

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ  
України»

Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ФІЛІМОНОВА ІННА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616.12-005.4+616.127-005.8]-089.168.1-06:616.89-008.454-036-07-085

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА  
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ  
СЕРЦЯ, ПОСТІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ З ТРИВОЖНО-  
ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПІСЛЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ  
МІОКАРДА**

14.01.11 - кардіологія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ І.В. Філімонова

Науковий керівник – **Фуштей Іван Михайлович**, доктор медичних наук,  
професор, заслужений діяч науки і техніки України

Запоріжжя 2017

## АНОТАЦІЯ

*Філімонова І.В.* Особливості клінічного перебігу, прогнозування та оптимізація лікування хворих на ішемічну хворобу серця, постінфарктний кардіосклероз з тривожно-депресивними розладами після реваскуляризації міокарда. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія (22 Охорона здоров'я). Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Запоріжжя, 2017.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д 17.600.02 Запорізького державного медичного університету МОЗ України, Запоріжжя, 2018.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) у багатьох країнах світу, у тому числі в Україні, обумовлює високі показники захворюваності, втрати працездатності та смертності населення. Тому вивчення факторів, що впливають на виникнення, перебіг, прогноз і ефективність медикаментозної терапії ІХС, є важливим і актуальним. Одним з таких факторів вважають психічні розлади тривожно-депресивного спектру, які часто виникають у хворих на інфаркт міокарда, перед і після шунтування коронарних артерій, тому такі пацієнти повинні бути ретельно обстежені на наявність афективних розладів і отримувати відповідну медикаментозну терапію. На сьогодні питання взаємозв'язку особливостей перебігу ІХС у хворих після реваскуляризації міокарда з тривожно-депресивними розладами вивчені недостатньо. Ефективність медикаментозної корекції супутніх тривожно-депресивних розладів у хворих на ІХС з постінфарктним кардіосклерозом після реваскуляризації міокарда із застосуванням сучасних антидепресантів потребує проведення комплексних наукових досліджень.

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики, оптимізація лікування, прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда у хворих з супутніми тривожно-депресивними розладами на підставі дослідження клінічних особливостей, структурно-функціональних показників лівого шлуночка, стану симпато-адреналової системи, варіабельності серцевого ритму та їх медикаментозної корекції в післяопераційному періоді антидепресантом флувоксаміном.

Для досягнення поставленої мети використовували такі методи дослідження: загальноклінічні – з метою оцінки об'єктивного та суб'єктивного стану хворих; лабораторні: визначення добової екскреції з сечею адреналіну, норадреналіну, дигідроксифенілаланіну (ДОФА) і дофаміну – для вивчення стану симпато-адреналової системи; інструментальні методи: ехокардіоскопія – з метою дослідження структурно-функціональних показників серця; холтерівське моніторування (ХМ) ЕКГ з визначенням варіабельності серцевого ритму; шкали (Бека, HADS) – для виявлення супутніх тривожно-депресивних розладів; статистичні методи обробки отриманих результатів – параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, метод побудови логістичної регресійної моделі.

Обстежено 95 хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда (медіана віку 58 (52; 62) років, усі чоловіки). Верифікацію діагнозу ІХС проводили на підставі наказу МОЗ України № 816 від 23.11. 2011 р. Наявність ТДР визначали за рекомендаціями Depression in adults: recognition and management (2009).

Критеріями включення пацієнтів в дослідження були: вік 45 - 65 років, чоловіча стать, ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, гіпертонічна хвороба III стадії, артеріальна гіпертензія 2-3 ступеня, операція (аорто-коронарне шунтування та стентування) протягом не більше ніж за 1 місяць до початку дослідження. Основними критеріями виключення

були: ІХС: гострий Q-інфаркт міокарда без реваскуляризації, серцева недостатність III і IV класу за NYHA, ІБ і III стадії за Стражеском М.Д. і Василенком В.Х.; бронхіальна астма або ХОЗЛ; тривалість захворювання більше 6 місяців; кардіоміопатії, міокардити, декомпенсовані вади серця; порушення функції щитоподібної залози; гострі запальні захворювання та інфекційні захворювання; алкогольна залежність, наркоманія; наявність психічних розладів. Після встановлення відповідності критеріям включення/виключення проводили розподіл хворих на групи: перша група – 65 хворих на ІХС після стентування коронарних артерій; друга група – 30 хворих на ІХС після реваскуляризації коронарних артерій шляхом АКШ; третя група (контрольна) – 31 практично здорова особа. В залежності від наявності ТДР хворі були поділені на 2 підгрупи: до першої підгрупи увійшли 56 хворих з виявленими супутніми ТДР; другу підгрупу склали 39 хворих без ТДР.

Усі пацієнти отримували традиційну базисну терапію згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006, рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012, 2016) та Асоціації кардіологів України (2012, 2016) з використанням інгібіторів АПФ, бета-адреноблокаторів, антикоагулянтів, антиагрегантів, гіполіпідемічних засобів. ТДР були виявлені у 56 обстежених хворих, які поділені на дві підгрупи залежно від отриманого лікування. До першої підгрупи увійшли 30 хворих, які на тлі базисної терапії отримували антидепресант – препарат групи СИЗС флувоксамін («Депривокс»), в дозі 50-100 мг/доб (згідно з наказом МОЗ України від 25.12. 2014 р. №1003). Другу підгрупу склали 26 хворих, які не приймали антидепресант через різні обставини.

Комплексне клініко-лабораторне обстеження проводили пацієнтам після операції (аорто-коронарне шунтування та стентування протягом останнього місяця) і повторне обстеження – через 12 тижнів.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після операції АКШ спостерігаються більші розміри ЛП на 19 %, КДО ЛШ на 14 %, рівня норадреналіну на 26 % порівняно з групою хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після стентування коронарних артерій. Виявлено, що у 58,9 % хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після операції реваскуляризації міокарда відмічається наявність ТДР: після стентування коронарних артерій – у 44, 6 % тривога (за шкалою HADS), у 62-62,5 % депресія (за шкалами HADS і Бека); після АКШ – у 66,7 % тривога (за шкалою HADS) і у 66,7% – 70,3 % депресія (за шкалами HADS і Бека відповідно). Порівняльний аналіз параметрів варіабельності серцевого ритму в залежності від клінічних особливостей (вік, ІМТ, тривалість ГХ та ІХС) та виду оперативного втручання суттєвих відмінностей між групами хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз не виявив.

У хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда з супутніми ТДР відзначається підвищений рівень добової екскреції адреналіну: 16,7 (12,8; 25,6) мкг/доб, проти 12,9 (8,1; 16,2) мкг/доб у хворих на ІХС без ТДР ( $p < 0,05$ ); зниження загальної ВСР з активацією симпатичної ланки вегетативної нервової системи – збільшення індекса LF/HF на 30 %: 4,2 (2,7; 5,8) проти 2,4 (1,9; 3,6) у хворих на ІХС без ТДР ( $p < 0,05$ ).

За допомогою ROC-аналізу та логістичної регресії встановлено фактори, які асоціюються з наявністю ТДР у хворих на ІХС у післяопераційний період. Предикторну цінність в прогнозуванні наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда мали зниження варіабельності серцевого ритму  $SDNN < 42$  мс і підвищення добової екскреції адреналіну  $> 17,6$  мкг/доб.

При дослідженні психоемоційного стану в обстежених хворих після проведеного лікування виявлено достовірне зниження проявів тривоги за шкалою HADS на 36,4 % у групі флувоксаміну ( $p < 0,05$ ), на відміну від

групи без флувоксаміну, де достовірної різниці до та після лікування не було (4,2 %). Ступінь проявів депресивного розладу в групі флувоксаміну достовірно знизився після лікування як за шкалою HADS на 45,8 % ,так і за шкалою Бека на 47,0 %, на відміну від групи без флувоксаміну, де достовірної різниці до та після лікування не виявлено.

Виявлена достовірна розбіжність між підгрупами флувоксаміну та без флувоксаміну за таким ехокардіографічним показником як КДО ( зменшився на 5,1 %). Показник КСО достовірно зріс на 5,9 % в другій підгрупі, на відміну від першої (з флувоксаміном), де цей показник достовірно зменшився на 3 %. Після лікування ФВ в першій підгрупі достовірних змін не мала, а в другій підгрупі достовірно знизилась на 5,1 %. Показники діастолічної функції лівого шлуночка достовірних розбіжностей після лікування не мали.

Показники рівнів добової екскреції катехоламінів суттєво не відрізнялися в обох групах на початку лікування ( $p > 0,05$ ). Після проведеної терапії спостерігалася достовірна динаміка в обох підгрупах. Добова екскреція адреналіну в першій підгрупі (з флувоксаміном) знизилась на 32,8 %. У другій підгрупі (без флувоксаміну), навпаки, мало місце достовірне зростання цього показника на 26,3 %. Норадреналін в обох підгрупах після лікування мав достовірне зниження: в першій підгрупі на 13,3 %, в другій підгрупі – на 21,8 % відповідно. Дофамін після лікування достовірно зменшився на 13,5 % в другій підгрупі і був достовірно нижче в порівнянні з підгрупою флувоксаміну.

Застосування у комплексній терапії антидепресанта у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз у поєднанні з ТДР після реваскуляризації міокарда позитивно вплинуло на показники ВСР. SDNN, який характеризує загальну ВСР, в першій підгрупі зріс на 7,6 %, а в другій групі (без флувоксаміну) зменшився на 5,2 %. Співвідношення LF/HF в першій підгрупі достовірно знизилось на 48,8 %, в другій – збільшилось на 44,4 %. Порівнюючи показники SDNN і LF/HF, виявили достовірні зміни між

підгрупами після лікування ( $p < 0,05$ ). Таким чином, отримані дані свідчать про перевагу комбінованої терапії із включенням флувоксаміну, що підтверджується покращенням психоемоційних проявів, структурно-функціональних показників лівого шлуночка, стану симпато-адреналової системи і параметрів ВСР.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше визначено негативний вплив тривожно-депресивних розладів на перебіг ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, що підтверджується зниженням загальної активності вегетативної нервової системи, переважно за рахунок її парасимпатичної ланки, структурно-функціональними змінами серця на тлі підвищення добової екскреції із сечею адреналіну і дофаміну. Уточнено частоту реєстрації ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, яка складає 58,9 % в структурі обстежених хворих.

Вперше доведено, що у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда зниження варіабельності серцевого ритму ( $SDNN < 42$  мс) та підвищення активності симпато-адреналової системи (рівень адреналіну  $> 17,6$  мкг/доб) є факторами, що асоціюються з наявністю тривожно-депресивних розладів. Уточнено, що включення антидепресанта флувоксаміну до базисної медикаментозної терапії у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз з тривожно-депресивними розладами після реваскуляризації міокарда усуває прояви тривоги на 36,4%, депресії на 46 %, має позитивний вплив на структурно-функціональні показники серця (підвищення ФВ на 2,7 %), стан симпато-адреналової (зниження адреналіну на 32,8 %) і вегетативної нервової системи (зростання  $SDNN$  на 7,6 %,  $TP$  на 20,8 % та зниження  $LF/HF$  на 48,8 %).

Практичне значення одержаних результатів. Впроваджено в алгоритм обстеження хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда тестування на наявність тривожно-депресивних

розладів з використанням шкал HADS і Бека. Запропоновано у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда проводити обстеження добової екскреції катехоламінів в сечі й оцінювати показники варіабельності серцевого ритму. Обґрунтовано застосування у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда з супутніми тривожно-депресивними розладами комбінованої терапії з включенням антидепресанта флувоксаміну у середній добовій дозі 50-100 мг, що сприяє усуненню проявів ТДР та покращенню клінічного перебігу ішемічної хвороби серця.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз, тривожно-депресивні розлади, реваскуляризація міокарда.



## ANNOTATION

*Filimonova I. V.* The specificity of the clinical course, prognosis and optimization of treatment in patients with ischemic heart disease, post-infarction cardiosclerosis with anxiety-depressive disorders after myocardial revascularization. – Manuscript.

Thesis for a Candidate of Medical Sciences' Degree (PhD), speciality – 14.01.11 – Cardiology (22 Public Health). – Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, 2017. State Institution “Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine”, Zaporizhzhia, 2017.

The defence of a thesis will be held in the specialized Academic Council D 17.600.02 of Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, 2018.

Ischemic heart disease (IHD) causes high rate of morbidity, working disability and mortality of population in many countries of the world, as well as in Ukraine. Therefore, the study of the factors influencing the origination, course, prognosis of the disease and effectiveness of IHD pharmacological treatment is important and topical. Mental anxiety-depressive disorders are among those factors, which occur frequently in patients with myocardial infarction before and after coronary artery bypass grafting. For this reason such patients should be examined thoroughly for the presence of affective disorders and receive appropriate pharmacological treatment. At present the issue of interconnection of the IHD course peculiarities in patients after myocardium revascularization with anxiety-depressive disorders has not yet been studied properly. The effectiveness of pharmacological correction of concomitant anxiety-depressive disorders in patients with IHD, post-infarction cardiosclerosis after myocardium revascularization with the application of modern antidepressants requires complex scientific study.

The object of the research was the improvement of diagnostics effectiveness, optimization of treatment, prognosis of the ischemic heart disease course, post-

infarction cardiosclerosis after myocardium revascularization in patients with concomitant anxiety-depressive disorders in virtue of clinical study of peculiarities, structural-functional indicators of the left ventricle, the state of sympathicoadrenal system, variability of the heart rhythm and their pharmacological correction during the postsurgical period with the antidepressant fluvoxamine.

To achieve the stated objective the following methods of study were used: general clinical – in order to assess the objective and subjective state of patients; laboratory: determination of the daily urinary excretion of adrenalin, noradrenalin dihydroxyphenylalanine (DOPA) and dopamine – to investigate the sympathicoadrenal system state; instrumental methods: echocardiography – to study structural-functional indicators of heart; Holter monitoring (HM) of ECG with determination of the heart rate variability; scales (Beck, HADS) – to detect concomitant anxiety-depressive disorders; statistical methods of the obtained results' processing – parametric, non-parametric, correlation analysis, method of the logistic regressive model development.

During the study 95 patients with IHD, post-infarction cardiosclerosis after myocardial revascularization (median age is 58 (52; 62), all men) were examined. The IHD diagnosis verification was carried out in accordance to the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 816 of 23.11. 2011. ADD was detected in patients according to recommendations specified by Depression in adults recognition and management (2009).

The criteria for the inclusion of the patients into the survey were: age 45-65, male, IHD, postinfarction cardiosclerosis after myocardial revascularization, stage 3 hypertension, stages 2 and 3 arterial hypertension, operation (coronary artery bypass grafting and stenting) conducted for not more than 1 month before the study beginning. The main criteria for the inclusion were: IHD: acute Q-myocardial infarction without revascularization, class 3 and 4 cardiac failure according to the NYHA, stage 2 and 3 according to M. D. Stazhurskiy and V. H. Vasilenko; bronchial asthma or COPD; the disease duration for more than

6 months; cardiomyopathy, myocarditis, decompensated heart diseases; dysfunction of the thyroid gland; acute inflammatory and infectious diseases; alcohol addiction, narcomania; mental disorders.

After the compliance with the inclusion/exclusion criteria was established, the grouping of patients was conducted: the first group – 65 IHD patients after stenting of coronary arteries; second group – 30 IHD patients after CABG revascularization of coronary arteries; third (control) group– 31 practically healthy people. Depending on the presence of ADD, people under observation were divided into 2 subgroups: the first subgroup included 56 patients with detected concomitant ADD; second subgroup included 39 patients without ADD.

All patients received traditional baseline therapy in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 436 of 03.07.2017, recommendations of the European Society of Cardiologists (2012, 2016) and the Association of Cardiologists of Ukraine (2012, 2016) with the use of ACE inhibitors, beta-blockers, anticoagulants, antiplatelets, hypolipidemic agents. The presence of ADD was detected in 56 examined patients, divided into two subgroups depending on the treatment received. The first subgroup included 30 patients who, in the course of baseline therapy received an antidepressant, a medication of the SSRIs group fluvoxamine («Deprevox») at a dose of 50-100 mg/day (in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine of 25.12.2014 No. 1003). The second group consisted of 26 patients who didn't take the antidepressant for various reasons.

The complex clinical-laboratory investigation was conducted in patients after the operation (coronary artery bypass grafting and bypass surgery in a course of a month) and the repeated examination in 12 weeks.

The survey demonstrated the increase of the left atrium size by 19%, EDV of LV by 14%, the level of noradrenalin by 26% in the patients with IHD and post-infarction atherosclerosis after CABG versus the patients with post-infarction atherosclerosis after CABG. It was found out that in 58.9% of the patients with

IHD, post-infarction cardiosclerosis after myocardial revascularization, ADD was discovered: after coronary arteries bypass grafting – anxiety in 44.6% (on the HADS scale), depression in 62-62,5% (on HADS and Beck scales); after CABG – anxiety in 66.7% (on the HADS scale) and depression in 66.7% - 70.3% (on the HADS and Beck scales). The comparative analysis of the heart rate variability parameters, depending on the clinical peculiarities (age, BMI, duration of GC and IHD), and the type of surgical operative measures, did not reveal any essential divergence between groups of the patients with IHD and post-infarction cardiosclerosis.

In patients with IHD, post-infarction cardiosclerosis after myocardial revascularization with concomitant ADD, an increased level of daily adrenal excretion was detected: 16.7 (12.8, 25.6)  $\mu\text{g/day}$  versus 12.9 (8.1, 16.2)  $\mu\text{g/day}$  in patients with IHD without ADD ( $p < 0.05$ ); the decrease in the total HRV with activation of sympathetic link of autonomic nervous system – the increase of LF/HF index by 30%: 4.2 (2.7, 5.8) versus 2.4 (1.9, 3.6) in the IHD patients without ADD ( $p < 0,05$ ).

With the help of ROC-analysis and logistic regression, factors associated with the presence of ADD in IHD patients during the postoperative period were found out. Predictive value in prognostication of ADD in the coronary artery disease patients, post-infarction cardiosclerosis after myocardial revascularization demonstrated the decrease in the heart rate variability ( $\text{SDNN} < 42 \text{ ms}$ ) and increase in daily adrenalin excretion  $> 17.6 \mu\text{g/day}$ ).

During the study of the psycho-emotional state in the examined patients after the treatment, anxiety manifestations on the scale of HADS decreased accurately by 36.4% in the fluvoxamine group ( $p < 0.05$ ), versus the group without fluvoxamine, where the adequate divergence before and after the treatment (4.2%) was not detected. The level of anxiety-depressive disorder manifestations in the fluvoxamine group decreased accurately after the treatment, both on the HADS scale (by 45.8%) and on the Beck scale (by 47.0%), as opposed to the group

without fluvoxamine, where the precise difference was not observed before and after the treatment.

The investigation showed the accurate difference between subgroups with the fluvoxamine and fluvoxamine without treatment, upon the echocardiographic KDO index (decreased by 5.1%). The KDO index increased accurately by 5.9% in the second subgroup, as opposed to the first one (fluvoxamine), where this index reduced accurately by 3%. After the treatment of EF in the first subgroup, precise changes were not detected, and in the second subgroup it decreased accurately by 5.1%. After the treatment the precise differences, connected with the indicators of the left ventricular diastolic function, were not observed.

