочетанная с расстройством адаптации: клиника, диагностика и лечение / О. С. Налётова. – Донецк : Цифровая типография (ФЛП Артамонов Д.А.), 2019. – 221 с.

91. Налётова, О. С. Гипертоническая болезнь, сочетанная с расстройством адаптации: динамика качества жизни пациентов при длительном использовании фармакотерапевтического и

психотерапевтического комплексов / О. С. Налётова // Безопасность фармакотерапии: «Noli Nocere!» : сборник тезисов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Казань, 2019. – С. 89–91.

92. Налётова, О. С. COMPLAINTS OF RESIDENTS ON THE TERRITORY OF DONBASS WITH HYPERTENSIVE DISEASE AND IDENTIFIED DEPRESSION AND LIFE EXHAUSTION / О. С. Налётова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Том 28, № 1. – С. 45–49.

93. Налётова, О. С. Комплексное лечение больных гипертонической болезнью с выявленной ситуационной депрессией, проживающих на территории Донбасса / О. С. Налётова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2019. – Т. 42, № 1. – С. 57–64.

94. Налётова, О. С. Корреляционная связь уровней депрессии и артериального давления у больных гипертонической болезнью, проживающих на территории Донбасса / О. С. Налётова // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии : сборник научных трудов. – Луганск, 2017. – Вып. 6 (144). – С. 26–30.

95. Налётова, О. С. Переносимость длительного приёма L-аргинина в составе стандартной фармакотерапии больными гипертонической болезнью, сочетанной с расстройством адаптации / О. С. Налётова // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии : сборник научных трудов. – Луганск, 2019. – Выпуск 3 (153). – С. 78–84.

96. Налётова, О. С. Распространенность депрессии и жизненного истощения у больных гипертонической болезнью, проживающих на территории Донбасса / О. С. Налётова, С. В. Титиевский, Э. Л. Белевцова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – № 3. – С. 4–9.

97. Налётова, О. С. Эндотелий сосудов как мишень длительного применения L-аргинина у больных гипертонической болезнью II стадии,

сочетанной с расстройством адаптации / О. С. Налётова // Актуальные вопросы терапии : электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции. – Донецк, 2019. – С. 181–182.

98. Нонка, Т. Г. Некоторые особенности клинической картины ишемической болезни сердца и качества жизни пациентов при депрессивных расстройствах / Т. Г. Нонка, Е. В. Лебедева, А. Н. Репин // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 7. – С. 412–417.

99. Обединский, А. А. Клиническая значимость фармакологического стресс-теста в условиях магнитно-резонансной томографии при эндоваскулярной реканализации хронической окклюзии правой коронарной артерии у больных ИБС : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : код специальности 14.01.05 Кардиология / Обединский Антон Андреевич. — Новосибирск, 2016. –36 с. : ил.

100. Опасения и страхи в системе отношения к личной безопасности у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. С. Иванов, А. В. Солодухин, С. А. Помешкина [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Психология и педагогика. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 458–472.

101. Орлова, М. М. Трансформация системы идентификаций личности в ситуации тяжелого соматического заболевания / М. М. Орлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 347–352.

102. Особенности психологического статуса пациентов с различными формами ишемической болезни сердца / А. И. Кодочигова, В. Ф. Киричук, М. С. Синькеев [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 744–749.

103. Особенности психоэмоциональной сферы пациентов с ишемической болезнью сердца: обзор исследований / А. А. Великанов, А. А.

Столярова, Н. Е. Круглова, Е. А. Демченко // Психология. Психофизиология. – 2020. – № 1. – С. 23–33.

104. Особенности стресс-преодолевающего поведения мужчин с установленным диагнозом ИБС / А. И. Кодочигова, В. Ф. Киричук, Г. Р. Шабанова [и др.] // Психосоматические и интегративные исследования. – 2018. – Т. 4, № 2. – URL : <http://pssr.pro/articles/301> (дата обращения : 13.10.2021).

105. Оценка вероятности коморбидной патологии: сердечно-сосудистые заболевания и депрессия / О. Н. Крючкова, Е. А. Костюкова, Е. А. Ицкова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 20–26.

106. Оценка качества жизни и трудоспособности кардиохирургических больных ИБС после реабилитации в условиях санатория / Н. П. Требина, В. А. Косов, Н. В. Свист, Г. В. Грубальская // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2021. – Т. 98, № 3-2. – С. 193–194.

107. Оценка показателей психической адаптации больных с ишемической болезнью сердца / М. А. Альберт, И. А. Сабитов, Ю. М. Павлова, С. В. Ярзуткин // Год здравоохранения: перспективы развития отрасли : материалы 51-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2016. – С. 156–158.