The indicators of the daily excretion levels of catecholamine did not demonstrate precise differences in both groups at the beginning of the treatment ( $p > 0.05$ ). After the therapy, the accurate dynamics was observed in both subgroups. Daily excretion of adrenaline in the first subgroup (with fluvoxamine) decreased by 32.8%. In the second subgroup (without fluvoxamine), on the contrary, the accurate increase by 26.3% was detected. The level of noradrenalin in both subgroups after the treatment decreased for certain: in the first subgroup by 13.3%, in the second subgroup by 21.8% respectively. In the second subgroup the level of dopamine decreased accurately by 13.5% after the treatment and it lowered accurately in a comparison with the subgroup with fluvoxamine treatment.

Application of antidepressant in the baseline therapy in patients with IHD, post-infarction atherosclerosis in combination with ADD after myocardial revascularization exerted a positive influence on the HRV indexes. SDNN, which characterizes general HRV, increased by 7.6% in the first subgroup, while decreased by 5.2% in the second one (without fluvoxamine treatment). The proportion of LF/HF decreased accurately by 48.8% in the first subgroup, and increased by 44.4% in the second one. The comparison of SDNN and LF/HF indexes showed accurate changes between subgroups after the treatment ( $p < 0.05$ ). Thus, the obtained data demonstrate the advantage of the combination

therapy with the inclusion of fluvoxamine, and it is confirmed by the improvement of psycho-emotional manifestations, structural-functional indicators of the left ventricle, the state of the sympathoadrenal system and the parameters of HRV.

Scientific novelty of the results obtained. For the first time, the negative influence of the anxiety-depressive disorders on the course of IHD, post-infarction cardiosclerosis after myocardial revascularization, which is confirmed by the decrease in the total activity of autonomic nervous system, mainly due to its parasympathetic link, heart structural and functional changes, is observed on the basis of daily urine with adrenaline and dopamine excretion increase. The rate of ADD registration in the IHD patients, post-infarction cardiosclerosis after myocardial revascularization, which is 58.9% in the structure of the examined patients, is specified.

It has been revealed for the first time that in patients with IHD, post-infarction cardiosclerosis after myocardial revascularization, the heart rate variability decrease ( $SDNN < 42$  ms) and activity increase of the sympathoadrenal system (adrenalin  $> 17.6$   $\mu\text{g}$  / day) are associated with the anxiety-depressive disorders. Provision has been made for the inclusion of the fluvoxamine antidepressant in the baseline therapy in the IHD patients, post-infarction cardiosclerosis with anxiety-depressive disorders after myocardial revascularization, and it was found out that it eliminates anxiety symptoms by 36.4%, depression by 46%, exerts a positive effect on the structural and functional parameters of heart (increase of EF by 2.7%), the state of sympathoadrenal (32.8% decrease of adrenaline) and autonomic nervous systems (SDNN increase by 7.6%, tricuspidal by 20.8%, and LF/HF decrease by 48.8%).

The practical value of the results. The algorithm of examination of the patients with coronary heart disease, post-infarction cardiosclerosis after myocardial revascularization testing for the presence of anxiety-depression disorders by the use of the HADS and Beck scales was implemented. It is suggested to conduct an examination of daily excretion of catecholamines in urine

and to evaluate the heart rate parameters variability in patients with IHD, post-infarction cardiosclerosis after myocardial revascularization. The use of the antidepressant fluvoxamine at the average daily dose of 50-100 mg in the patients with IHD, post-infarction cardiosclerosis after myocardial revascularization with concomitant anxiety-depressive disorders in terms of the combined therapy with the inclusion, which helps to eliminate ADD manifestations and improve the clinical course of coronary heart disease, is substantiated.

### **Список наукових праць здобувача:**

1. Філімонова І. В. Предиктори виникнення депресивних розладів у хворих на ішемічну хворобу серця після реваскуляризації міокарда. *Сучасні мед. технології*. 2016. № 2. С. 76–81.

2. Філімонова І. В. Особливості реакції симпато-адреналової системи хворих з депресивними розладами після реваскуляризації міокарда. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 3. С. 15–19.

3. Фуштей І. М., Філімонова І. В. Діагностичні та лікувальні заходи у хворих з постінфарктним кардіосклерозом після реваскуляризації міокарда при виявленні депресивних розладів. *Ліки України плюс*. 2016. №3 (28). С. 79–84. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних)*.

4. Фуштей І. М., Філімонова І. В., Сидь Е. В. Изменение показателей вариабельности сердечного ритма под влиянием антидепрессанта (флувоксамина) у больных с ишемической болезнью сердца постинфарктным кардиосклерозом после реваскуляризаций. *Психиатрия, психотерапия и клинич. психология*. Минск, 2016. Т. 7, № 4. С. 563–571. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних)*.

5. Фуштей І. М., Філімонова І. В., Сидь Е. В. Влияние депрессивного расстройства на показатели вариабельности сердечного ритма

у пациентов-мужчин с ИБС после коронарных реваскуляризаций. *Кардиология в Беларуси*. Минск, 2016. Т. 8, № 4. С. 497–506. (Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).

6. Фуштей И. М., Филимонова И. В. Влияние депрессивных и тревожных расстройств в пред- и послеоперационный период у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями после аортокоронарного шунтирования на прогноз выздоровления. *Ліки України*. 2015. № 3. С. 39–45 (Дисертантом проведено літературний пошук).

7. Фуштей І. М., Філімонова І. В., Сідь Є. В. Оптимізація лікування стрес-індукованої ішемії міокарда у пацієнтів з серцево - судинними захворюваннями. *Кровообіг та гемостаз*. 2014. № 3-4. С. 41–47. (Дисертантом проведено літературний пошук).

8. Депресивні розлади в кардіологічній практиці / І. М. Фуштей, І. В. Філімонова, Є. В. Сідь, Г. В. Падалка. *Сучасні мед. технології*. 2016. № 3. С. 84–89. (Дисертантом проведено літературний пошук, оформлення статті).

9. Оцінка ефективності застосування препарату «Неокардил» для зменшення факторів ризику захворювань серцево-судинної системи при первинній профілактиці / М. М. Долженко, О. О. Нудченко, С. З. Лур'є, Х. А. Камінська, А. Я. Базилевич, І. В. Філімонова. *Сімейна медицина*. 2014. № 5. С. 34–48. (Дисертантом проведено літературний пошук).

10. Філімонова І. В. Вплив тривожно-депресивних розладів на показники ВСР у хворих на ІХС після коронарних реваскуляризацій. *Сучасні підходи до терапії та реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією* : тези за матеріалами Всеукр. наук.-практ. конф. (17-18 бер. 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 50–51.

11. Філімонова І. В. Вплив психоемоційного стресу на стан симпатoadреналової системи після реваскуляризації міокарда. *Медицина*



*неотложных состояний*. 2016. № 4: матеріали VII нац. конгресу анестезіологів України (21-24 вер. 2016 р.). С. 239.

12. Фуштей І. М., Філімонова І. В., Сідь Є. В. Сучасна фармакотерапія тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з серцево-судинною патологією. *Ліки-людині - 2016. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів (Харків, 08 квіт. 2016 р.). Х., 2016. С. 206–208. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення)*.

13. Фуштей І. М., Філімонова І. В., Сідь Є. В. Вплив афективних розладів на показники міокардіальної функції хворих на ІХС після АКШ. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 4: матеріали VII нац. конгресу анестезіологів України (21-24 вер. 2016 р.). С. 241. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення)*.

14. Роль аналізу варіабельності серцевого ритму у стратифікації ризику раптової смерті / Б. М. Голдовський, К. В. Серіков, О. А. Льовкін, Ю. В. Юрчак, І. В. Філімонова, Н. В. Настека. *Щорічні терапевтичні читання: сучасні лікувально-діагностичні технології, присвяч. пам'яті академіка Л.Т.Малої*: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (25-26 квіт. 2013 р.). Х., 2013. С. 236. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення)*.

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень та термінів	20
Вступ	22
Розділ 1 Огляд літератури	30
1.1 Сучасний погляд на проблему ішемічної хвороби серця	30
1.2 Взаємозв'язок тривожно-депресивних розладів з розвитком ішемічної хвороби серця	34
1.3 Уявлення про стрес-індуковану ішемію міокарда	41
1.4 Фармакологічна корекція тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з серцево-судинною патологією	44
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	48
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	48
2.2 Методи дослідження	60
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	66
Розділ 3 Особливості впливу тривожно-депресивних розладів на показники кардіогемодинаміки, стан симпато-адреналової системи та варіабельність серцевого ритму	68
3.1 Психоемоційний стан у хворих на ішемічну хворобу серця після реваскуляризації міокарда	68
3.2 Структурно-функціональний стан серця у хворих на ішемічну хворобу серця, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда	72
3.3 Взаємозв'язок стану симпато-адреналової системи з тривожно-депресивними розладами у хворих на ішемічну хворобу серця, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда	80
3.4 Вплив тривожно-депресивних розладів на показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну	

хворобу серця, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда	88
Розділ 4 Предиктори виникнення тривожно-депресивних розладів у хворих на ішемічну хворобу серця, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда	102
Розділ 5 Медикаментозна корекція тривожно-депресивних розладів у хворих на ішемічну хворобу серця, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда	113
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	127
Висновки	146
Практичні рекомендації	149
Список використаних джерел	150
Додаток А	180
Додаток Б	183

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АКШ	–	аорто-коронарне шунтування
ВНС	–	вегетативна нервова система
ВСР	–	варіабельність серцевого ритму
ЕКГ	–	електрокардіографія
ЕС	–	емоційний стрес
ЕхоКГ	–	ехокардіографія
ІМ	–	інфаркт міокарда
ІХС	–	ішемічна хвороба серця
КДО	–	кінцевий діастолічний об'єм
КДР	–	кінцевий діастолічний розмір
КСО	–	кінцевий систолічний об'єм
ЛП	–	ліве передсердя
ЛШ	–	лівий шлуночок
ПКС	–	постінфарктний кардіосклероз
СІЗЗС	–	селективні інгібітори зворотнього захвату серотоніну
СІшМ	–	стрес - індукована ішемія міокарда
ССЗ	–	серцево-судинні захворювання
ТДР	–	тривожно-депресивні розлади
ФВ ЛШ	–	фракція викиду лівого шлуночка
ХМ ЕКГ	–	холтерівське моніторування електрокардіограми
ЧСС	–	частота серцевих скорочень
ЦД	–	цукровий діабет
DT	–	час сповільнення ранньо-діастолічного потоку

HADS	–	Hospital Anxiety and Depression Scale
IVRT	–	час ізвольомічної релаксації лівого шлуночка
LF	–	амплітуда хвиль низької частоти
SDNN	–	середньоквадратичне відхилення послідовних інтервалів RR

## ВСТУП

### Актуальність теми

Захворюваність на серцеву патологію в Україні збільшилася за останні десятиліття майже у 2 рази. Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає провідне місце серед причин інвалідизації і смертності населення, її частка становить 12,8 % серед усіх випадків смерті [27, 59]. За період 2015 – 2016 р. відбулося зростання поширеності серцево-судинних захворювань серед населення України на 0,03%. У 2016 р. смертність від них досягла 67,29 % і залишається одним із найвищих показників у Європі і світі [79]. Серед захворювань серцево-судинної системи перше місце за показником смертності займає ішемічна хвороба серця (ІХС) (68,5%) [15, 27]. Незважаючи на досягнення останніх десятиріч у вивченні патогенезу та оптимізації лікувально-діагностичних підходів, ІХС та її наслідки є однією з основних причин втрати працездатності та інвалідизації населення [5, 57].

В останні роки спостерігається зростання захворюваності на гострий інфаркт міокарда (ІМ). Щорічно в Україні реєструють близько 50 тис. нових випадків ІМ. Смертність від ІМ в Україні становить 26,9% [15, 30]. Окрім того, значні економічні витрати держави пов'язані з лікуванням та реабілітацією цієї категорії хворих [118, 156].

На сьогодні одним із предикторів смертності від ІХС вважають тривожно-депресивні розлади (ТДР), які часто виникають на тлі серцево-судинних захворювань, а також супроводжують перед- і післяопераційний період шунтування коронарних артерій. В кардіологічній практиці ТДР спостерігають з частотою 14-43% [127, 132, 134, 121, 151, 215]. Відсоток хворих з ТДР складає 1/4 усіх хворих загальнономедициної практики, вони потребують до 20 % усіх коштів на лікування, які виділяються державою на охорону здоров'я [15, 30, 99, 181, 201].

Вплив ТДР на перебіг ішемічної хвороби серця має багатofакторний характер. Відомо, що при депресії у людини відбувається функціональне відключення гіпоталамуса з порушенням інгібіторного шляху зворотного зв'язку глюкокортикоїдів від гіпокампі до гіпоталамуса, що призводить до підвищення рівня кортизолу та дексаметазону [180]. Внаслідок цього збільшується активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі і розпочинається низка патологічних реакцій: активація симпато-адреналової системи, що призводить до вазоконстрикції, зниження варіабельності серцевого ритму, гіперагрегації тромбоцитів, збільшення частоти серцевих скорочень, підвищення артеріального тиску, рівня С-реактивного протеїну [38, 53, 61, 95, 112, 154, 144]. Збільшений рівень кортизолу посилює розвиток атеросклеротичних процесів. Таким чином, ТДР можуть провокувати розвиток та сприяти ускладненню перебігу серцево-судинних захворювань [38, 201, 194, 234, 195]. Тому хворі на ІХС повинні бути ретельно обстежені на наявність ТДР і при їх виявленні отримувати адекватну медикаментозну корекцію [48, 132, 213].

На сьогодні питання взаємозв'язку між перебігом ІХС, у тому числі у хворих після реваскуляризації міокарда, і тривожно-депресивними розладами вивчені недостатньо. Не менш перспективною є розробка шляхів оптимізації медикаментозної корекції супутніх ТДР у хворих на ІХС з постінфарктним кардіосклерозом після реваскуляризації міокарда із застосуванням сучасних антидепресантів.

Таким чином, вивчення детермінант розвитку, клінічних особливостей перебігу та розробка методів диференційованої терапії хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда з супутніми ТДР є актуальним завданням сучасної кардіології, що й обумовило проведення нашого наукового дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**  
Дисертаційна робота виконувалась в межах наукової тематики кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» «Перебіг артеріальної гіпертензії в сполученні з запальними захворюваннями легень та суглобів як прояви коморбідності, традиційні та додаткові фактори ризику кардіоваскулярних подій, механізми розвитку, діагностика і лікування» (номер державної реєстрації №0115U000658). В межах зазначеної теми автором виконане клінічне та інструментальне обстеження хворих, моніторинг їх стану під впливом терапії, аналіз і статистична обробка даних.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики, оптимізація лікування, прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда у хворих із супутніми тривожно-депресивними розладами на підставі дослідження клінічних особливостей, структурно-функціональних показників лівого шлуночка, стану симпато-адреналової системи, варіабельності серцевого ритму та їх медикаментозної корекції в післяопераційному періоді антидепресантом флувоксаміном.

**Задачі дослідження:**

1. Провести порівняльний аналіз особливостей психоемоційного стану у хворих на ІХС з постінфарктним кардіосклерозом після реваскуляризації міокарда в залежності від виду оперативного втручання (стентування коронарних артерій або аортокоронарне шунтування).

2. Дослідити вплив тривожно-депресивних розладів на зміни структурно-функціональних показників серця, варіабельність серцевого ритму, стан симпато-адреналової системи у хворих на ІХС з постінфарктним кардіосклерозом після реваскуляризації міокарда.



3. Виявити фактори, які асоціюються з наявністю тривожно-депресивних розладів у хворих на ІХС з постінфарктним кардіосклерозом після реваскуляризації міокарда.

4. Оцінити вплив медикаментозної терапії із включенням антидепресанта флувоксаміну на прояви тривожно-депресивних розладів у хворих на ІХС з постінфарктним кардіосклерозом після реваскуляризації міокарда.

5. Визначити вплив медикаментозної терапії із включенням антидепресанта флувоксаміну на структурно-функціональні показники серця, варіабельність серцевого ритму, симпато-адреналову систему у хворих на ІХС з постінфарктним кардіосклерозом після реваскуляризації міокарда.

*Об'єкт дослідження:* ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз у хворих після реваскуляризації міокарда із супутніми тривожно-депресивними розладами.

*Предмет дослідження:* клінічний перебіг, психоемоційний стан, структурно-функціональні показники серця, стан вегетативної нервової системи, активність симпато-адреналової системи; ефективність медикаментозної терапії із включенням антидепресанта флувоксаміну у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда з супутніми тривожно-депресивними розладами.

*Методи дослідження:* загальноклінічні – з метою оцінки об'єктивного та суб'єктивного стану хворих; лабораторні: визначення добової екскреції з сечею адреналіну, норадреналіну, дигідроксифенілаланіну (ДОФА) і дофаміну – для вивчення стану симпато-адреналової системи; інструментальні методи: ехокардіоскопія – з метою дослідження структурно-функціональних показників серця; добове моніторування ЕКГ за Холтером з визначенням показників ішемії міокарда, порушень серцевого ритму та варіабельності серцевого ритму; шкали (Бека, HADS) – для виявлення

супутніх тривожно-депресивних розладів; статистичні методи обробки отриманих результатів – параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, ROC-аналіз і метод побудови логістичної регресійної моделі.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше на підставі проведеного комплексного дослідження визначено негативний вплив тривожно-депресивних розладів на клінічний перебіг ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, що підтверджується зниженням загальної активності вегетативної нервової системи, переважно за рахунок її парасимпатичної ланки (SDNN на 13 %, RMSSD на 24 %, TP на 37 % та HF на 22 %) на тлі підвищення добової екскреції із сечею адреналіну на 32 % і дофаміну на 10%. Уточнено частоту реєстрації ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, яка складає 58,9 % у структурі обстежених хворих.

Вперше за результатами ROC-аналізу доведено, що у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда зниження варіабельності серцевого ритму (SDNN < 42 мс) та підвищення активності симпато-адреналової системи (рівень адреналіну > 17,6 мкг/доб) є факторами, що асоціюються з наявністю тривожно-депресивних розладів.

Доповнені наукові дані про те, що включення антидепресанта флувоксаміну до базисної медикаментозної терапії у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз з тривожно-депресивними розладами після реваскуляризації міокарда усуває прояви тривоги на 36,4%, депресії на 46 %, має позитивний вплив на структурно-функціональні показники серця (підвищення ФВ на 2,7 %), стан симпато-адреналової (зниження адреналіну на 32,8 %) і вегетативної нервової системи (зростання SDNN на 7,6 %, TP на 20,8 % та зниження LF/HF на 48,8 %).

## **Практичне значення одержаних результатів**

Обґрунтовано і впроваджено в клінічну практику визначення наявності тривожно-депресивних розладів у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда за допомогою анкетування з використанням шкал HADS і Бека. Запропоновано у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда проводити обстеження добової екскреції катехоламінів у сечі й оцінювати показники варіабельності серцевого ритму з метою прогнозування розвитку ТДР. Обґрунтовано включення до базисної терапії антидепресанта флувоксаміну у середній добовій дозі (50-100) мг у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда з метою усунення проявів тривоги і депресії, покращення структурно-функціональних показників серця, варіабельності серцевого ритму і стану симпатoadреналової системи.

Основні положення дисертаційної роботи використовуються в педагогічному процесі кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», в роботі відділень: інфаркту міокарда та відновлювального лікування, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеска» НАМН України»; терапії КЗ «Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня №4» Дніпропетровської обласної ради; анестезіології та інтенсивної терапії Миколаївської обласної лікарні; кардіології КЗ «Запорізький обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради; інфарктного відділення КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя»; кардіології КЗ «Міська клінічна лікарня № 10».