108. Показатель, характеризующий карбонилзависимую модификацию эритроцитарной супероксиддисмутазы как биохимический маркер окислительного стресса при ишемической болезни сердца / А. К. Тихазе, В. Я. Косач, В. З. Ланкин [и др.] // Кардиология. — 2020. — Т. 60, № 5. — С. 57–61.

109. Полонская, И. И. Качество жизни больных и инвалидов при ишемической болезни сердца после шунтирования коронарных артерий / И.

И. Полонская, В. В. Сергеева // Дневник казанской медицинской школы. – 2019. – № 1 (23). – С. 134-138.

110. Полонская, И. И. Медико-социальные аспекты реабилитации при ишемической болезни сердца после шунтирования коронарных артерий / И. И. Полонская, В. В. Сергеева // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 6. – С. 68–73.

111. Психологические особенности личности пациентов с ИБС после перенесенного инфаркта и реваскуляризации миокарда через призму алекситимии / А. И. Кодочигова, В. Ф. Киричук, М. С. Синькеев [и др.] // Психосоматические и интегративные исследования. – 2020. – Т. 6, № 4. – URL : <http://pssr.pro/articles/349> (дата обращения 11.10.2021).

112. Психосоматические расстройства : руководство для практических врачей / под ред. А. Б. Смулевича. – Москва : МЕДпресс-информ, 2019. – 496 с.

113. Психосоциальная адаптация к хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. Г. Жидяевский, Г. С. Галяутдинов, В. Д. Менделевич [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 2. – С. 156–166.

114. Психосоциальная адаптация пациентов с ишемической болезнью сердца к хронической сердечной недостаточности / Г. С. Галяутдинов, В. Д. Менделевич, А. Г. Жидяевский, К. Р. Ибрагимова // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 1. – С. 150.

115. Психосоциальные факторы риска возникновения повторной острой коронарной катастрофы у больных ишемической болезнью сердца: взгляд через призму алекситимии / А. И. Кодочигова, В. Ф. Киричук, Д. З. Псанукова [и др.] // Терапия. – 2021. – № 3. – С. 43–52.

116. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца методами прекондиционирования и наружного вспомогательного кровообращения / Т.

А. Князева, М. В. Никитин, М. П. Отто [и др.] // Физиотерапевт. – 2018. – № 1. – С. 4–10.

117. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 8. – С. 151–226.

118. Руководство по кардиологии: в 4 т. / под ред. Е. И. Чазова. – Москва: издательский дом «Практика», 2014.

119. Смулевич, А. Б. К проблеме распознавания психосоматических расстройств в общемедицинской практике / А. Б. Смулевич, Э. Б. Дубницкая, Е. И. Воронова // Психические расстройства в общей медицине. – 2017. – № 3–4. – С. 4–10.

120. Снижение комплаентности больных гипертонической болезнью в условиях нынешней ситуации на Донбассе. Каковы причины? Кто должен решать проблему? / Е. Н. Налётова, М. М. Алесинский, С. В. Налётов, Я. Ю. Галаева // Актуальные вопросы терапии : электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции. – Донецк, 2016. – С. 120–125.

121. Современная психокардиология / Е. В. Лебедева, Т. Г. Нонка, А. Н. Репин [и др.]. – Томск : Интегральный переплет; 2019. – 160 с.

122. Солодухин, А. В. Динамика показателей психологического статуса у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и коронарным шунтированием / А. В. Солодухин, О. А. Трубникова, О. Л. Барбараш // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 2. – С. 164–170.

123. Солодухин, А. В. Изменение параметров внутренней картины болезни и копинг-поведения у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения коронарного шунтирования / А. В. Солодухин, А. В. Серый, М. С. Яницкий // Личность в экстремальных условиях и кризисных ситуациях жизнедеятельности. – 2020. – № 10. – С. 128–132.

124. Сравнительный анализ особенностей личностного реагирования пациентов с ишемической болезнью сердца: связь с перенесенным

инфарктом миокарда в анамнезе / А. И. Кодочигова, В. Ф. Киричук, Г. Р. Шабанова [и др.] // Психосоматические и интегративные исследования. – 2019. – Т. 5, № 1. – URL : <http://pssr.pro/articles/316> (дата обращения : 13.10.2021).

125. Стабильная ишемическая болезнь сердца : клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество при участии Национального общества по изучению атеросклероза, Национального общества по атеротромбозу, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. 2020. – URL : http://cr.rosminzdrav.ru/schema/155_1 (дата обращения : 01.03.2021).