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертація представляє собою власне дослідження. Автор особисто проаналізувала наукову літературу за темою дисертації, самостійно обґрунтувала актуальність даного дослідження, сформувала його мету і завдання. Автором виконано патентно-інформаційний пошук, проведені клініко-функціональні дослідження, що включали аналіз клінічного перебігу та анамнезу захворювання, клінічного спостереження та обстеження хворих через 12 тижнів. Самостійно проведено загальноклінічне обстеження, добове моніторування ЕКГ, ехокардіоскопію, психологічне тестування. Дисертантом створена база даних, проведена статистична обробка отриманих результатів, написані й оформлені всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки і запропоновані практичні рекомендації. Результати досліджень викладені дисертантом у статтях, матеріалах наукових конференцій і доповідях.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні результати дисертаційної роботи представлені та обговорені на XXXIII всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів (м. Запоріжжя, 2016 р.); на всеукраїнській науково-практичній реєстровій конференції «Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі, лікуванні та профілактиці внутрішніх хвороб - 2016» (м. Запоріжжя, 2016 р.); на 75-й, 76-й, 77-й, 78-й підсумкових науково-практичних конференціях ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя, 2014-2017 рр.); на всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні підходи до терапії та реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією - 2016» (м. Запоріжжя, 2016 р.).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр терапії, клінічної фармакології та ендокринології, терапії,

фізіотерапії, курортології і профпатології, кардіології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» 25 січня 2017 року.

### **Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, із них 7 статей – у фахових наукових журналах України (1 стаття – у журналі, що входить до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття – в електронному фаховому виданні), 2 статті – у виданнях інших держав, 5 тез, 4 роботи без співавторів.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Сучасний погляд на проблему ішемічної хвороби серця

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з найбільш значущих патологій серед хвороб серцево-судинної системи у всіх економічно розвинених країнах [30, 143, 59]. За оцінками ВООЗ, смертність від серцево-судинних захворювань щороку досягає близько 17 млн. осіб, що становить 30%. З них 7,3 млн вмирають від ІХС і 6,2 млн - внаслідок цереброваскулярної патології. Прогнозують, що до 2030 року ці показники зростуть до 25 млн. Поширеність ІХС в популяційних дослідженнях збільшується з віком: з 5-7 % у віці 45-64 років до 10-12 % у віці 65-84 років у жінок і з 4-7 % у віці 45-64 років до 12-14 % у віці 65-84 років – у чоловіків [149]. Щорічна захворюваність на ІХС становить близько 1,0 % у чоловіків 45-65 років, захворюваність серед жінок до 65 років – ще вище [6, 77, 153, 217, 191].

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) – одна з провідних причин смертності пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Незважаючи на досягнення сучасної медицини щодо діагностики і лікування ГІМ актуальним є стратифікація ризику несприятливих наслідків цього захворювання. Ризик розвитку раптової серцевої смерті залишається досить високим і становить від 10 до 69% [13, 52]. Останнім часом не є виключенням випадки, коли вік хворого з інфарктом міокарда не перевищує 23-25 років. Майже половина всіх хворих на ІХС, у яких діагностовано інфаркт міокарда, помирають в перші 28 діб: більшість з них - до того, як будуть госпіталізовані. Останніми роками наша країна досягла значних успіхів у боротьбі з цією важкою хворобою. Справжнім досягненням в лікуванні ІХС стало введення в клінічну практику операції ревазуляризації, яка сприяє не тільки збільшенню тривалості життя пацієнтів, зниженню ризику можливих

ускладненнь захворювання, але також покращує якість життя. Шунтування коронарної артерії в даний час є одним з найбільш ефективних методів лікування ІХС, тому що впливає на поліпшення кровопостачання серцевого м'яза і завдяки цьому дозволяє пацієнтам повернутися до нормального життя, а також знижує ризик виникнення серцевого нападу [83, 142, 122, 177, 55]. Але, незважаючи на прогрес в хірургічному і терапевтичному напрямках лікування, у хворих на ІХС незалежним провісником смерті можуть стати тривожний і депресивний розлади, які часто виникають перед і після шунтування коронарної артерії. Тому хворим на ІХС, постінфарктний кардіосклероз необхідно проводити обстеження на наявність тривожного та депресивного стану і відповідно лікувати при виявленні супутніх афективних розладів [85, 28, 36, 26, 110, 255].

За останній період було зроблено не тільки суттєвий внесок в розуміння патогенезу, діагностики і профілактики ІХС, а й поставлено більш складні завдання. Серед них одні вже чітко визначені, а інші, щодо ІХС в поєднанні з тривалою дією стресорних факторів – тільки починають визначатись [2, 55, 10, 79, 46, 49].

За останній час в Україні значно підвищилася кількість захворювань, які обумовлені інтенсивним та тривалим психоемоційним напруженням [16, 1, 80]. В сучасній літературі з'являється велика кількість нових доказів того, що емоційний стрес та психічне перенавантаження впливає на розвиток ІХС [245, 163, 146, 243, 140, 129]. Надмірна стресова реакція серцево-судинної системи є фактором ризику розвитку ІХС, інфаркту міокарда та раптової смерті [8, 80, 229, 236, 116, 210, 161, 171, 182]. Значна кількість дослідників відносять ІХС та ІМ до психосоматичних (у широкому значенні цього терміну) захворювань. Це означає, що соматичне захворювання розвивається за постійної та безпосередньої участі психічного чинника [7, 193, 124, 226]. Відомо, що ІМ, який нерідко виникає на тлі емоційного стресу, являє собою важке соматичне захворювання і в подальшому його

наявність є сильним стресовим фактором, що сприяє розвитку у хворого різних психологічних порушень. В Україні також спостерігається зростання психоемоційних розладів непсихотичного генезу. Протягом останніх 5-ти років поширеність розладів психіки та поведінки збільшилася на 0,3% і у 2012 році склала 2553,9 на 100 тис. населення (у 2008 р. – 2545,8). Впродовж останніх десятиріч спостерігається зростання випадків психічних розладів, зокрема депресивних, що не відповідає загальносвітовим тенденціям і говорить про неналежну, неповну організацію виявлення, реєстрації та надання допомоги людям з депресивними розладами [23].

В кардіологічній практиці депресії відбуваються з частотою 15-38 % [214, 246, 190, 244]. Нині доведено, що ризик розвитку депресії підвищений у хворих з ІХС, після перенесеного ГІМ [222, 214, 221]. Приблизно у кожного четвертого пацієнта після ГІМ впродовж 18 -24 місяців з дня коронарної катастрофи може розвинути "великий депресивний епізод" [133, 251, 106, 208]. Депресії пов'язані з серцево-судинними захворюваннями, синдромом набутого імунодефіциту та іншими чинниками, вплив яких не може бути оцінений в повному обсязі, тому що має багатофакторний характер [169, 111, 171, 244, 221].

Протягом останніх років вченими різних країн багато уваги приділяється предикторам стрес-індукованої ішемії міокарда. При постійному емоційному напруженні стрес-індукована ішемія міокарда (СПШМ) відмічається в 16-20,6 % практично здорових осіб, у хворих на ІХС – до 55% спостережень [8, 80, 136, 200, 234, 251, 234, 120]. Значної уваги потребує вивчення причин, розповсюдженості СПШМ, її патогенезу та клінічних особливостей перебігу, а також впровадження сучасних заходів корекції [90, 249, 127, 232, 164].

За допомогою великої кількості наукових досліджень визначено чинники, які безпосередньо пов'язані з виникненням першого інфаркту міокарда: куріння, ЦД, артеріальна гіпертензія, ожиріння, нераціональне харчування (недостатнє вживання фруктів і овочів: менше ніж 300-400 грам на добу), гіподинамія, часте вживання алкоголю. Важливе місце у цьому переліку предикторів займають емоційні розлади, такі як тривога та депресія



[92, 115, 249, 134, 130, 178]. Відомо, що ризик виникнення інфаркту міокарда при наявності всіх вищезазначених умов досягає 90,4%. Зв'язок тривожно-депресивних розладів та серцево-судинних захворювань (ССЗ) пов'язано з розповсюдженням цих порушень, їх соціальною значущістю, впливом на працездатність, високим ступенем коморбідності, що підтверджено численними клінічними, нейробіохімічними, нейрофізіологічними дослідженнями останніх років [87, 115, 137, 168, 88]. На сьогодні встановлено, що розлади депресивного спектру виявляються у 10 - 65% пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострого інфаркту міокарда (ГІМ), при цьому до 22% з них мають виражений депресивний розлад («велику» депресію) [102, 222]. При відсутності спеціального скринінгу депресія при ГІМ часто залишається нерозпізнаною, а клінічно виражена депресія діагностується менше ніж у 15%, окремі ж депресивні симптоми – менше ніж у 25% випадків [45, 247, 219, 108]. Наявність депресивних симптомів впливає не тільки на появу і розвиток ССЗ, але й на результат хірургічного втручання. Стосовно цього проведено не так багато досліджень, однак зв'язок депресії і перебігу періопераційного періоду вважається доведеним [205, 110, 245].

Поширеність депресії серед пацієнтів кардіологічного профілю передопераційного періоду коливається у межах 27-47 % [215, 216, 230]. Її наявність впливає на виникнення психологічних проблем у післяопераційному періоді, а також на процес загоєння післяопераційної рани [257, 35, 154]. Існують предиктори депресії в післяопераційному періоді. До них відносяться відсутність соціальної підтримки, принаймні одна стресова подія протягом останнього року, низький рівень освіти, прояви серцевої недостатності (задуха) [82, 110, 139, 212, 225, 154]. Знаходження більше двох днів в палатах інтенсивної терапії збільшує ризик виникнення післяопераційних депресій [154, 162, 204].

Таким чином, підсумовуючи вищенаведене, більшість науковців сучасності розподіляють фактори ризику ІХС на такі групи:

- 1) немодифіковані (не підлягають впливу): вік, стать, спадковість;
- 2) модифіковані (підлягають корекції): паління, неправильне

харчування (високий рівень холестерину та тригліцеридів), ожиріння, цукровий діабет 2 типу, високий артеріальний тиск, малорухливий спосіб життя;

3) психосоціальні фактори ризику: хронічний (професійний) стрес, соціальна ізоляція, агресивна поведінка (готовність до суперечок), депресія (страх), несприятливі соціо-економічні умови.

Проте на цей час існують лише поодинокі праці, присвячені вивченню особливостей взаємозалежності психічного статусу, якості життя хворих та важкості перебігу ІМ [193, 91, 121, 141, 192]. Узагальнення наведених фактів свідчить, що дослідження психоемоційного стану у хворих на ІХС, ПКС після реваскуляризації міокарда, виявлення тривожно-депресивних розладів на ранніх етапах післяопераційного періоду, розвиток яких впливає на клінічний перебіг, складає основу нової діагностичної та терапевтичної стратегії, є актуальною проблемою кардіології, що обумовило необхідність проведення даного наукового дослідження.

## 1.2 Взаємозв'язок тривожно-депресивних розладів з розвитком ішемічної хвороби серця

У глобальному дослідженні INTERHEART (взяли участь 52 країни) було показано, що вплив різних психосоціальних факторів (у тому числі і депресії) збільшує ризик розвитку гострого інфаркту міокарда більш ніж у 2,5 раза [101, 84, 86].

При вивченні пацієнтів кардіохірургічного стаціонару встановлено, що наявність депресії в періопераційному періоді сприяє неодноразовій госпіталізації протягом 6 місяців після операції [212, 225]. Останні дослідження підтвердили, що ствердна відповідь на запитання: «Минулого місяця Ви відчували смуток, безпорадність, безнадію або Ви отримали так багато неприємностей, що ви задавалися питанням, задля чого все це?» - збільшує ризик серцево-судинних захворювань вдвічі. Також показано, що

чоловіки, які відчують безнадію, більш схильні до розвитку атеросклерозу сонної артерії [149, 98]. Пацієнти з депресивними симптомами після коронарних реваскуляризацій більш схильні до розвитку атеросклерозу в імплантованій ділянці [104, 239, 174].

Результати дослідження показали, що преопераційна пригніченість й занепокоєння є предиктором смертності у пацієнтів після шунтування коронарної артерії [154, 131]. Симптоми тривоги і депресії в доопераційному періоді були пов'язані з підвищеним ризиком смертності пацієнта після виписки з лікарні. В майбутніх дослідженнях слід додатково вивчити одночасний вплив тривоги і депресії на віддалену смертність після операції аортокоронарне шунтування (АКШ). Також було зроблено висновок, що клінічна депресія може впливати на прогресування атеросклерозу [199, 182, 149, 239, 174]. Провідні позиції у виникненні та розвитку депресії після ГІМ займає анамнез хворого або таке важливе оперативне втручання як АКШ [139, 123, 253, 204, 105].

Прогноз одужання у пацієнтів після операції АКШ залежить від багатьох обставин: технічні характеристики операції (аутоартеріальне шунтування порівняно з аутовенозним шунтуванням сприяє більш якійсній прохідності шунта та меншому ризику повторних нападів ішемічної хвороби серця) [18, 20, 145]; наявність супутніх захворювань перед операцією (інфаркт міокарда в анамнезі, цукровий діабет, серцева недостатність, вік, тощо); прямий зв'язок між пацієнтом і лікарем, зусилля, спрямовані на попередження та профілактику ранніх ускладнень АКШ (фібриляція передсердь, серцева недостатність, тромбоз і тромбоемболія, медіастеніти, інфекції), запобігання подальшого прогресування атеросклерозу й ішемічної хвороби серця [68, 39].

До клінічних ознак депресивного епізоду, згідно з МКХ-10, відносять наявність 2-3 симптомів з нижчеперерахованих, які є типовими для депресивного епізоду і зберігаються протягом 2 тижнів:

1. Низький настрій (депресія), не властивий раніше, який спостерігається більшу частину дня майже кожен день протягом двох тижнів і мало змінюється під впливом зовнішніх обставин.

2. Значне зниження інтересу і задоволення від зазвичай приємної діяльності, втрата здатності бути щасливим, насолоджуватися життям.

3. Збільшення втоми, зниження життєвої сили, продуктивності.

4. Зниження самоповаги і впевненості в собі.

5. Необгрунтоване зневажання себе, неадекватне відчуття провини.

6. Думки про смерть, самогубство або суїцидальна поведінка.

7. Похмурі і песимістичні бачення майбутнього.

8. Зниження здатності зосередитися, відволікання, коливання рішень, невизначеність, нерішучість.

9. Загальмованість або тривожне занепокоєння (порушення психомоторики).

10. Порушення сну будь-якого типу.

11. Зміна апетиту (збільшення або зменшення) з відповідною зміною індексу маси тіла більш ніж на 10 % впродовж місяця.

12. Втрата лібідо.

Психічні розлади, описані в межах патологічної (в основному негативної) афективності (апатія, ангедонія, дисфорія), імовірно, відображають дисбаланс катехоламінів (норадреналіну, дофаміну).

Третьою складовою клінічної картини депресії, яка спостерігається в загальносоматичній практиці, є неспецифічний дистрес-синдром (зменшення стійкості до стресових факторів, серйозні втоми, відсутність впевненості в собі, почуття власної неспроможності), що може бути пов'язано з низкою патогенетично взаємодіючих між собою процесів, деякі з них "працюють" за типом патологічно зворотнього зв'язку [7, 12]. Наслідком порушення обміну серотоніну і норадреналіну з дофаміном є перебудова критично важливих для функціонування нейронів генів. Деякі з них не видають команди на

синтез нейротрофічних факторів (а саме – нейротрофічний фактор головного мозку BDNF), необхідних для підтримки життєдіяльності нейрональних клітин. Інші, навпаки, активізують синтез рилізінг-фактора, який активує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему (гіперплазія, гіперкортизолемія) [180]. У свою чергу, це призводить не тільки до підвищення артеріального тиску, порушення вуглеводного обміну, а також ще більше пригнічує клітини BDNF. Нарешті, треті гени посилюють продукцію значної кількості “зайвих” рецепторів, що посилює вже порушений метаболізм серотоніну та катехоламінів [19].

Психологічна реабілітація пацієнтів після операції АКШ є вкрай важливим заходом, тому що внаслідок значної травми грудної клітки, яка є джерелом болю, післяопераційної гіпоксії мозку, майже всі пацієнти після АКШ страждають від функціональних розладів нервової системи [24].

Дослідники А. Ваг, Л. Кор та співавт. (1998 р.) намагалися з'ясувати, чи сприяють психотерапевтичні втручання (дискусії, методи релаксації, засвоєння техніки контролю над ворожістю та гнівом) зменшенню розвитку та проявів вітального виснаження і його вплив на повторне виникнення рецидиву ССЗ після успішної ангіопластики. Виявилось, що рівень вітального виснаження значно знизився протягом 18 місяців терапії. Також знизився ризик рецидиву ССЗ: тільки 10% хворих після проведеної терапії мали епізод хвороби проти 23 % у групі контролю (терапію не проходили) [181, 242].

Групу, яка складалася з 8580 пацієнтів з 22 європейських країн (2015), досліджували принаймні 6 місяців після госпіталізації у зв'язку з ІХС. Депресія і тривога були оцінені з використанням шкали тривоги і депресії (HADS). За результатами дослідження виявили поширеність депресії за шкалою HADS, яка варіювала від 8,2% до 35,7% у чоловіків і від 10,3% до 62,5 % - у жінок. Поширеність тривоги за шкалою HADS варіювала від 12,0% до 41,8% у чоловіків і від 21,5% до 63,7% - у жінок. Літній вік, жіноча стать,

низький рівень освіти, оперативне втручання були пов'язані з більш частим розвитком депресії і тривоги. Депресія була пов'язана з підвищеними індексом маси тіла, окружністю талії, глюкози натще, і найчастіше - з цукровим діабетом [135].

За даними літератури, поширеність розладів депресивного спектру у країнах Європи і США становить на даний час близько 5-10 %. Депресивні розлади мають до 20–25 % жінок, вони зустрічаються у 2-3 рази частіше в порівнянні з чоловіками (7–12 %). Загальна кількість хворих з депресією у всьому світі до 5 %, якщо не враховувати недіагностовані, соматоформні, замасковані та багато інших варіантів депресивних розладів. Негативна динаміка цього показника виявлена з кінця 60-х і до кінця 90-х років, коли депресивні розлади збільшились у 12 разів (з 0,4 до 5 %). У 60 % хворих при неадекватній терапії спостерігаються повторні депресивні епізоди [62, 100, 172, 99, 210].

За даними проспективного дослідження Cardiovascular Health Study, в якому брали участь 4493 хворих похилого віку (> 65 років), було доведено, що у хворих з ознаками вираженої депресії вірогідність розвитку ІХС на 40 % вища впродовж 6 років, а ризик летальності на 60 % вищий в порівнянні з хворими без явних ознак депресії [170]. Патофізіологічні механізми, відповідальні за зв'язок між депресією і несприятливим перебігом ССЗ, остаточно не з'ясовані. Запропоновано кілька механізмів, які включають збільшення реактивності тромбоцитів, аномальне згортання крові, активацію запалення, ендотеліальної і вегетативної дисфункції [98, 111, 218].

Прямий патофізіологічний вплив депресії на ССЗ включає такі аспекти: [118, 149].

1. При депресії під впливом кортико-тропін-релізингового фактора відбувається викид адренкортикотропного гормону, який стимулює вивільнення глюкокортикоїдів (кортизолу) та катехоламінів. Вивільнення кортизолу пригнічує вироблення гормону росту і гонадотропінів.

Недостатність гормонів росту у дорослих збільшує ризик передчасних серцево-судинних захворювань. Кортизол є також потужним стимулятором вісцеральної жирової тканини, що призводить до дисліпідемії та інсулінорезистентності. Крім того, надлишок жирової тканини стимулює вироблення кортизолу [95, 98].

2. При депресії відбуваються порушення функції тромбоцитів (через вплив катехоламінів), зокрема збільшення агрегації і збільшення викиду біологічно активних речовин, таких як тромбоцитарний фактор 4 і бета-тромбоглобулін [117, 103].

3. У хворих на депресію виявляється зниження варіабельності серцевого ритму і зменшення ефекту вагусних проб. Тому ці пацієнти мають підвищений ризик розвитку аритмії [149, 98, 117, 172].

4. Підвищений рівень катехоламінів посилює прояви серцевої недостатності. У свою чергу, запалення стимулює викид цитокінів (інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-1 та фактора некрозу пухлини), що несприятливо впливає на функцію серця [160].

На симпатичну активацію і пригнічення парасимпатичної частини вегетативної нервової системи у пацієнтів з депресією вказує збільшення плазмової концентрації рівня норадреналіну і його метаболітів у сечі [12, 155].

Деякі дослідження показали, що депресія часто асоціюється з ендотеліальною дисфункцією судин, хронічними запальними процесами в стінках кровоносних судин, що підвищує процеси згортання крові. Ці фактори відіграють значну роль у розвитку атеросклерозу, який, у свою чергу, погіршує прогноз ССЗ [106, 149, 98, 117, 5]. Негативний вплив депресивних розладів на перебіг ІХС пов'язують також з поведінковими чинниками, а саме: шкідливими звичками, низькою прихильністю хворих до прийому лікарських засобів, небажанням виконувати рекомендації лікаря. Усі описані механізми підвищують ризик розвитку ішемічної хвороби серця, погіршують її перебіг та впливають на виникнення ускладнень [189, 152,

167].

У пацієнтів з серцевою недостатністю наявність депресії асоціюється з низькою якістю життя і несприятливим прогнозом. Як відомо, якість життя сьогодні - це надійний, інформативний і економічний метод оцінки здоров'я хворого [122, 131, 127]. Основний принцип лікаря «лікувати не хворобу, а хворого» може бути реалізований саме за допомогою оцінки якості життя. Оцінка якості життя до і після перкутанного коронарного втручання дозволяє використовувати його як прогностичний фактор для вибору індивідуальної стратегії терапії конкретного пацієнта [224, 119, 155]. У 53 окремих дослідженнях і 4 мета-аналізах виявили прямий зв'язок між депресією та несприятливим прогнозом у хворих з ІМ [31].

Операція аортокоронарного шунтування і стентування дозволяє уникнути гострого і хронічного дефіциту кровопостачання серцевого м'яза та суттєво покращує якість життя [231, 238], але близько 50 % хворих не здатні в подальшому відновитись і повернутися до активного життя і залишаються інвалідами. Важливою причиною порушень стають зміни з боку психічної сфери хворого, доведено, що оптимістично налаштовані хворі після АКШ мають більш низький рівень повторної госпіталізації [81, 184, 31, 44].

На психічний статус хворого впливають такі суттєві чинники: факт госпіталізації, необхідність оперативного втручання, розуміння реальної загрози життю, можливої загрози інвалідності, тривога за подальше майбутнє, відсутність соціальної підтримки [210]. У пацієнтів кардіохірургічних клінік спостерігаються розлади психічної сфери у ранній післяопераційний період у 13–79 % випадків. Вони можуть відрізнитись за ступенем вираженості і зберігаються у 5–35 % хворих протягом 6–12 міс [8, 51].

Преопераційна пригніченість й занепокоєння є предиктором смертності. Симптоми тривоги в доопераційному періоді були пов'язані з підвищеним ризиком смертності пацієнта після виписки з лікарні [209].



Післяопераційні депресії займають значне місце серед афективних розладів, які маніфестують після АКШ. За даними більшості авторів, на частку депресій припадає до 30–60 % випадків післяопераційних психічних розладів [8, 24].

Довгострокове спостереження за комплексною реабілітацією пацієнтів після АКШ підтверджує, що ці дії сприяють більш повному і швидкому покращенню показників якості кардіореспіраторної системи і відновленню працездатності. Повернення працездатності є основним соціальним чинником ефективності методів лікування [4, 64, 122].

На сьогодні у науковій літературі залишаються суперечливими дані щодо впливу тривожно-депресивних розладів на структурно-функціональну перебудову серця, показники ВСР та симпато-адреналову систему у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, що потребує проведення комплексних наукових досліджень.

### 1.3 Уявлення про стрес-індуковану ішемію міокарда

У розвитку стрес-індукованої ішемії міокарда (СІШМ) важливу роль відіграє перенесений фізичний або емоційний стрес. Цей різновид ішемії міокарда має прямий зв'язок з індивідуальною емоційною реактивністю пацієнтів [107, 104, 194]. Оцінюють методом вимірювання перехідних ішемічних відповідей на стандартизовані психогенні тести стресу. В якості вивчення факторів стресу використовують математичні, когнітивні, психомоторні та інші завдання. Але отримані дослідниками результати суперечливі, тести з використанням психоемоційних навантажень все ще залишаються нестандартизованими, потребують подальшого вивчення і тому їх не завжди можна використовувати [241, 250]. У практиці лікарів впровадження тестів з психоемоційним навантаженням для виявлення СІШМ у систему загальноприйнятих алгоритмів медичного обстеження в кардіології, на жаль, ще не введено, але, на нашу думку, є необхідним для

оцінки ризику гострих коронарних подій та раптової смерті [240].

У 2003 році P.C. Strike та A. Steptoe та співавт. опублікували дані досліджень СІШМ з 1980 по 2002 р. У цьому огляді вивчали розвиток ІшМ за результатами ЕхоКГ, коронарографії (КГ) і радіонуклідних методик. Моделювали емоційний стрес (ЕС) завдяки психоемоційним перевантаженням у вигляді вирішення задач, доповідей, складних комп'ютерних ігор та інших негативних емоцій. Але не розглядалися методи, які також впливають на виникнення стрес-індукованої ІшМ завдяки іншим механізмам регуляції, а саме: холодова проба, гіпервентиляція тощо [34, 228, 196].

У розвитку СІШМ виділяють такі механізми: внаслідок активації симпатичної нервової системи підвищується концентрація катехоламінів в крові, виникає спазм судин та зміни мікроциркуляції, що призводить до ендотеліальної дисфункції і пошкодження судин [37, 32, 21]. Дослідження катехоламінів широко використовують для оцінки ефективності передопераційної підготовки згідно з критеріями стрес-гормональної відповіді. Перед- і післяопераційний стрес, як яскравий приклад, можливо розглядати як модель емоційного стресу [14, 17, 28, 8].

Депресивний розлад зустрічається у 20% прооперованих пацієнтів з ІХС, в подальшому пов'язаний з погіршенням серцевого прогнозу і сприяє зниженню якості життя [1, 40]. Дослідження, у якому брали участь 2059 хворих, з яких 66,8 % - жінки, присвячено вивченню впливу тривоги та депресії на перебіг ССЗ. За результатами дослідження виявили, що тривожно-депресивні розлади пов'язані зі значно меншою варіабельністю ЧСС. Модифікація способу життя мала незначний вплив на ВСР, проте застосування антидепресантів зменшило вплив тривоги та депресії на варіабельність серцевого ритму. Пацієнти з тривожно-депресивними розладами, які приймали антидепресанти, мали значно кращі параметри ВСР (SDNN і частоти серцевих скорочень) порівняно з пацієнтами, які не

приймали антидепресанти [183].

Кардіологічна служба медичного центру університету Дьюка (Дарем, Північна Кароліна), з 1 березня 1997 року по 30 червня 1998 року виявила, що депресія може відігравати значну роль у зростанні показників смертності та госпіталізації хворих із ССЗ. Показники загальної смертності у цієї групи населення були такі: 7,9 % за 3 місяці і 16,2 % за 1 рік, порівняно з попередніми дослідженнями у таких груп населення. Пацієнти, які страждають депресією, помирали більш ніж у два рази частіше або неодноразово були госпіталізовані протягом від 3 місяців до 1 року після виписки зі стаціонару [224]. R. Carney та співавт. (1993) припускають, що психологічний стрес, зокрема депресія, може підвищити ектопічну активність шлуночків серця і таким чином збільшити ризик розвитку фібриляції шлуночків [213]. Крім того, у пацієнтів з депресією знижується високочастотний компонент мінливості серцевих скорочень за рахунок зниження тонууса парасимпатичної нервової системи. Зменшення активності парасимпатичної вегетативної нервової системи знижує поріг аритмій та виникнення фібриляції шлуночків, що призводить до збільшення ризику раптової серцевої смерті [147, 166, 185].

Депресивна симптоматика впливає не тільки на появу і ускладнення перебігу ССЗ, а також на кінцевий результат оперативного лікування. В цій галузі здійснено не так багато досліджень, однак зв'язок між наявністю тривожно-депресивних розладів у пацієнта та перебігом післяопераційного періоду вважається доведеним [242, 239, 117, 133].

Отже, потребують подальшого вивчення клініко-патогенетичні механізми, які лежать в основі розвитку ТДР, та особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у хворих з постінфарктним кардіосклерозом після реваскуляризації міокарда.

#### 1.4 Фармакологічна корекція тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з серцево-судинною патологією

Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при депресії, сімейний лікар і кардіолог можуть проводити лікування хворих з депресивними розладами легкої та помірної тяжкості, оцінюючи її за допомогою стандартних тестів, таких як шкала Бека [62, 96], за відсутності суїцидальних думок, поведінки і психотичної симптоматики, а також за відсутності протипоказань для призначення сучасних антидепресантів.

Враховуючи Державну програму профілактики та лікування серцево-судинних і церебральних захворювань на 2006-2010 рр. (затверджену від 03.05.06 Постановою Кабінету Міністрів України № 761), а також спираючись на концепцію Державної комплексної програми розвитку охорони психічного здоров'я населення України на (2006– 2010 рр.), згідно з Європейською декларацією, рекомендована зміна стратегії допомоги з терапевтичної на профілактичну, особливо щодо профілактики серцево-судинних захворювань [19, 131].

Одним із провідних компонентів терапії таких хворих є заходи, спрямовані на корекцію тривожних та тривожно-депресивних розладів. Окрім індивідуальної або групової психотерапії доцільно її поєднання з сучасними психотропними препаратами, внаслідок чого досягається стійкий терапевтичний ефект. Найбільш відомими протитривожними препаратами залишаються транквілізатори бензодіазепінового ряду. Транквілізатори визначаються як лікарські засоби, які зменшують вираженість тривоги, страху та емоційної напруженості [63]. Але вони мають виражений протитривожний ефект, тим самим викликаючи надлишкову седацію та міореласацію. Також транквілізатори не можуть застосовуватися більше 2 місяців через можливість виникнення залежності [76, 189].

Медикаментозне лікування депресії передбачає використання антидепресантів, які модулюють центральні рівні нейромедіаторів, а саме: серотоніну, норадреналіну і дофаміну. Основні класи антидепресантів: трициклічні антидепресанти (ТЦА), селективні інгібітори зворотнього захвату серотоніну (СІЗЗС), селективні інгібітори зворотнього захвату серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН), інгібітори моноаміноксидази (ІМАО), а також атипівні антидепресанти. В цілому механізми їхньої дії включають інгібування пробою норадреналіну або блокування зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну в пресинаптичних закінченнях, що приводить до збільшення доступності нейромедіатора в синапсі [239, 22, 43].

Головними критеріями при виборі антидепресанта разом з терапевтичною ефективністю є безпека, хороша толерантність, відсутність серйозних побічних ефектів, мінімальний ризик негативних взаємодій з соматотропними препаратами.

У хворих із серцево-судинними захворюваннями, а також і в літніх пацієнтів перевагу віддають селективним інгібіторам зворотнього захвату серотоніну (СІЗЗС). Препарати цієї групи гальмують зворотнє проникнення серотоніну з синаптичної щілини до пресинаптичного нейрона (нейробіохімічна серотонінергічна концепція патогенезу депресії) і майже не впливають на інші нейротрансмітери. Свою назву СІЗЗС отримали через їхню велику вибірковість до серотоніну, більше, ніж до норадреналіну принаймні у 10 разів. Крім того, СІЗЗС мають незначну спорідненість до  $\alpha_1$ -адренорецепторів, М-холінорецепторів, гістамінових рецепторів H<sub>1</sub>, що забезпечує їм добру сприйнятливність. СІЗЗС, на відміну від трициклічних антидепресантів, не блокують повільні натрієві канали і тому вони безпечніші при передозуваннях. Також ці препарати легко використовувати, тому що лікування здійснюється у фіксованих дозах, не потребують титрування. Враховуючи сприятливу фармакокінетику, пацієнти можуть приймати їх один раз на добу, тим самим збільшуючи прихильність до

лікування [53]. Препарати СІЗЗС значно відрізняються між собою за ступенем селективності блокади серотоніну, за силою діяльності і, нарешті, за клініко-фармакологічними властивостями і профілем безпеки.

Найважливішим критерієм вибору антидепресанта (і зокрема СІЗЗС) у хворих із серцево-судинною патологією є можливість впливу на рівень депресії, тривоги, фобії і когнітивних розладів, в поєднанні зі сприятливим впливом на соматовегетативні функції. У зв'язку з цим, особливу увагу слід приділяти одному з найперспективніших препаратів СІЗЗС – флувоксаміну.

Флувоксамін – препарат СІЗЗС, має досить специфічний спектр клініко-фармакологічних властивостей, що суттєво виділяє його серед інших препаратів цієї групи. Основні ефекти включають в себе: по-перше – значний тімоаналептичний ефект; по-друге – значний анксиолітичний ефект у поєднанні з психостимулюючим; по-третє – сприятливий вплив на пізнавальну сферу. Флувоксамін має дуже сприятливі параметри безпеки серед представників СІЗЗС. Він не впливає на серцево-судинну систему і має мінімальний (порівняно з іншими СІЗЗС) вплив на сексуальну функцію. Побічні ефекти флувоксаміну взагалі схожі з параметрами СІЗЗС в цілому (диспепсичні розлади, запаморочення, слабкість, прискорене серцебиття, тривога), але менш поширені [22, 9].

Максимальний ефект досягається на кінець 4 тижня лікування і зберігається в післятерапевтичному періоді, в середньому 1–2 тижня. Особливо показаний цей препарат для осіб з астеничними рисами у вигляді тривожної млявості, невпевненості, підвищеної уразливості та емоційної лабільності, а також схильності до емоційно-стресових реакцій [53, 19].

Знання факторів ризику, механізмів розвитку і клінічного перебігу депресії у хворих із серцево-судинними захворюваннями, використання сучасних антидепресантів дозволяє кардіологу не тільки зменшити тривалість депресії, полегшити страждання пацієнтів, але також запобігти самогубству, покращити прогноз захворювання і зменшити смертність,

поліпшити якість життя і зберегти повну соціальну адаптацію хворого. Відповідно до Закону України «Про психічне здоров'я» від 22.02.2000 № 1489 – III, діагноз психічного розладу встановлює лише психіатр. Але, як показує практика, для кардіолога і особливо кардіохірурга постають важливі питання про своєчасну первинну діагностику психічних розладів у серцевих хворих. Тому оцінка перебігу ІХС у хворих, які перенесли стентування або шунтування коронарних артерій, з метою раннього виявлення і корекції чинників несприятливого прогнозу є актуальною проблемою кардіології.

Таким чином, визначення ТДР у перед- і післяопераційний період при проведенні операції АКШ та стентування коронарних артерій дозволить зменшити післяопераційну летальність і зберегти соціальну адаптацію хворого. У той час, при використанні сучасних можливостей психофармакології адекватне лікування ТДР дозволяє не тільки скоротити тривалість депресивного епізоду, але й полегшити страждання, запобігти самогубству, а також покращити якість життя і соціальне функціонування пацієнтів. Проте на сьогодні наукові дані щодо ефективності та безпечності застосування сучасних антидепресантів із групи СІЗЗС з метою корекції ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, обмежені, що потребує проведення комплексних наукових досліджень.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Результати дослідження ґрунтуються на даних обстеження та динамічного спостереження за 95 хворими (медіана віку 58 (52; 62) років, усі чоловіки), які проходили лікування у 2014-2016 рр. у відділеннях: КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, кардіохірургії; КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради, кардіології, та обстеження 31 практично здорового пацієнта. Хворі проходили обстеження під час первинного огляду та через 12 тижнів.

*Критерії включення в дослідження:*

1. Вік 45 - 65 років, чоловіки.
2. ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда.
3. Гіпертонічна хвороба III стадії, артеріальна гіпертензія 2-3 ступеня.
4. Порушення психоемоційного стану у хворих на ІХС з постінфарктним кардіосклерозом після реваскуляризації у вигляді тривожних та депресивних розладів.
5. Тривалість після оперативного втручання (аорто-коронарне шунтування та стентування) не більше 1 місяця.

*Критерії виключення з дослідження:*

1. ІХС: гострий Q-інфаркт міокарда без реваскуляризації.
2. Серцева недостатність (СН) III-IV ФК класу за NYHA, II Б-III стадії – за Стражеском М.Д. і Василенком В.Х.
3. Бронхіальна астма; ХОЗЛ.
4. Тривалість після оперативного втручання більше 6 місяців.



5. Кардіоміопатії, міокардити.
6. Декомпенсовані вади серця.
7. порушення функції щитоподібної залози.
8. Гострі запальні захворювання.
9. Алкогольна залежність, наркоманія, наявність психічних розладів.
10. Інфекційні захворювання.

*Клінічне обстеження хворих.* Всі пацієнти після підписання інформованої згоди були обстежені з використанням загальноклінічних, інструментальних методів та біохімічної діагностики. Проводилися визначення основних антропометричних даних, анкетування. Об'єктивний огляд, інструментальні та лабораторні методи діагностики проводили згідно з наказом № 436 МОЗ України від 03.07.2006 р. Додаткові методи дослідження включали: Холтерівське добове моніторування ЕКГ, УЗД серця, загальні аналізи крові та сечі, біохімічні показники – ліпідний профіль, визначення катехоламінів у сечі.

*Скринінг та розподіл хворих на групи.* Після встановлення відповідності критеріям включення / виключення залежно від наявності постінфарктного кардіосклерозу з проведеною реваскуляризацією міокарда, після отримання даних інструментальних і лабораторних методів дослідження проводили розподіл хворих на групи:

- першу групу склали 65 хворих на ІХС після стентування, медіана віку яких становила 58,0 (53,0; 62,0) років, чоловіки;
- до другої групи увійшли 30 хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда шляхом АКШ, медіана віку 58,0 (52,0; 63,0) років, чоловіки;
- контрольну групу склали 31 практично здорова особа, медіана віку 56,0 (53,0; 61,0) років, чоловіки.

*Дизайн дослідження:* проспективне, відкрите, порівняльне дослідження в паралельних групах (рис. 2.1).