126. Стаценко, М. Е. Патогенез и возможности терапии коморбидной депрессии у пациентов с ишемической болезнью сердца: взгляд кардиолога / М. Е. Стаценко, И. А. Тыщенко // Лекарственный вестник. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 28–34.

127. Тарловская, Е. И. Сравнительное клинико-экономическое проспективное исследование оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. И. Тарловская, Т. И. Чудиновских // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 5. – С. 12–17.

128. Усовершенствованные программы реабилитации пациентов ишемической болезнью сердца после перенесенного острого коронарного синдрома и кардиохирургических вмешательств / Т. А. Князева, Т. И. Никифорова // Арбатские чтения : сборник научных трудов. – Москва, 2020. – С. 31–39.

129. Фармакоэкономический анализ антигипертензивных препаратов, назначаемых пациентам пенсионного возраста, проживающих в Донбассе, страдающих гипертонической болезнью / М. М. Алесинский, Е. Н. Налётова, И. П. Бухтиярова, С. В. Налётов // Университетская клиника. – 2018. – № 4 (29). – С. 73–78.

130. Фролов, А. В. Резервы адаптации в континууме состояний сердечно-сосудистой системы / А. В. Фролов // Кардиология в Беларуси. – 2017. – Т. 9, № 5. – С. 924–933.

131. Чугунова, Ю. В. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни у пациентов с ожирением, перенесших аортокоронарное шунтирование: обзор литературы / Ю. В. Чугунова, Г. А. Чумакова, Н. Г. Веселовская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 11-2. – С. 235–238.

132. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality / R. K. Wadhera, D. L. Steen, I. Khan [et al.] // Journal of clinical lipidology. – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 472–489.

133. Acikel, M. Evaluation of depression and anxiety in coronary artery bypass surgery patients: a prospective clinical study / M. Acikel // Brazilian journal of cardiovascular surgery. – 2019. – Vol. 34, № 4. – P. 389–395.

134. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, et al. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. JACC Cardiovasc Imaging. 2018; 11: 1301–1310. doi:10.1016/j.jcmg.2018.06.021.

135. An attempt to explain the bidirectional association between ischaemic heart disease, stroke and depression: a cohort and meta-analytic approach / M. K. Wium-Andersen, I. K. Wium-Andersen, E. I. B. Prescott [et al.] // The British journal of psychiatry : the journal of mental science. – 2020. – Vol. 217, № 2. – P. 434–441.

136. Anxiety and clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis / J. Li, F. Ji, J. Song [et al.] // BMJ open. – 2020. – Vol. 10, № 7. – P. e034135.

137. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis / N. M. Batelaan, A. Seldenrijk, M. Bot [et al.] // *The British journal of psychiatry*. – 2016. – Vol. 208, № 3. – P. 223–231.

138. Anxiety sensitivity and physical inactivity in a national sample of adults with a history of myocardial infarction / C. Alcántara, M. Qian, L. Meli [et al.] // *International journal of behavioral medicine*. – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 520–526.

139. Association between depressive disorders and incident acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected adults: veterans aging cohort study / T. Khambaty, J. C. Stewart, S. K. Gupta [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2016. – Vol. 1, № 8. – P. 929–937.

140. Association between n-terminal pro-B-type natriuretic peptide and depressive symptoms in patients with acute myocardial infarction / Y. Ren, J. Jia, J. Sa [et al.] // *Chinese medical journal*. – 2017. – Vol. 130, № 5. – P. 542–548.

141. Association of major depression with risk of ischemic heart disease in a mega-cohort of Chinese adults: the China Kadoorie Biobank study / N. Liu, X. F. Pan, C. Yu [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5, № 12. – P. e004687.

142. Association of recognized and unrecognized myocardial infarction with depressive and anxiety disorders in 125,988 individuals: a report of the Lifelines cohort study / G. Iozzia, R. de Miranda Azevedo, P. van der Harst [et al.] // *Psychosomatic medicine*. – 2020. – Vol. 82, № 8. – P. 736–743.

143. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar [et al.] // *European heart journal*. – 2016. – Vol. 37, № 42. – P. 3232–3245.

144. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017 / R. Senior, H. Becher, M. Monaghan [et al.] // *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 18, № 11. – P. 1205–1205af.

145. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART / P. D. Adamson, D. E. Newby, C. L. Hill [et al.] // JACC. Cardiovascular imaging. – 2018. – Vol. 11, № 9. – P. 1301–1310.

146. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy / E. J. Velazquez, K. L. Lee, R. H. Jones [et al.] // The New England journal of medicine. – 2016. – Vol. 374, № 16. – P. 1511–1520.

147. C-reactive protein as a predictor of posttraumatic stress induced by acute myocardial infarction / H. Bielas, R. E. Meister-Langraf, J. P. Schmid [et al.] // General hospital psychiatry. – 2018. – Vol. 53. – P. 125–130.

148. Demographic and psychological predictors of recovery from coronary artery bypass graft. Journal of education and health promotion / M. Sadeghi, M. Hashemi, R. B. Sararoudi [et al.] // Journal of education and health promotion. – 2017. – Vol. 6. – P. 92.

149. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review / R. P. Steeds, M. Garbi, N. Cardim [et al.] // European heart journal. Cardiovascular Imaging. – 2017. – Vol. 18, № 11. – P. 1191–1204.

150. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: The CE-MARC 2 randomized clinical trial / J. P. Greenwood, D. P. Ripley, C. Berry [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 316, № 10. – P. 1051–1060.

151. Efficacy of neurocognitive rehabilitation after coronary artery bypass graft surgery in improving quality of life: an interventional trial / S. Ajtahed, T. Rezapour, S. Etemadi [et al.] // Frontiers in psychology. – 2019. – Vol. 10. – P. 1759.

152. Elena N Nalotova. Blood Pressure Measurement Assistance and Antihypertensive Drug Compliance in Older Patients / Elena N Nalotova, Michail

M Alesinskiy, Alexander E. Berezin and Sergey V Nalotov // *Biological Markers and Guided Therapy*, Vol. 3, 2016, no. 2, 199 – 209.

153. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 407–477.

154. Foldyna B, Udelson JE, Karady J et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 20: 574–581. doi:10.1093/ehjci/jey182.

155. Fourth universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // *European heart journal*. – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 237–269.

156. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: metaanalysis of individual patient data / F. M. Zimmermann, E. Omerovic, S. Fournier [et al.] // *European heart journal*. – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 180–186.

157. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from noninvasive testing: the PROMISE minimal-risk tool, a secondary analysis of a randomized clinical trial / C. B. Fordyce, P. S. Douglas, R. S. Roberts [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2017. – Vol. 2, № 4. – P. 400–408.

158. Increased incidence of ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in psoriasis patients with depression: a nationwide retrospective cohort study / S. C. Hu, S. F. Yuan, G. S. Chen, H. P. Tu // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2019. – Vol. 33, № 8. – P. 1547–1554.

159. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European

Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019 Aug 31; pii: ehz425. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.

160. Mahmood, S. Prevalence and predictors of depression amongst hypertensive individuals in Karachi, Pakistan / S. Mahmood, S. Hassan, M. Tabraze // Cureus. – 2017. – Vol. 9, № 6. – P. 1397.

161. Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease / C. A. Emdin, A. Odutayo, C. X. Wong [et al.] // The American journal of cardiology. – 2016. – Vol. 118, № 4. – P. 511–519.

162. Modifying effects of depression on the association between BDNF methylation and prognosis of acute coronary syndrome / J. M. Kim, R. Stewart, J. W. Kim [et al.] // Brain, behavior, and immunity. – 2019. – Vol. 81. – P. 422–429.

163. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable Coronary artery disease of European Society of Cardiology. EurHeartJ 2013; 34, 2949–3003.

164. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? / H. Patel, W. Mazur, K. A. Williams, D. K. Kalra // Trends in cardiovascular medicine. – 2018. – Vol. 28, № 1. – P. 24–37.

165. Nalotova O.S. The interrelation between level of depression and vital exhaustion in hypertensive patients / O.S. Nalotova, S.V. Titievky, E.L. Belevtsova, S.V. Nalyotov // Biological Markers and Guided Therapy. – 2018. – Vol. 5, № 1 – P. 17-24.

166. Organization WH. WHO Mortality Database. WHO. URL : http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/ (accessed 25.09.2020).

167. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomized controlled trials / G. C. Siontis, D. Mavridis, J. P. Greenwood [et al.] // BMJ: British medical journal. – 2018. – Vol. 360. – P. k504.

168. Participation in disease management programs and major adverse cardiac events in patients after acute myocardial infarction: a longitudinal study

based on registry data / C. Fischer, J. Höpner, S. Hartwig [et al.] // *BMC cardiovascular disorders*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 18.

169. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina / J. Reeh, C. B. Therning, M. Heitmann [et al.] // *European heart journal*. – 2018. – Vol. 40, № 18. – P. 1426–1435.