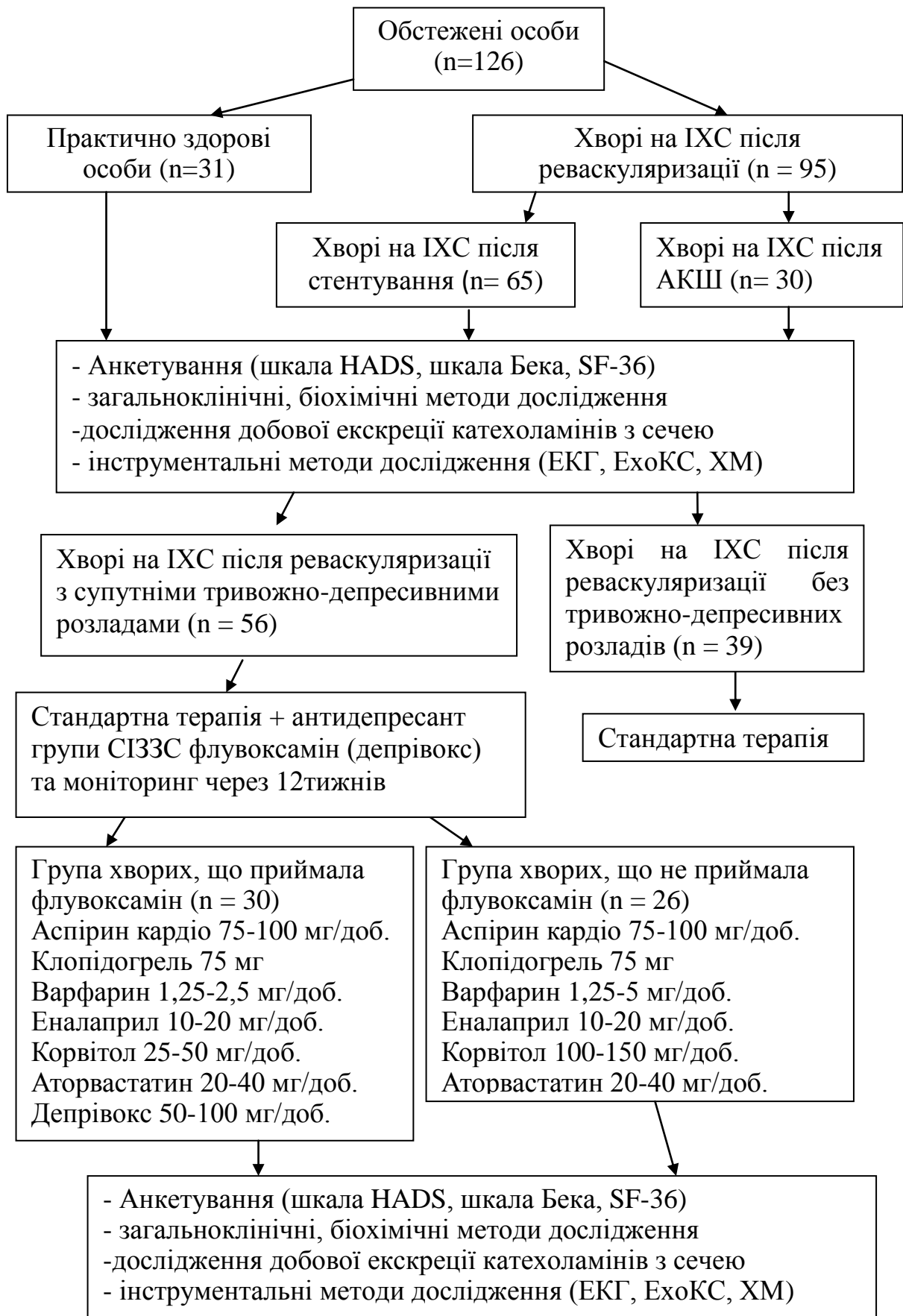


Рис. 2.1 – Дизайн дослідження

Всі хворі на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, в залежності від наявності ТДР, були поділені на 2 підгрупи:

- до першої підгрупи увійшли 56 хворих з виявленими супутніми ТДР, медіана віку 59,0 (52,0; 62,0) років;
- другу групу склали 39 хворих без ТДР, медіана віку 57,0 (52,0; 62,0) років.

Хворих з виявленими ТДР поділили також на 2 підгрупи:

- перша підгрупа: 30 хворих, які приймали антидепресант (флувоксамін), медіана віку 59,0 (52,0; 63,0) років;
- друга підгрупа: 26 хворих, які не отримували флувоксамін з різних причин (небажання, побічні ефекти), медіана віку 58,0 (53,0; 62,0) років.

Групи пацієнтів були зіставні за віком та соціальним статусом.

Верифікацію діагнозу проводили таким чином: ІХС – на підставі наказу МОЗ України № 816 від 23 листопада 2011 року [25] з урахуванням рекомендацій ESH / ESC (2012, 2016). Наявність тривожних та депресивних розладів визначали за рекомендаціями Depression in adults: recognition and management (2009) [252].

Розподіл за віком хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, включених у дослідження, представлений на рисунку. 2.2.

Як видно з рисунку 2.2, найбільше обстежених хворих було у віковій групі від 60 до 65 років (41,5 %), у віковій групі від 50 до 54 років було 24,2 % хворих, від 55 до 59 років – 23,2 %, від 45 до 49 років – 11,5 %.

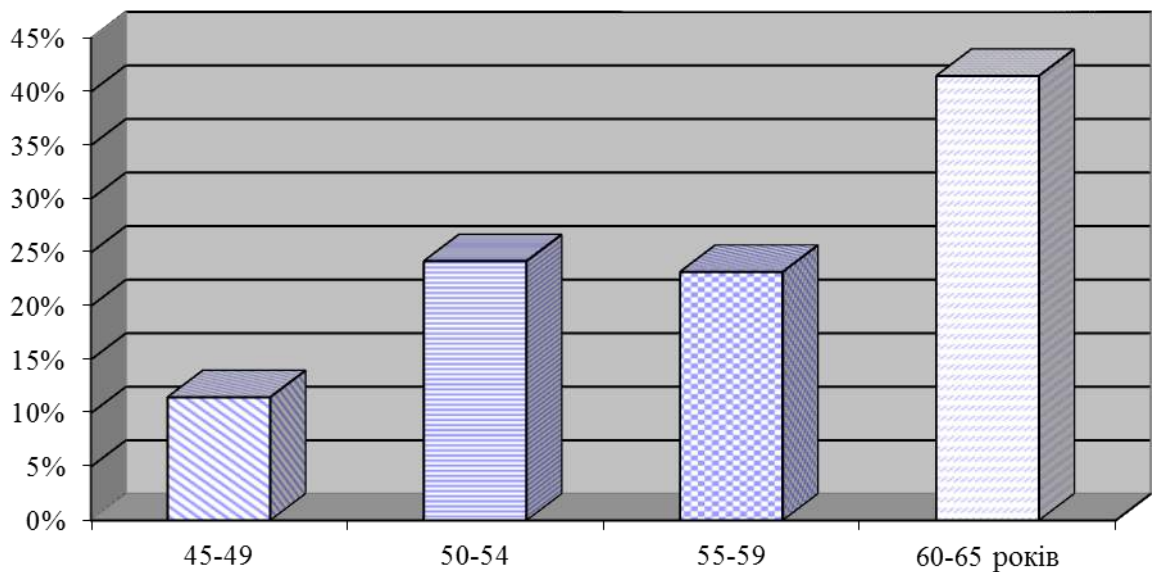


Рисунок 2.2 – Розподіл за віком хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після ревазуляризації міокарда, включених у дослідження.

*Розрахунок індексу маси тіла та площі поверхні тіла.* З метою оцінки ступеня відповідності маси людини його зросту проводили розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) за такою формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{Вага} / \text{Зріст}^2 \quad (2.1)$$

Пацієнтів за ІМТ розподілили у такі групи:

- ІМТ від 18,5 кг/м<sup>2</sup> до 25 кг/м<sup>2</sup> - нормальна вага;
- ІМТ від 25 кг/м<sup>2</sup> до 29,9 кг/м<sup>2</sup> - надлишкова вага;
- ІМТ від 30 кг/м<sup>2</sup> до 34,9 кг/м<sup>2</sup> - I ступінь ожиріння;
- ІМТ від 35 кг/м<sup>2</sup> до 39,9 кг/м<sup>2</sup> - II ступінь ожиріння;
- ІМТ 40 кг/м<sup>2</sup> і більше - III ступінь ожиріння.

Проводили оцінку основних демографічних та анамнестичних характеристик обстежених осіб.

Основні демографічні характеристики, ІМТ та тривалість ІХС обстежених осіб наведено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Демографічна характеристика обстежених осіб, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб		
	1 група – хворі на ІХС після стентування (n = 65)	2 група – хворі на ІХС після АКШ (n = 30)	3 група – здорові особи (n = 31)
Медіана віку, років	58,0 (53,0; 62,0)	58,0 (52,0; 63,0)	56,0 (53,0; 61,0)
p-рівень	p > 0,05		
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,4 (26,5; 31,2)	28,3 (25,8; 31,1)	23,5 (22,6; 24,5)
p-рівень	p <sub>1-2</sub> = 0,98	p <sub>2-3</sub> = 0,0001	p <sub>1-3</sub> = 0,0001
Тривалість ІХС, років	5,0 (4,0; 12,0)	6,0 (3,0; 10,0)	—
p-рівень	p <sub>1-2</sub> > 0,05		
Тривалість ГХ, років	11,0 (6,0; 15,0)	11,0 (7,0; 14,0)	—
p-рівень	p <sub>1-2</sub> > 0,05		

У хворих після стентування медіана віку склала 58,0 (53,0; 62,0) років. Індекс маси тіла у цій групі 28,4 (26,5; 31,2) кг/м<sup>2</sup>. Тривалість ІХС склала 5,0 (4,0; 12,0) років. Усі обстежені хворі першої групи мали ГХ III стадії, тривалість захворювання склала 11,0 (6,0; 15,0) років.

Група хворих після АКШ склала 30 осіб у віці 58,0 (52,0; 63,0) років. Медіана ІМТ у другій групі була 28,3 (25,8; 31,1) кг/м<sup>2</sup>. Проведений ретроспективний аналіз виявив давність захворювання на ІХС до АКШ:

6,0 (3,0; 10,0) років. Усі обстежені хворі другої групи мали ГХ III стадії тривалістю 11,0 (7,0; 14,0) років ( $p > 0,05$ ). У здорових медіана віку склала 56,0 (53,0; 61,0) років. Медіана ІМТ в групі здорових осіб становила 23,5 (22,6; 24,5) кг/м<sup>2</sup> і мала достовірну розбіжність з групами хворих.

Аналізували середню тривалість захворювання на ІХС серед обстежених хворих. Представлені результати відображено на рис. 2.3.

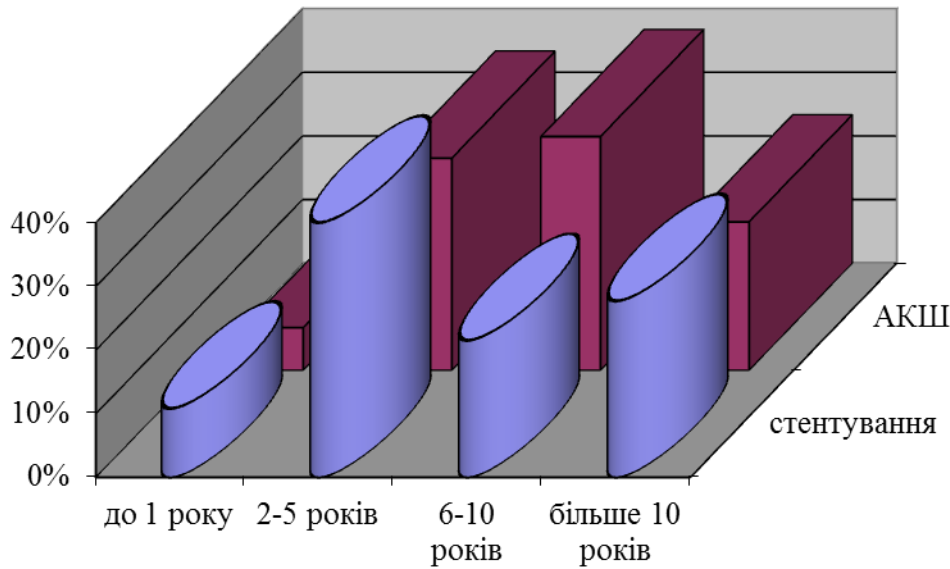


Рисунок 2.3 – Середня тривалість ІХС

У першій групі частіше спостерігалась середня тривалість ІХС від 2 до 5 років, яка зареєстрована у 40,0 % хворих; в другій групі частіше спостерігалась середня тривалість ІХС від 6 до 10 років – у 36,7 % хворих.

Проводили ретроспективний аналіз давності захворювання хворих на гіпертонічну хворобу. Серед пацієнтів після стентування тривалість ГХ розподілилась таким чином: 3,3 % пацієнтів хворіли на ГХ до 1 року, 20 % хворих страждало на ГХ від 2 до 5 років, 26,7 % пацієнтів – від 6 до 10 років, у переважної більшості хворих (50 %) тривалість ГХ склала більше 10 років. У групі хворих після АКІШ розподіл за тривалістю ГХ був таким: найменша кількість – 10,8 % хворих страждало на ГХ від 2 до 5 років, тривалість ГХ до року – 12,3 % пацієнтів, 26,2 % – хворіли на

ГХ від 6 до 10 років, у переважній більшості хворих (50,7 %) тривалість ГХ більше 10 років. Результати відображено на рис. 2.4.

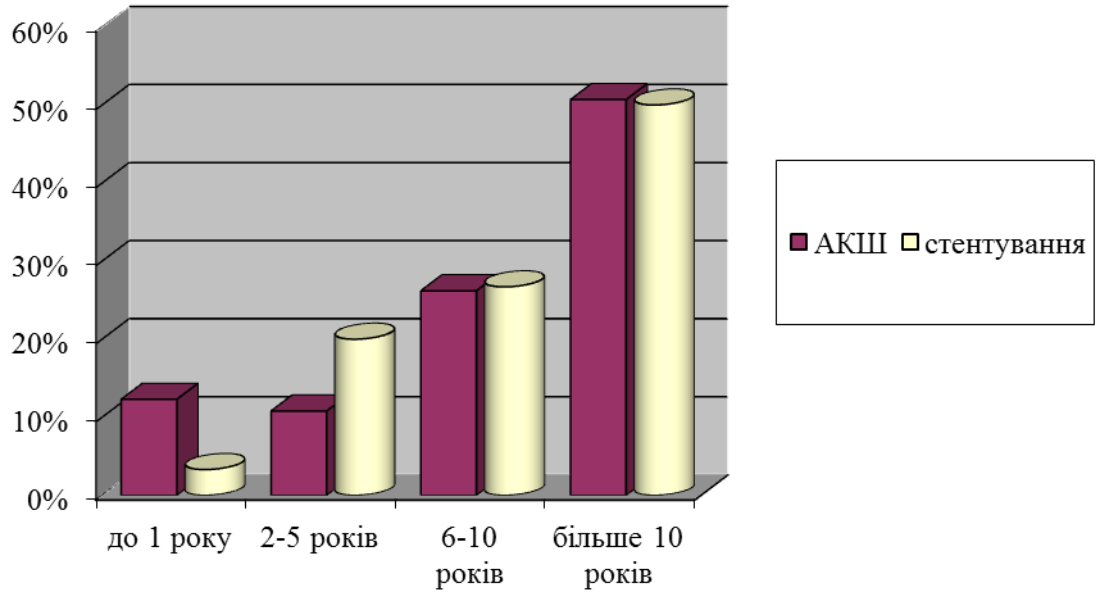


Рисунок 2.4. – Середня тривалість гіпертонічної хвороби серця у хворих в залежності від виду оперативного втручання

Розподіл хворих в залежності від функціонального класу серцевої недостатності за НУНА представлений на рис. 2.5.

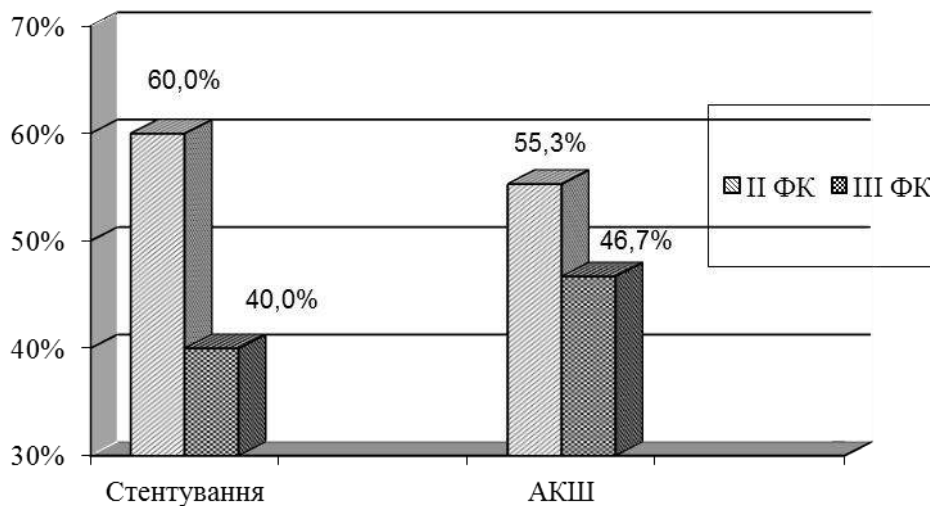


Рисунок 2.5 – Розподіл хворих в залежності від функціонального класу серцевої недостатності за НУНА

Оцінюючи функціональний клас серцевої недостатності за NYHA у більшості хворих, незалежно від виду реваскуляризації міокарда, діагностовано II ФК – 60 % хворих після стентування і 55,3 % хворих після АКШ.

Основні клінічні прояви в обстежених хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда представлені у табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Основні клінічні прояви в обстежених хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда

Симптом	Хворі на ІХС після стентування (n = 65)		Хворі на ІХС після АКШ (n =30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ангінозний біль	26	44,6	18	60,0
p-рівень	p > 0,05			
Задишка	41	63,1	17	56,7
p-рівень	p > 0,05			
Слабкість	48	73,9	22	73,3
p-рівень	p > 0,05			
Стомлюваність	53	81,5	27	90,0
p-рівень	p > 0,05			

Аналіз анамнестичних даних показав, що у більшості пацієнтів першої групи після стентування переважали скарги на швидку стомлюваність (81,5 %) і слабкість (73,9 %), задишка при фізичній активності турбувала 63,1 % хворих, в меншій мірі пацієнти пред'являли скарги на болі за грудиною ангінозного характеру (44,6 %). У групі хворих після оперативного втручання АКШ симптоми мали такий розподіл: ангінозний біль – 60,0 %, задишка – 56,7 %, слабкість – 73,3 %, стомлюваність – 90,0 %. Основні клінічні прояви в обстежених хворих були зіставні в обох групах дослідження.



Ліпідний профіль в обстежених осіб подано у табл. 2.3.

Таблиця 2.3 - Показники ліпідного обміну в обстежених осіб, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб		
	1 група – хворі на ІХС після стендування (n = 65)	2 група – хворі на ІХС після АКШ (n = 30)	3 група – здорові особи (n = 31)
ЗХС, ммоль/л	5,17 (4,42; 5,90)	5,50 (4,70; 6,20)	3,90 (3,70; 4,20)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
ТГ, ммоль/л	1,55 (1,21; 2,17)	1,51 (1,27; 2,07)	1,20 (1,10; 1,30)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
ЛПВЩ, ммоль/л	1,15 (0,95; 1,36)	1,20 (0,91; 1,35)	1,30 (1,20; 1,40)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
ЛПНЩ, ммоль/л	3,07 (2,18; 3,60)	3,52 (2,12; 4,02)	2,09 (1,85; 2,31)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
ІА	3,30 (2,67; 4,36)	3,97 (3,15; 4,42)	2,08 (1,79; 2,25)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$

У хворих після стентування показники ліпідного профілю мали вірогідну різницю в порівнянні з групою здорових осіб: ЗХС був більше на 25% – 5,17 (4,42; 5,90) ммоль/л проти 3,90 (3,70; 4,20) ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ); рівень ТГ більше на 33% – 1,55 (1,21; 2,17) ммоль/л проти 1,20 (1,10; 1,30) ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ); показник ЛПВЩ, навпаки, менше на 11,5 % – 1,15 (0,95; 1,36) ммоль/л проти 1,30 (1,20; 1,40) ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ); показник ЛПНЩ підвищений на 40 % – 3,07 (2,18; 3,60) ммоль/л проти 2,09 (1,85; 2,31) ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ); індекс атерогенності достовірно був вищим в 1,7 раза (40 %) в порівнянні зі здоровими особами.

У групі хворих після АКШ, в порівнянні зі здоровими особами, ЗХС був на 29 % вище, а саме 5,50 (4,70; 6,20) ммоль/л проти 3,90 (3,70; 4,20) ммоль/л відповідно. Рівень ТГ достовірно перевищував у хворих після АКШ на 37 % в порівнянні зі здоровими особами. ЛПВЩ, навпаки, у хворих після АКШ був нижче на 15 % в порівнянні з групою здорових. ЛПНЩ на 36 % більше в групі хворих після АКШ, ніж у групі здорових: 3,52 (2,12; 4,02) ммоль/л проти 2,09 (1,85; 2,31) ммоль/л ( $p < 0,05$ ). ІА в групі хворих після АКШ був достовірно вищим на 45 %. Між групами хворих після стентування й АКШ ліпідний профіль за усіма показниками не мав достовірної розбіжності ( $p > 0,05$ ).

Біохімічні показники аналізу крові в обстежених осіб представлені у табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Біохімічні показники в обстежених осіб, Ме (25; 75)

Показники, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб		
	Хворі на ІХС після стентування (n = 65)	Хворі на ІХС після АКШ (n = 30)	Здорові особи (n=31)
1	2	3	4
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,7; 5,3)	4,9 (4,2; 5,2)	5,0 (4,5; 5,2)
р-рівень	p>0,05		
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,3 (4,0; 4,6)	4,0 (3,6; 4,4)	3,9 (3,7; 4,2)
р-рівень	p>0,05		
Нв, г/л	134,0 (129,0; 142,0)	134,5 (122,0; 144,2)	136,0 (132,0; 144,0)
р-рівень	p>0,05		
Лейкоцити, $10^9/л$	5,8 (4,8; 6,3)	6,2 (5,7; 6,6)	4,2 (3,9; 4,7)

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4
р-рівень	p >0,05		
ШОЕ, мм/год	7,0 (5,0; 8,0)	6,0 (5,0; 7,0)	5,0 (4,0; 7,0)
р-рівень	p >0,05		
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	255,0 (222,0; 287,0)	260,5 (218,0; 316,0)	267,0 (228,0; 295,0)
р-рівень	p >0,05		
АСТ, мкмоль/л ч	0,7 (0,6; 1,2)	0,7 (0,5; 0,8)	0,5 (0,3; 0,6)
р-рівень	p = 0,7		
АЛТ, мкмоль/л ч	0,7 (0,6; 1,1)	0,7 (0,5; 1,0)	0,5 (0,5; 0,6)
р-рівень	p >0,05		
Креатинін, мкмоль/л	88,0 (83,0; 104,0)	93,5 (74,0; 110,0)	81,0 (66,0; 88,0)
р-рівень	p >0,05		
Сечовина, ммоль/л	6,2 (4,8; 7,1)	5,1 (4,6; 5,7)	5,7 (5,0; 6,5)
р-рівень	p >0,05		
ПТІ, %	88,0 (82,0; 96,0)	90,0 (80,0; 96,0)	92,0 (86,0; 98,0)
р-рівень	p >0,05		
Фібриноген, г/л	3,4 (2,8; 3,8)	2,8 (2,4; 3,7)	2,9 (2,5; 3,2)
р-рівень	p >0,05		
Калій, ммоль/л	4,2 (4,1; 4,6)	4,2 (4,0 ; 4,6)	4,2 (4,0; 4,5)
р-рівень	p > 0,05		
Натрій, ммоль/л	139,4 (137,0; 141,9)	140,0 (138,0; 143,0)	139,0 (136,0; 143,0)
р-рівень	p > 0,05		
Магній, ммоль/л	0,8 (0,8; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)
р-рівень	p > 0,05		

Порівнюючи біохімічні показники між здоровими особами і групами хворих після реваскуляризації міокарда, достовірних відмінностей не виявлено ( $p > 0,05$ ). Рівні калію, натрію та магнію у всіх обстежених групах знаходилися в межах вікової норми і не мали статистично вірогідних розходжень між собою ( $p > 0,05$ ).

Усім пацієнтам в особистій бесіді була надана повна інформація про мету дії медикаментозного лікування, а також про необхідність постійного безперервного прийому лікарських засобів. Усім хворим була рекомендована дієта зі зниженим вмістом жирів тваринного походження, з підвищеною кількістю фруктів, овочів, круп, горіхів і бобових; рекомендували надавати перевагу морській рибі, молочним продуктам з низьким вмістом жирів або без них.

## 2.2 Методи дослідження

Крім клінічного обстеження всім хворим на ІХС, постінфарктний кардіосклероз здійснювали ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ), добове моніторування ЕКГ за Холтером (ХМ ЕКГ) та проводили тестування за шкалами HADS і Бека для визначення симптомів тривоги та депресії.

Шкала HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaithe R.P.) призначена для скринінгового виявлення тривоги і депресії у пацієнтів соматичного стаціонару. Відрізняється простотою застосування й обробки (заповнення шкали не вимагає тривалого часу і не викликає ускладнень у пацієнта), що дозволяє використовувати її в загальномедичній практиці для первинного виявлення тривоги і депресії у пацієнтів. Шкала складена з 14 тверджень і включає дві частини: тривога (I частина) і депресія (II частина). Для інтерпретації необхідно підсумувати бали з кожної частини окремо:

- 0-7 балів – норма (відсутність симптомів тривоги і депресії);

- 8-10 балів – субклінічно виражена тривога / депресія;
- 11 балів і вище – клінічно виражена тривога / депресія.

Значення балів з усіх 14 пунктів ранжується від 0 до 3. Сумарний бал в інтервалі від 0 до 21. Із семи пунктів вимірюється соматична тривога, з інших семи пунктів – психічна.

Шкала Бека запропонована А.Т. Беком (1961) і розроблена на основі клінічних спостережень [96]. Підходить шкала Бека для оцінки депресії у всіх її проявах і, крім того, для аналізу окремих характерних виражень розладу. У тесті 21 питання, кожне з яких має на увазі конкретний невротичний симптом. На підставі відповідей пацієнта можна оцінити перебіг депресії, найбільш характерні її прояви, спрогнозувати лікування, а також оцінити успішність проведеної терапії. Тест шкали Бека розшифровується таким чином:

- 0-9 балів – відсутність депресії;
- 10-15 балів – легкий ступінь депресії;
- 16-19 балів – помірна депресія;
- 20-29 балів – виражена депресія;
- 30-63 балів – тяжка депресія.

Всі хворі заповнювали шкали двічі: до початку лікування та через 12 тижнів.

*Холтеровське моніторування.* ХМ ЕКГ – широко розповсюджений метод функціональної діагностики, який все частіше застосовується в клінічній практиці не тільки для виявлення порушень ритму серця й ішемічних змін ЕКГ, уточнення їх патофізіологічних механізмів, але й для контролю антиаритмічної та антиангінальної терапії.

Добове ХМ ЕКГ було проведено за допомогою триканальних реєстраторів «Кардіосенс К», виробництво м. Харків, впродовж 24 годин. Застосовували звичайно прийняте розташування електродів в позиціях відведень. Оцінка результатів здійснювалася на підставі трендів сумарних

кривих відхилень сегментів ST (при наявності депресії більшої або рівної 1 мм на відстані 60 мс від точки J), частоти серцевих скорочень, а також таблиць із погодинним роздрукуванням порушень ритму, що спостерігалися.

Оцінювали такі показники ХМ ЕКГ: максимальна, мінімальна та середня ЧСС за добу; загальна кількість суправентрикулярних та шлуночкових порушень ритму різних градацій за добу.

Для клінічної оцінки перебігу захворювання і корекції терапії всім хворим в день проведення ХМ ЕКГ було запропоновано ведення щоденників, де вони фіксували своє самопочуття, розвиток больового нападу, появу перебоїв у роботі серця, вид діяльності, порівнювали свої почуття з фізичним навантаженням, застосуванням лікарських препаратів, час бадьорості і сну.

Аналіз базальних показників варіабельності серцевого ритму проводили в пасивному періоді на 5 - хвилинних відрізках ЕКГ, записаних у стані спокою в тихій затемненій кімнаті, при постійній температурі 20-22°C. Реєстрацію сигналу проводили в положенні лежачи на спині, при спокійному диханні. Безпосередньо перед записом ЕКГ був період адаптації до умов дослідження протягом 10 хвилин. Тренд ЕКГ експортували до комп'ютерної програми «Кардіолаб-ВСП» з подальшим аналізом кардіоритмограми за загальноновизнаною методикою [99, 210]. Під час оцінки ВСП визначали такі показники:

RR – середня тривалість інтервалів RR (1/ЧСС);

SDNN – середньоквадратичне відхилення послідовних інтервалів RR;

RMSSD – стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів RR;

TP(Total power) – загальна потужність регуляторних систем організму;

VLF – потужність спектра на частоті менше 0,05 Гц;

LF – потужність спектра на частоті 0,05-0,15 Гц;

HF – потужність спектра на частоті менше 0,16-0,4 Гц;

LF/HF – співвідношення низько- і високочастотного компонентів спектра серцевого ритму.

ІС – ступінь напруження регуляторних систем

*Ехокардіографія.* Оцінку структурно-функціональних параметрів серця проводили за допомогою ехокардіографії на апараті «PHILIPS En VisorС» (Україна). ЕхоКГ проводили за звичайною методикою стандартного протоколу дослідження хворих з ІХС.

Після візуалізації порожнини ЛШ у діастолу і систолу в 3 послідовних серцевих циклах здійснювали вимір ЕхоКГ та проводили розрахунок таких показників [3]:

КДО, мл - кінцевий діастолічний об'єм;

КСО, мл - кінцевий систолічний об'єм;

УО, мл - ударний об'єм;

ФВ, % - фракція викиду;

ММЛШ, г – маса міокарда лівого шлуночка;

ІММЛШ, г/м<sup>2</sup> - індекс маси міокарда лівого шлуночка.

УО обраховували за формулою:

$$УО = КДО - КСО \quad (2.2)$$

Фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ) обчислювали за методом Сімпсона:

$$ФВ = (КДО - КСО) \times 100 / КДО, \quad (2.3)$$

де КДО - кінцево-діастолічний об'єм ЛШ,

КСО - кінцево-систолічний об'єм ЛШ.

Масу міокарда лівого шлуночка розраховували для чоловіків, використовуючи гендерні норми ІММЛШ для діагностики ГЛШ: 115 г/м<sup>2</sup> і більше для чоловіків. Розрахунок проводили за формулою Penn Convention:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times ((\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ} + \text{КДР ЛШ})^3 - \text{КДР ЛШ}^3) - 13,6, \quad (2.4)$$

де 1,04 – щільність міокарда в  $\text{г/см}^3$ , а 13,6 – фактор виправлення,

КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ,

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу,

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу.

Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) розраховували за формулою:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / \text{ППТ}, \quad (2.5)$$

де ММЛШ - маса міокарда ЛШ,

Площу поверхні тіла (ППТ) розраховували за формулою Дюбуа:

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times \text{Вага}^{0,425} \times \text{Зріст}^{0,725} \quad (2.6)$$

Відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ розраховували за формулою А. Ganau:

$$\text{ВТС} = (\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ}) / \text{КДР}, \quad (2.7)$$

де ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу;

ТЗС – товщина задньої стінки ЛШ;

КДР – кінцево-діастолічний розмір.

Для визначення типу ремоделювання ЛШ використовували класифікацію:

- при  $\text{ІММЛШ} \leq 115$  (95)  $\text{г/м}^2$  і  $\text{ВТС ЛШ} < 0,42$  – нормальна модель ЛШ;

- при  $\text{ІММЛШ} \geq 115$  (95)  $\text{г/м}^2$  і  $\text{ВТС ЛШ} < 0,42$  – ексцентрична гіпертрофія ЛШ;



- при  $\text{IMMLШ} \geq 115$  (95) г/м<sup>2</sup> ВТС ЛШ  $\geq 0,42$  – концентрична гіпертрофія ЛШ;

- при  $\text{IMMLШ} \leq 115$  (95) г/м<sup>2</sup> і ВТС ЛШ  $\geq 0,42$  – концентричне ремоделювання лівого шлуночка.

За допомогою імпульсно-хвильової доплерографії оцінювали показники трансмітрального кровотоку:

- E – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення;
- A – максимальна швидкість кровотоку у систолу передсердь;
- E/A - відношення максимальних швидкостей кровоплину;
- DT - час уповільнення потоку в період раннього діастолічного наповнення (мс);

- IVRT - час ізоволемічного розслаблення (мс).

На підставі отриманих даних виділяли три типи діастолічної дисфункції ЛШ серця за методом Appleton C.P. та співавт. [220]:

I тип діастолічного наповнення ЛШ (гіпертрофічний):  
E/A < 1, IVRT > 80 мсек, DT > 220 мсек;

II тип діастолічного наповнення ЛШ (псевдонормальний тип):  
IVRT < 80 мс, DT < 150 мс і E/A 1 - 2.

III тип діастолічного наповнення ЛШ (рестриктивний тип):  
E/A > 2,0, DT < 150 мс і IVRT < 70 мс.

*Визначення рівня катехоламінів у сечі.* Визначення вмісту в добовій сечі адреналіну, норадреналіну і дофаміну проводили шляхом колонкової хроматографії за методом Матліної Е.Ш (1976) [29]. Катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін та ДОФА) виділяли з сечі методом спектрохроматографії на окисі алюмінію. Катехоламіни і майже половина адсорбованого ДОФА елюїрували 0,25 н. розчином оцтової кислоти. ДОФА, що залишився на адсорбенті, знімався 1 н. розчином соляної кислоти. Диференціювання катехоламінів проводили шляхом окислення ферріціанідом калію при різних значеннях рН і за різними наборами світлофільтрів при флуорометрії. Дофамін диференціювали шляхом

використання іншого окислювача - йоду. Розрахунок вмісту кожного з компонентів проводили за відповідними формулами.

### 2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Результати дослідження оброблені методами варіаційної статистики за допомогою спеціалізованого пакету комп'ютерних прикладних програм Apache Open Office (version 4.1) та PSPP (version 0.7.9), (GNU Project, 1998-2013, ліцензія GNU GPL). Відповідність статистичного розподілу отриманих кількісних показників теоретичному нормальному розподілу Гаусса оцінювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Отримані дані представлені у вигляді середнього  $\pm$  стандартної помилки середнього ( $M \pm m$ ). При асиметричному розподілі замість середнього обчислювали медіану і міжквартильний діапазон ( $Me (25; 75)$ ). Нульову гіпотезу відкидали при перевірці статистичних гіпотез, якщо рівень статистичної значущості  $p$  був нижче 0,05.

Для оцінки статистичної значущості відмінностей двох показників груп при нормальному розподілі використовували t-критерій Стьюдента. У разі відмінності розподілу ознак від нормального застосовувався U-критерій Манна-Уїтні, при порівнянні двох залежних вибірок використовували критерій Вілкоксона.

Для визначення відмінностей між кількома вибірками (множинні порівняння) використовувався однофакторний дисперсійний аналіз при нормальному розподілі ANOVA з подальшим використанням апостеріорних тестів. При непараметричному розподілі аналіз трьох та більше незалежних змінних проводили за допомогою непараметричного аналога дисперсійного аналізу – критерію Крускала-Уолліса (H) з подальшим використанням Posthoc процедур з поправкою Бонфероні.

Взаємозв'язок між кількісними ознаками з нормальним розподілом оцінювався за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ ). При розподілі,

відмінному від нормального – шляхом розрахунку рангового коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r$ ). Для оцінки виду зв'язку та прогнозування значень змінних використовували регресійний аналіз, а також аналіз кривих операційних характеристик (ROC – Receiver Operating Characteristic curve analysis) з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC – Area under the ROC curve) та її 95% довірчого інтервалу. Статистично значущою вважали величину AUC більше 0,5. З метою виявлення значущості впливу факторів на ймовірність розвитку депресивних розладів використовували метод побудови логістичної регресійної моделі за Вальдом. Спочатку застосовували уніваріантний метод логістичної регресії, а потім для тих факторів, що показали свою значущість, застосовували мультиваріантний метод. За допомогою Delta check method проводили оцінку динаміки показників під впливом терапії, спочатку індивідуально для кожного пацієнта, а потім за допомогою медіанного тесту оцінювали  $\Delta$  % для всієї вибірки [211].

**РОЗДІЛ 3**

**ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ  
НА ПОКАЗНИКИ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ, СТАН СИМПАТО-  
АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО  
РИТМУ**

3.1 Психоемоційний стан у хворих на ішемічну хворобу серця після реваскуляризації міокарда

Особливості психоемоційного стану у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Особливості психоемоційного стану в обстежених осіб, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб		
	1 група – хворі на ІХС після стентування (n = 65)	2 група – хворі на ІХС після АКШ (n = 30)	3 група – здорові особи (n = 31)
Шкала HADS тривога, балів	7,0 (5,0; 9,0)	10,0 (5,0; 11,0)	5,0 (3,0; 6,0)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
Шкала HADS депресія, балів	10,0 (6,0; 12,0)	11,0 (7,0; 12,0)	5,0 (4,0; 6,0)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
Шкала Бека, балів	12,0 (8,0; 14,0)	13,0 (8,0; 16,0)	6,0 (5,0; 7,0)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$

Як видно з таблиці 3.1, у групі хворих після стентування прояви тривоги за шкалою HADS на 39% достовірно вищі в порівнянні з групою

здорових осіб. У хворих після АКШ прояви тривоги за шкалою HADS вищі на 47 % в порівнянні зі здоровими особами. Також виявлено достовірне підвищення проявів депресії на 50 % у групі стентованих в порівнянні з групою здорових осіб – 10,0 (6,0;12,0) проти 5,0 (4,0; 6,0), як за шкалою HADS, так і за шкалою Бека: 12,0 (8,0;14,0) проти 6,0 (5,0; 7,0) у здорових осіб. Прояви депресії, як за шкалою HADS (11,0 (7,0; 12,0) у групі АКШ проти 5,0 (4,0; 6,0) у групі здорових), так і за шкалою депресії Бека (13,0 (8,0; 16,0) у групі АКШ проти 6,0 (5,0; 7,0) балів у здорових), достовірно вищі на 55 % за обома шкалами ( $p < 0,05$ ). Порівнюючи прояви тривоги в групах хворих на ІХС, виявлено, що в групі АКШ на 30 % вищий бал в порівнянні з групою стентування: 10,0 (5,0; 11,0) проти 7,0 (5,0; 9,0), але достовірних відмінностей між групами хворих не було ( $p > 0,05$ ). Оцінюючи ступінь проявів депресії між групами хворих після реваскуляризації міокарда, визначено, що у хворих після АКШ прояви депресії на 10 % більші в порівнянні з групою після стентування. Між групами хворих після оперативного втручання достовірної розбіжності цих проявів не було ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, простежується прямий взаємозв'язок між наявністю афективних розладів та ІХС у хворих після реваскуляризації міокарда, незалежно від виду оперативного втручання.