170. Predictive value of the acute-to-chronic glycemic ratio for in-hospital outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention / S. Gao, Q. Liu, X. Ding [et al.] // *Angiology*. – 2020. – Vol. 71, № 1. – P. 38–47.

171. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial / B. Foldyna, J. E. Udelson, J. Karady [et al.] // *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 20, № 5. – P. 574–581.

172. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) / U. Hoffmann, M. Ferencik, J. E. Udelson [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, № 24. – P. 2320–2332.

173. Reduced rate of revascularization in schizophrenic patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / M. Shao, C. Zhuo, X. Gao [et al.] // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. – 2020. – Vol. 99. – P. 109870.

174. Risk of incident cardiovascular events amongst individuals with anxiety and depression: a prospective cohort study in the east London primary care database / R. Mathur, M. Pérez-Pinar, Q. Foguet-Boreu [et al.] // *Journal of affective disorders*. – 2016. – Vol. 206. – P. 41–47.

175. Rusanov, S. E. The affection of the disturbance of the hydrodynamics of blood in case of stress on pathological increase of level of low density lipoproteins in blood. The formation of cylindrical plaques, and their participation

in the development of acute ischemic disorders of heart and brain / S. E. Rusanov // Medical hypotheses. – 2017. – Vol. 106. – P. 61–70.

176. Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // European heart journal. – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 87–165.

177. Sensitive cardiac troponins and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable coronary artery disease: correlation with left ventricular function as assessed by myocardial strain / M. K. Smedsrud, J. Gravning, T. Omland [et al.] // The international journal of cardiovascular imaging. – 2015. – Vol. 31, № 5. – P. 967–973.

178. Severe mental illness and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention / L. Jakobsen, C. J. Terkelsen, E. H. Christiansen [et al.] // The American journal of cardiology. – 2017. – Vol. 120, № 4. – P. 550–555.

179. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort / G. M. Khandaker, V. Zuber, J. M. B. Rees [et al.] // Molecular psychiatry. – 2020. – Vol. 25, № 7. – P. 1477–1486.

180. Sleep apnoea and cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting / C. Y. Koo, A. T. Aung, Z. Chen [et al.] // Heart. – 2020. – Vol. 106, № 19. – P. 1495–1502.

181. Stenman, M. Association between preoperative depression and long-term survival following coronary artery bypass surgery – a systematic review and meta-analysis / M. Stenman, M. J. Holzmann, U. Sartipy // International journal of cardiology. – 2016. – Vol. 222. – P. 462–466.

182. Stroke symptoms and risk for incident coronary heart disease in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study / L. D. Colantonio, C. M. Gamboa, D. O. Kleindorfer [et al.] // International journal of cardiology. – 2016. – Vol. 220. – P. 122–128.

183. The association between depressive mood and ischemic heart disease: a twin study / M. K. Wium-Andersen, I. K. Wium-Andersen, M. B. Jørgensen [et al.] // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 2019. – Vol. 140, № 3. – P. 265–274.

184. The interrelation between level of depression and vital exhaustion in hypertensive patients / O. S. Nalotova, S. V. Titievsky, E. L. Belevtsova, S. V. Nalyotov // *Biological Markers and Guided Therapy*. – 2018. – Vol. 5, № 1 – P. 17–24.

185. The link of depression, untreated hypertension, and diabetes with mortality in postmenopausal women: a cohort study / S. Guan, X. Fang, X. Gu [et al.] // *Clinical and experimental hypertension*. – 2021. – Vol. 43, № 1. – P. 1–6.

186. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability / J. Knuuti, H. Ballo, L. E. Juarez-Orozco [et al.] // *European heart journal*. – 2018. – Vol. 39, № 35. – P. 3322–3330.

187. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. Fourth universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2019, Jan 14; 40(3):237–269. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.

188. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *European heart journal*. – 2013. – Vol. 34, № 38. – P. 2949–3003.

189. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / A. L. Catapano, I. Graham, G. De Backer [et al.] // *European heart journal*. – 2016. – Vol. 37, № 39. – P. 2999–3058.

190. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular

Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *European heart journal*. – 2016. – Vol. 37, № 29. – P. 2315–2381.

191. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 407–477.

192. Type a personality, stress, anxiety and health locus of control in patients with acute myocardial infarction / D. Miličić, L. Brajković, J. L. Maček [et al.] // *Psychiatria Danubina*. – 2016. – Vol. 28, № 4. – P. 409–414.

193. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease / M. C. Williams, A. Hunter, A. S. V. Shah [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67, № 15. – P. 1759–1768.