В залежності від клінічних характеристик, таких, як вік хворих, індекс маси тіла, тривалість захворювання на ІХС та тривалість захворювання на ГХ, оцінювали ступінь проявів ТДР за шкалами HADS і Бека у групі хворих на ІХС після проведеного оперативного втручання – стентування і АКШ. Хворих після стентування і АКШ поділили в залежності від віку: до 57 років і більше 57 років; враховуючи ІМТ, група хворих була розділена на 3 підгрупи:  $ІМТ < 25 \text{ кг/м}^2$ ,  $ІМТ = 25 - 29,9 \text{ кг/м}^2$  та  $ІМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ; за тривалістю ІХС група хворих була поділена на дві підгрупи: хворі на ІХС до 5 років і хворі на ІХС більше 5 років. За тривалістю ГХ хворих поділили на дві підгрупи: до 10 років і більше 10 років.

Особливості психоемоційного стану у хворих на ІХС групи стентування в залежності від клінічних характеристик представлено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Особливості психоемоційного стану у хворих групи стентування в залежності від клінічних характеристик, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання		Шкала HADS тривога,	Шкала HADS депресія, балів	Шкала Бека, балів
Вік	≤ 57 років(n=31)	8,0 (4,0; 10,0)	9,0 (5,0; 11,0)	9,0 (7,0; 15,0)
	> 57 років (n =34)	7,0 (6,0; 9,0)	10,0 (7,0;12,0)	12,0(8,0;14,0)
p-рівень		p >0,05	p >0,05	p >0,05
ІМТ	< 25 кг/м <sup>2</sup> (n= 9)	7,0 (6,0; 9,0)	11,0 (10,0; 12,0)	12,0(9,0;14,0)
	25 – 29,9 кг/м <sup>2</sup> (n = 35)	9,0 (5,0; 10,0)	10,0 (7,0; 12,0)	12,0(8,0;15,0)
	≥ 30 кг/м <sup>2</sup> (n = 21)	6,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 11,0)	9,0(7,0; 14,0)
p-рівень		p >0,05	p >0,05	p >0,05
Тривалість ІХС, років	≤ 5 роки(n = 33)	8,0 (5,0; 9,0)	9,0 (6,0; 11,0)	9,0(8,0; 14,0)
	> 5 років (n = 32)	7,0 (5,5;10,0)	11,0 (6,0; 12,0)	12,0(8,0;14,0)
p-рівень		p >0,05	p >0,05	p >0,05
Тривалість ГХ, років	≤ 10 років (n =32)	5,5 (4,5; 9,0)	9,0 (5,5;11,5)	9,05(8,0;14,5)
	> 10 років (n= 33)	8,0 (6,0; 10,0)	10,0 (7,0;12,0)	12,0(9,0;14,0)
p-рівень		p >0,05	p >0,05	p >0,05

З табл. 3.2 видно, що при розділенні хворих на дві групи залежно від віку достовірних відмінностей проявів ТДР не виявлено ( $p > 0,05$ ). Оцінюючи хворих за ІМТ, достовірних відмінностей між групами не виявлено ( $p > 0,05$ ). За тривалістю ІХС і ГХ група стентованих достовірних розбіжностей не мала

( $p > 0,05$ ). Таким чином, встановлено, що клінічні характеристики, а саме вік, індекс маси тіла, тривалість захворювання на ІХС та ГХ, достовірного впливу на виникнення ТДР у групі хворих на ІХС після стентування не мали.

У залежності від клінічних характеристик (табл. 3.3) проаналізували особливості розвитку ТДР у хворих на ІХС після АКШ.

Таблиця 3.3 – Особливості психоемоційного стану у хворих групи АКШ в залежності від клінічних характеристик, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання		Шкала HADS тривога, балів	Шкала HADS депресія, балів	Шкала Бека, балів
Вік	≤ 57 років (n=15)	9,0 (5,0; 11,0)	12,0 (7,0; 12,0)	13,0 (9,0; 16,0)
	> 57 років (n=15)	10,0 (5,0; 11,0)	11,0 (6,0; 12,0)	13,0 (7,0; 16,0)
p-рівень		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
ІМТ	<25 кг/м <sup>2</sup> (n= 3)	9,0 (4,0; 13,0)	12,0( 4,0; 15,0)	15,0 (7,0; 18,0)
	25 – 29,9 кг/м <sup>2</sup> (n=17)	10,0 (9,0; 11,0)	11,0 (7,0; 12,0)	13,0 (8,0; 16,0)
	≥ 30 кг/м <sup>2</sup> (n= 10)	7,0 (3,0; 10,0)	11,0 (6,0; 12,0)	12,5 (8,0; 15,0)
p-рівень		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Тривалість ІХС, років	≤ 5 роки (n=12)	10,0 (7,5; 11,0)	10,5 (7,0; 12,0)	12,0 (7,0; 16,0)
	> 5 років (n=18)	9,0 (5,0; 11,0)	12,0 (6,0; 12,0)	13,5 (9,0; 15,0)
p-рівень		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Тривалість ГХ, років	≤ 10 років (n=13)	10,0 (7,0; 11,0)	11,0 (7,0; 12,0)	13,0 (8,0; 16,0)
	> 10 років (n=17)	9,0 (4,0; 11,0)	11,0 (6,0; 12,0)	13,0 (9,0; 15,0)
p-рівень		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Встановлено, що клінічні характеристики, а саме вік, індекс маси тіла, тривалість захворювання на ІХС та ГХ, достовірного впливу на виникнення ТДР у групі хворих на ІХС після АКШ не мали.

Таким чином, проведення оперативного втручання – реваскуляризації міокарда, погіршує якість життя, а також провокує розвиток ТДР у хворих на ІХС незалежно від віку, ІМТ, середньої тривалості ІХС та ГХ і виду оперативного втручання.

3.2 Структурно-функціональний стан серця у хворих на ішемічну хворобу серця, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда

Згідно зі стандартними протоколами дослідження виявили зміни структурно-функціональних показників лівого шлуночка у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз в залежності від виду оперативного втручання, в порівнянні з групою практично здорових осіб.

Результати проведеного аналізу показників ехокардіографічного дослідження в обстежених осіб представлено у табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Структурно-функціональні показники лівого шлуночка в обстежених пацієнтів в залежності від виду оперативного втручання, Ме (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб		
	1 група – хворі на ІХС після стентування (n = 65)	2 група – хворі на ІХС після АКШ (n =30)	3 група – здорові особи (n = 31)
1	2	3	4
ЛП, см	3,96 (3,59; 5,08)	5,20 (5,00; 5,70)	2,53 (2,44; 2,89)
p-рівень	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
КДО, мл	129,80 (101,40; 160,00)	150,00 (137,00; 173,00)	82,00 (66,00; 88,00)
p-рівень	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$



Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
КСО, мл	48,00 (38,00; 65,00)	53,00 (46,00; 67,00)	26,00 (21,00; 30,00)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
ФВ, %	59,00 (54,30; 65,00)	62,00 (60,00; 66,00)	66,00 (66,00; 71,00)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	154,73 (129,44; 192,31)	155,18 (137,17; 176,07)	84,71 (63,39; 93,24)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
ВТСЛШ	0,47 (0,42; 0,49)	0,41 (0,38; 0,46)	0,39 (0,37; 0,41)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$

Встановлено, що розмір ЛП достовірно більше на 19 % у групі хворих на ІХС після АКШ, ніж у групі хворих на ІХС після стентування: 5,20 (5,00; 5,70) см проти 3,96 (3,59; 5,08) см відповідно ( $p < 0,05$ ). Виявлено достовірне підвищення ІММЛШ, КДО, КСО у хворих на ІХС як після АКШ, так і після стентування в порівнянні з групою здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Фракція викиду була достовірно нижче у порівнянні зі здоровими особами: на 11 % у групі хворих на ІХС після стентування і на 9 % у групі хворих на ІХС після АКШ, і склала відповідно 59,00 (4,26; 65,00)% та 62,00 (60,00; 66,00) %. Достовірних розбіжностей за фракцією викиду між хворими не виявлено. ІММЛШ був достовірно вищим на 51 % у групі хворих на ІХС після стентування і на 52 % – у групі хворих на ІХС після АКШ, при зіставленні зі здоровими особами. Між групами хворих за показником ІММЛШ достовірних відмінностей не виявлено. Розрахована відносна товщина стінки ЛШ на 20 % вища в групі хворих після стентування і на 7 % – в групі АКШ, в порівнянні зі здоровими особами. Між групами хворих також мала місце достовірна відмінність: у хворих після стентування цей показник

на 13 % вищий порівняно з хворими після АКШ – 0,47 (0,42; 0,49) проти 0,41 (0,38; 0,46) відповідно.

За типом ремоделювання лівого шлуночка хворих розподілили на групи. У групі хворих на ІХС після стентування з нормальною геометрією ЛШ було всього 2 особи (3,08 %), а серед хворих на ІХС після АКШ – 1 (3,33 %) особа, достовірної розбіжності за даним типом геометрії не виявлено ( $p > 0,05$ ). У групі хворих на ІХС після стентування виявлено 40 (61,54 %) пацієнтів з концентричною гіпертрофією ЛШ порівняно з 11 (36,67 %) в групі хворих на ІХС після АКШ ( $p < 0,05$ ).

Ексцентрична гіпертрофія ЛШ виявлена у 18 (27,69 %) пацієнтів групи хворих на ІХС після стентування та у 18 (60,00 %) хворих на ІХС після АКШ ( $p < 0,05$ ). Концентричне ремоделювання ЛШ виявлено лише у 5 (7,69 %) осіб у групі хворих на ІХС після стентування.

Отримані дані відображено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5 – Типи ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда

Тип ремоделювання ЛШ	Кількість пацієнтів (n), відсоток, %			
	Хворі на ІХС після стентування (n = 65)		Хворі на ІХС після АКШ (n = 30)	
	n	%	n	%
Нормальна модель ЛШ	2	3,08	1	3,33
p-рівень	$p > 0,05$			
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ	18	27,69	18	60,00
p-рівень	$p < 0,05$			
Концентрична гіпертрофія ЛШ	40	61,54	11	36,67
p-рівень	$p < 0,05$			
Концентричне ремоделювання ЛШ	5	7,69	-	-

Таким чином встановлено, що у більшості хворих на ІХС після стентування превалювала концентрична гіпертрофія ЛШ (61,54 %), а у хворих після АКШ найбільший відсоток складала ексцентрична гіпертрофія ЛШ (60,00 %).

Проведений аналіз показників систолічної функції лівого шлуночка у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда в залежності від наявності ТДР виявив, що показник лінійного розміру ЛП у групі хворих на ІХС в поєднанні з ТДР і у групі хворих на ІХС без ТДР достовірних розбіжностей не мав і склав відповідно 5,0 (3,9; 5,4) см проти 4,5 (3,6; 5,1) см ( $p > 0,05$ ). Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки ІММЛШ, КДО, КСО у хворих на ІХС як з наявністю ТДР, так і без них достовірних розбіжностей не мали ( $p > 0,05$ ). Фракція викиду також в обох групах достовірної розбіжності не мала і складала в групі ІХС в поєднанні з ТДР 60,5 (56,0; 63,6) % і 62,0 (55,0; 69,0) % у хворих на ІХС без ТДР відповідно ( $p > 0,05$ ). ІММЛШ склав у групі хворих на ІХС в поєднанні з ТДР 156,1 (131,3; 204,4) г/м<sup>2</sup> і у групі хворих на ІХС без ТДР 150,0 (126,6; 168,6) г/м<sup>2</sup> відповідно. При зіставленні ІММЛШ хворих на ІХС в поєднанні з ТДР та хворих на ІХС без ТДР достовірних відмінностей не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Результати аналізу наведено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6 – Структурно-функціональні показники лівого шлуночка у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда в залежності від наявності ТДР, Ме (25;75)

Показник, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб	
	Наявність ТДР (n = 56)	Відсутність ТДР (n = 39)
1	2	3
ЛП, см	5,0 (3,9; 5,4)	4,5 (3,6; 5,1)
p-рівень	p >0,05	

Продовження таблиці 3.6

1	2	3
КДО, мл	142,0 (107,1; 177,0)	133, 0 (120,5; 153, 0)
p-рівень	p >0,05	
КСО, мл	52,0 (44,5; 68,5)	51,0 (37,2; 57,0)
p-рівень	p >0,05	
ФВ, %	60,5 (56,0; 63,6)	62,0 (55,0; 69,0)
p-рівень	p >0,05	
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	156,1 (131,3; 204,4)	150,0 (126,6; 168,6)
p-рівень	p >0,05	
ВТС ЛШ	0,4 (0,4; 0,5)	0,5 (0,4; 0,5)
p-рівень	p >0,05	

Проведений аналіз показників діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після ревазуляризації міокарда наведено в табл. 3.7.

Таблиця 3.7 – Показники діастолічної функції лівого шлуночка в обстежених пацієнтів, Ме (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб		
	1 група – хворі на ІХС після стентування (n = 65)	2 група – хворі на ІХС після АКШ (n =30)	3 група – здорові особи (n = 31)
1	2	3	4
Е, см/с	81,0 (68,1; 95,0)	59,2 (50,4; 72,2)	80,6(68,5; 85,4)
p-рівень	p <sub>1-2</sub> < 0,05	p <sub>2-3</sub> < 0,05	p <sub>1-3</sub> > 0,05
А, см/с	97,2 (82,0; 108,0)	97,3 (77,4; 107,8)	52,7 (42,2; 59,5)
p-рівень	p <sub>1-2</sub> > 0,05	p <sub>2-3</sub> < 0,05	p <sub>1-3</sub> < 0,05
Е/А	0,8 (0,7; 1,1)	0,6 (0,5; 0,8)	1,5 (1,3; 1,7)
p-рівень	p <sub>1-2</sub> < 0,05	p <sub>2-3</sub> < 0,05	p <sub>1-3</sub> < 0,05

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4
DT, мс	260,0 (140,0; 280,0)	275,0 (260,0; 290,0)	120,0 (110,0; 130,0)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
IVRT, мс	100,0 (80,0; 110,0)	130,0 (110,0; 140,0)	70,0 (60,0; 80,0)
p-рівень	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$

Показник А, який характеризує максимальну швидкість кровотоку у систолу передсердь, був достовірно вищим на 47 % у хворих після реваскуляризації міокарда, незалежно від виду оперативного втручання, в порівнянні з групою здорових – 52,7 (42,2; 59,5) см/с, ( $p < 0,05$ ). Між групами хворих після стентування та після АКШ цей показник достовірної розбіжності не мав і склав 97,2 (82,0; 108,0) см/с та 97,3 (77,4; 107,8) см/с відповідно. Достовірно відмічалось зниження на 44 % співвідношення Е/А серед хворих на ІХС після стентування – 0,8 (0,7; 1,1), і на 55 % у групі хворих на ІХС після АКШ – 0,6 (0,5; 0,8), в порівнянні зі здоровими особами – 1,5 (1,3; 1,7), ( $p < 0,05$ ). Показник (DT) у групі здорових осіб склав 120,0 (110,0; 130,0) мс і був достовірно нижчим на 49 % в порівнянні зі стентованими і на 56 % – в порівнянні з групою АКШ ( $p < 0,05$ ). Між групами хворих після стентування – 260,0 (140,0; 280,0)мс, та після АКШ – 275,0 (260,0; 290,0) мс достовірної відмінності не виявлено ( $p > 0,05$ ). Показник часу ізоволемічного розслаблення міокарда (IVRT) був достовірно більше на 46 % у групі хворих на ІХС після АКШ - 130,0 (110,0; 140,0) мс в порівнянні з групою здорових осіб, де цей показник склав 70,0 (60,0; 80,0) мс. У групі хворих після стентування 100,0 (80,0; 110,0) мс, цей показник на 33 % був достовірно вищим в порівнянні з групою здорових осіб ( $p < 0,05$ )

і на 19 % нижчим в порівнянні з групою хворих після АКШ ( $p < 0,05$ ). Показники діастолічної функції лівого шлуночка E, E/A, IVRT, DT мали достовірні відмінності як у хворих на ІХС після стентування, так і в групі хворих на ІХС після АКШ, в порівнянні з групою здорових ( $p < 0,05$ ). Оцінили тип мітрального кровотоку у групі хворих на ІХС після ревазуляризації міокарда в залежності від виду оперативного втручання. Отримані дані відображено в табл. 3.8.

Таблиця 3.8 – Типи мітрального кровотоку у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після ревазуляризації міокарда

Тип мітрального кровотоку	Кількість пацієнтів (n), відсоток, %.			
	Хворі на ІХС після стентування (n = 65)		Хворі на ІХС після АКШ (n = 30)	
	n	%	n	%
Нормальний	-	-	-	-
Уповільненої релаксації	47	72,31	28	93,33
p-рівень	$p < 0,05$			
Псевдонормальний	18	27,69	1	3,33
p-рівень	$p < 0,05$			
Рестриктивний	-	-	1	3,33

Типи мітрального кровотоку у хворих після стентування розподілились таким чином: з типом уповільненої релаксації 47 хворих (72,31%), з псевдонормальним типом – 18 (27,69 %); з нормальним і рестриктивним типом кровотоку серед обстежених пацієнтів не було. У групі хворих на ІХС після АКШ структура мітрального кровотоку була такою: уповільненої релаксації - 28 (93,33 %), з псевдонормальним типом – 1 хворий (3,33%), що мало достовірну різницю в порівнянні з хворими після стентування ( $p < 0,05$ ).

З рестриктивним типом мітрального кровотоку був 1 (3,33%) хворий після операції АКШ. Таким чином, у хворих на ІХС після АКШ превалював тип мітрального кровотоку з уповільненою релаксацією.

Показники діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда в залежності від наявності ТДР наведено у табл. 3.9.

Таблиця 3.9 – Показники діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда в залежності від наявності ТДР, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб	
	Наявність депресивного стану (n = 56)	Відсутність депресивного стану (n = 39)
Е, см/с	71,0 (56,3; 82,8)	81,2 (61,0; 95,4)
р-рівень	p < 0,05	
А, см/с	94,3 (81,3; 106,7)	100,0 (84,4; 113,6)
р-рівень	p > 0,05	
Е/А	0,8 (0,6; 0,9)	0,8 (0,6; 1,1)
р-рівень	p > 0,05	
DT, мс	260,0 (230,0; 280,0)	260 (140,0; 290,0)
р-рівень	p > 0,05	
IVRT, мс	100,0 (90,0; 120,0)	110,0 (80,0; 130,0)
р-рівень	p > 0,05	

Проведена оцінка показників діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ІХС в залежності від наявності супутніх ТДР. У хворих з ТДР достовірно нижчим був показник Е на 13 % і склав 71,0 (56,3; 82,8) см/с проти групи хворих без ТДР – 81,2 (61,0; 95,4) см/с (p < 0,05). Показник А, який

характеризує максимальну швидкість кровотоку у систолу передсердь, достовірної розбіжності між групами хворих на ІХС з наявністю ТДР та без них не мав і склав відповідно 94,3 (81,3; 106,7) см/с та 100,0 (84,4; 113,6) см/с ( $p > 0,05$ ). Достовірної різниці співвідношення Е/А у хворих на ІХС з наявністю ТДР і без них не спостерігалось. Показник часу уповільнення потоку в період раннього діастолічного наповнення (DT) серед групи хворих на ІХС з ТДР, у порівнянні з групою хворих на ІХС без ТДР, достовірної різниці не мав і склав 260,0 (230,0; 280,0) мс і 260 (140,0; 290,0) мс відповідно ( $p > 0,05$ ).

Показник часу ізоволемічного розслаблення міокарда (IVRT) не мав достовірних розбіжностей між групами хворих і склав у групі хворих з ТДР 100,0 (90,0; 120,0) мс, у групі хворих без ТДР – 110,0 (80,0; 130,0) мс ( $p > 0,05$ ).

Отже, при вивченні структурно-функціональних показників серця виявили певні зміни у хворих на ІХС як з наявністю ТДР, так і без них у порівнянні зі здоровими особами, які проявлялися достовірним збільшенням кінцевого систолічного об'єму, зменшенням ФВ, змінами геометрії лівого шлуночка з превалюванням ексцентричної гіпертрофії – у групі хворих після АКШ та концентричної гіпертрофії ЛШ – в групі хворих після стентування. Показник діастолічної функції Е був достовірно нижче у групі хворих на ІХС з ТДР у порівнянні з групою хворих на ІХС без ТДР.

### 3.3 Взаємозв'язок стану симпато-адреналової системи з тривожно-депресивними розладами у хворих на ішемічну хворобу серця, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда

Особливості стану симпато-адреналової системи в обстежених осіб в залежності від типу оперативного втручання відображені в табл. 3.10.



Таблиця 3.10 – Особливості стану симпато-адреналової системи в обстежених осіб, Ме (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	1 група – хворі на ІХС після стентування (n = 65)	2 група – хворі на ІХС після АКШ (n =30)	3 група – здорові особи (n = 31)
Адреналін, мкг/доб	14,3 (8,7; 17,7)	15,8 (11,8; 25,8)	6,7 (5,8; 7,2)
р-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
Норадреналін, мкг/доб	31,8 (25,2; 37,6)	42,1 (34,7; 47,2)	23,6 (22,1; 26,3)
р-рівень	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
ДОФА, мкг/доб	39,8 (32,4; 47,4)	36,1 (32,1; 47,5)	52,1(49,7; 54,1)
р-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
Дофамін, мкг/доб	314,0 (269,0; 369,0)	325,0 (258,0; 374,0)	320,0 (310,0; 346,0)
р-рівень	$p > 0,05$		

Порівнюючи показники добової екскреції адреналіну у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз з практично здоровими особами (6,7 (5,8; 7,2) мкг/доб), виявили, що рівень адреналіну у хворих після ревазуляризації міокарда був достовірно вищий: у хворих після АКШ – на 65 %, у хворих після стентування – на 57% ( $p < 0,05$ ). Рівень добової екскреції адреналіну у хворих після АКШ склав 15,8 (11,8; 25,8) мкг/доб і достовірних відмінностей в порівнянні з групою хворих після стентування – 14,3 (8,7; 17,7) мкг/доб, не мав ( $p > 0,05$ ). Порівнюючи рівень норадреналіну в групі хворих незалежно від типу ревазуляризації з практично здоровими особами, виявили достовірно більші показники в обох групах хворих: група стентування перевищує на 31 %, а група після АКШ - на 40 % ( $p < 0,05$ ).

Добова екскреція норадреналіну мала також достовірні відмінності між групами. У хворих на ІХС після АКШ екскреція норадреналіну склала 42,1 (34,7; 47,2) мкг/доб., що було достовірно вищим на 14 % в порівнянні із хворими групи після стентування – 31,8 (25,2; 37,6) мкг/доб ( $p < 0,05$ ). При порівнянні добового рівня ДОФА зі здоровими особами (52,1 (49,7; 54,1) мкг/доб) у групі хворих на ІХС після стентування виявлено достовірне зниження показника на 23 %, а у хворих після АКШ – на 25 %, ( $p < 0,05$ ). У хворих на ІХС після АКШ рівень ДОФА був нижчим на 9 % у порівнянні з групою хворих після стентування: 36,1 (32,1; 47,5) мкг/доб проти 39,8 (32,4; 47,4) мкг/доб, але достовірних розбіжностей між групами хворих на ІХС з різними видами реваскуляризації не виявлено ( $p > 0,05$ ). Добова екскреція дофаміну у групі здорових осіб склала 320,0 (310,0; 346,0) мкг/доб і достовірних розбіжностей за рівнем даного показника у групах хворих на ІХС як після стентування – 314,0 (269,0; 369,0) мкг/доб, так і після АКШ – 325,0(258,0; 374,0) мкг/доб, не мала ( $p > 0,05$ ).

За допомогою кореляційного аналізу встановили можливі взаємозв'язки між добовою екскрецією катехоламінів та ехокардіографічними показниками систолічної функції лівого шлуночка у групі хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз з різними видами реваскуляризації міокарда.

Отримані дані наведено в табл. 3.11.

Таблиця 3.11 – Кореляційні зв'язки між рівнем катехоламінів у сечі та ехокардіографічними показниками у групі хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після ревазуляризації міокарда

Показник, одиниця вимірювання	Адреналін, мкг/доб	Норадреналін, мкг/доб	ДОФА, мкг/доб	Дофамін,мкг/д об
1	2	3	4	5
ЛП, см	r= - 0,05	r = - 0,11	r= - 0,01	r= - 0,13
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
КДО, мл	r= - 0,02	r= - 0,01	r= + 0,10	r= + 0,07
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
КСО, мл	r= + 0,05	r= + 0,03	r= + 0,07	r= - 0,10
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
ФВ, %	r= - 0,06	r= - 0,15	r= + 0,07	r= - 0,01
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
ІММЛШ,г/м <sup>2</sup>	r= + 0,07	r= - 0,08	r= - 0,01	r= - 0,07
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
ВТС	r= - 0,11	r= + 0,06	r= - 0,01	r= - 0,01
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Е	r= - 0,03	r= + 0,01	r= - 0,08	r= + 0,08
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
А	r= - 0,12	r= + 0,05	r= + 0,02	r= - 0,11
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Е/А	r= + 0,12	r= + 0,02	R= - 0,04	r= + 0,04
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5
DT	$r = + 0,09$	$r = - 0,01$	$r = - 0,13$	$r = - 0,13$
p-рівень	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
IVRT	$r = - 0,03$	$r = + 0,01$	$r = - 0,08$	$r = + 0,08$
p-рівень	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Як видно з таблиці 3.11, достовірних зв'язків у групі хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда між показниками систолічної функції лівого шлуночка і добовою екскрецією катехоламінів за результатами кореляційного аналізу не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, у хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда мали місце достовірні зміни з боку симпато-адреналової системи, що доводить наявність взаємозв'язку між симпато-адреналовою системою і перебігом ІХС. У порівнянні з групою здорових осіб спостерігалось підвищення у хворих на ІХС адреналіну і норадреналіну та зниження добової екскреції ДОФА і дофаміну. При проведенні кореляційного аналізу між показниками структурно-функціонального стану серця достовірних зв'язків з добовою екскрецією адреналіну, норадреналіну ДОФА та дофаміну у групі хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз не виявлено. Оцінюючи вплив клінічних характеристик (вік, ІМТ, середня тривалість ІХС, ГХ) на добовий рівень катехоламінів у сечі у групі хворих на ІХС після стентування між рівнями добової екскреції адреналіну, норадреналіну, ДОФА та дофаміну достовірних розбіжностей не виявлено ( $p > 0,05$ ). В залежності від ІМТ достовірних розбіжностей між рівнями добової екскреції катехоламінів не виявили ( $p > 0,05$ ). За давністю ІХС і ГХ достовірних розбіжностей рівня добової екскреції адреналіну, норадреналіну, ДОФА та дофаміну не було ( $p > 0,05$ ). Отримані дані наведено в табл. 3.12.

Таблиця 3.12 – Рівні катехоламінів у сечі в залежності від клінічних характеристик у хворих на ІХС зі стентуванням коронарних артерій ( $M \pm m$ )

Показник, одиниця вимірювання		Адреналін, мкг/доб	Норадрена- лін, мкг/доб	ДОФА, мкг/доб	Дофамін, мкг/доб
Вік	$\leq 57$ років (n=31)	16,08 $\pm$ 1,55	35,49 $\pm$ 2,93	39,58 $\pm$ 1,50	322,03 $\pm$ 10,94
	$> 57$ років (n=34)	14,33 $\pm$ 1,01	34,77 $\pm$ 2,52	40,39 $\pm$ 1,55	320,97 $\pm$ 9,35
p-рівень		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
ІМТ	$< 25$ кг/м <sup>2</sup> (n = 9)	12,78 $\pm$ 1,91	36,23 $\pm$ 6,06	39,74 $\pm$ 1,80	342,22 $\pm$ 15,51
	25 – 29,9 кг/м <sup>2</sup> (n = 35)	16,09 $\pm$ 1,41	36,21 $\pm$ 2,84	39,24 $\pm$ 1,53	324,49 $\pm$ 10,02
	$\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> (n = 21)	14,65 $\pm$ 1,29	32,80 $\pm$ 2,54	41,39 $\pm$ 2,02	307,57 $\pm$ 12,38
p-рівень		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Тривалість ІХС, років	$\leq 5$ роки (n=33)	15,14 $\pm$ 1,36	37,28 $\pm$ 2,90	40,92 $\pm$ 1,61	318,55 $\pm$ 11,08
	$> 5$ років (n=32)	15,19 $\pm$ 1,21	32,88 $\pm$ 2,45	39,06 $\pm$ 1,42	324,50 $\pm$ 8,94
p-рівень		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Тривалість ГХ, років	$\leq 10$ років (n=32)	14,55 $\pm$ 1,16	31,90 $\pm$ 2,01	40,11 $\pm$ 1,46	318,31 $\pm$ 8,92
	$> 10$ років (n=33)	15,76 $\pm$ 1,40	38,23 $\pm$ 3,14	39,90 $\pm$ 1,58	324,55 $\pm$ 11,09
p-рівень		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Оцінили вплив клінічних характеристик (вік, ІМТ, середня тривалість ІХС, ГХ) на добовий рівень катехоламінів у сечі у групі хворих на ІХС після АКШ.

Отримані дані наведено в табл. 3.13.

Таблиця 3.13 – Рівні катехоламінів у сечі в залежності від клінічних характеристик у хворих на ІХС з АКШ (М ± m)

Показник, одиниця вимірювання		Адреналін, мкг/доб	Норадрена- лін, мкг/доб	ДОФА, мкг/доб	Дофамін, мкг/доб
Вік	≤ 57 років (n=15)	18,68±1,82	43,01±2,01	37,01±2,30	316,87±17,10
	> 57 років (n=15)	18,33±2,61	37,14±2,37	40,26±2,32	330,53±18,59
p-рівень		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
ІМТ	25 – 29,9 кг/м <sup>2</sup> (n = 20)	18,72±2,09	42,64±2,14	36,24±1,94	300,06±15,56
	≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	18,79±3,07	35,35±2,47	41,53±3,02	352,10±15,19
p-рівень		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Тривалість ІХС, років	≤ 5 роки (n=12)	18,58±2,00	40,77±2,14	36,98±3,03	316,92±19,04
	> 5 років (n=18)	18,45±2,33	39,61±2,33	39,74±1,85	328,22±16,83
p-рівень		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Тривалість ГХ, років	≤ 10 років (n=13)	18,42±2,25	42,08±2,65	36,18±2,53	330,38±20,11
	> 10 років (n=17)	18,57±2,27	38,54±2,00	40,51±2,09	318,59±16,20
p-рівень		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

При проведенні порівняльного аналізу залежності рівня катехоламінів від клінічних характеристик у групі хворих на ІХС після АКШ достовірних розбіжностей не виявлено (p > 0,05).

Таким чином, клінічні характеристики суттєвого впливу на добовий рівень екскреції катехоламінів у сечі у групі хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після ревазуляризації міокарда не мають.

За допомогою порівняльного аналізу виявлено взаємозв'язок між добовим рівнем катехоламінів і наявністю ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда. Отримані результати наведено у табл. 3.14.

Таблиця 3.14 – Рівні катехоламінів у сечі хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда в залежності від наявності ТДР, Ме (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб	
	Наявність ТДР (n =56)	Відсутність ТДР (n =39)
Адреналін, мкг/доб	16,7(12,8; 25,6)	12,9 (8,1; 16,2)
р-рівень	p < 0,05	
Норадреналін, мкг/доб	35,7 (28,1; 46,1)	32,1(25,2; 41,3)
р-рівень	p > 0,05	
ДОФА, мкг/доб	36,7 (32,2; 47,5)	39,6 (33,7; 45,8)
р-рівень	p > 0,05	
Дофамін, мкг/доб	348,0 (275,5; 378,0)	301,0 (260,0; 349,0)
р-рівень	p < 0,05	

Встановлено достовірне підвищення на 32 % рівня адреналіну у групі хворих з ТДР – 16,7 (12,8; 25,6) мкг/доб, проти 12,9 (8,1; 16,2) мкг/доб у групі хворих без ТДР (p < 0,05). Добова екскреція норадреналіну у групі хворих з ТДР вища на 11 % і складає 35,7 (28,1; 46,1) мкг/доб на відміну від групи хворих без ТДР – 32,1 (25,2; 41,3) мкг/доб (p > 0,05). Показник ДОФА в обох групах хворих достовірних розбіжностей не мав і склав відповідно 36,7 (32,2; 47,5) мкг/доб – в групі хворих з ТДР та 39,6 (33,7; 45,8) мкг/доб – у хворих без ТДР (p > 0,05). Добова екскреція дофаміну у групі хворих з ТДР склала 348,0 (275,5; 378,0) мкг/доб і була достовірно

вищою на 10 % за рівень даного показника у групі хворих на ІХС без ТДР – 301,0 (260,0; 349,0) мкг/доб ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, виявлено, що рівень добової екскреції адреналіну і дофаміну був достовірно вищим у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда в поєднанні з ТДР у порівнянні з групою хворих без ТДР.

3.4. Вплив тривожно-депресивних розладів на показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда

Одним з найбільш важливих механізмів впливу ТДР на прогноз пацієнтів, які перенесли ІМ та подальшу реваскуляризацію міокарда, є активація симпато-адреналової системи (САС), що впливає на агрегацію тромбоцитів, вазоконстрикцію, регуляцію ритму серця і проявляється низькою варіабельністю серцевого ритму (ВСР), що знаходиться в прямій залежності від ступеня вираженості ТДР [12, 108, 186]. Відомо, що у пацієнтів з ТДР визначається дисбаланс в діяльності ланок автономної нервової системи, що виявляється при вивченні варіабельності серцевого ритму, що також може негативно впливати на прогноз у цих хворих [76]. Враховуючи можливі несприятливі наслідки на показники ВСР, проведено оцінку її в обстежених хворих в залежності від виду оперативного втручання.

Отримані дані наведено в табл. 3.15.



Таблиця 3.15 – Показники варіабельності серцевого ритму в обстежених пацієнтів, Ме (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб		
	1 група – хворі на ІХС після стенування (n = 65)	2 група – хворі на ІХС після АКШ (n = 30)	3 група – здорові особи (n = 31)
SDNN, мс	40,0 (36,0; 42,0)	40,0 (32,0; 45,0)	51,0 (48,0;56,0)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
RMSSD, мс	19,0 (14,0; 26,0)	14,0 (10,0; 23,0)	29,0 (23,0;37,0)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
TP, мс <sup>2</sup>	1454,0 (1231,0; 1722,0)	1597,0 (1038,0; 2057,0)	2522,0 (2274,0; 2862,0)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
VLF, мс <sup>2</sup>	914,0 (684,0; 1068,0)	890,5 (678,0; 1377,0)	1540,0 (1303,0 ; 1765,0)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
LF, мс <sup>2</sup>	343,0 (228,0; 506,0)	265,0 (108,0; 452,0)	510,0 (355,0; 678,0)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
HF, мс <sup>2</sup>	103,0 (59,0; 156,0)	88,50 (25,0; 189,0)	281,0 (186,0; 396,0)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
LF/HF	3,5 (2,2; 5,6)	2,7 (2,3; 4,7)	1,8 (1,5; 1,9)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$
IC	12,3 (7,2; 22,5)	17,04 (10,4;41,5)	7,5 (5,2; 10,2)
p-рівень	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$

Показник SDNN не мав достовірної розбіжності між групами хворих на ІХС після стентування та після АКШ: 40,0 (36,0; 42,0) мс і 40,0 (32,0; 45,0) мс відповідно, проте у порівнянні з групою здорових (51,0 (48,0; 56,0)мс), цей показник був достовірно нижчим на 24 % у групі хворих на ІХС після стентування і на 23 % – після АКШ ( $p < 0,05$ ). Тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи відображає RMSSD, виявлено достовірне зниження цього показника у хворих після реваскуляризації в порівнянні зі здоровими особами на 32 % у групі хворих після стентування і на 43 % у хворих після АКШ ( $p < 0,05$ ). У хворих на ІХС після АКШ, в порівнянні з групою хворих після стентування, RMSSD мав нижче значення на 26 %, але достовірних відмінностей між групами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ). Встановлені зміни показника HF, який також відображає тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. У групі практично здорових осіб цей показник склав 281,0 (186,0; 396,0) мс<sup>2</sup> і був достовірно вищим на 59 % проти 103,0 (59,0; 156,0) мс<sup>2</sup> у групі хворих на ІХС після стентування і на 35 % достовірно вищим в порівнянні з групою хворих на ІХС після АКШ – 88,5 (25,0; 189,0) мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Між групами хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації цей показник достовірних розбіжностей не мав ( $p > 0,05$ ).

Показник LF, який відображає активність вазомоторного центру, був достовірно нижчим на 26 % в групі хворих на ІХС після стентування і на 40 % у хворих після АКШ, у порівнянні зі здоровими особами ( $p < 0,05$ ). За цим показником між групами хворих на ІХС після стентування (343,0 (228,0; 506,0) мс<sup>2</sup>) і АКШ (265,0 (108,0; 452,0) мс<sup>2</sup>) достовірних відмінностей не визначено ( $p > 0,05$ ). Порівнюючи зі здоровими особами значення TP, виявлено зниження цього показника у хворих після реваскуляризації – на 43 % у стентованих хворих і на 20 % - у хворих після АКШ ( $p < 0,05$ ). Достовірних відмінностей цього показника між групами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ). Показник VLF був достовірно нижчим

на 46 % у групі хворих на ІХС після стентування - 914,0 (684,0; 1068,0) мс<sup>2</sup>, в порівнянні з групою здорових, тоді як у групі хворих на ІХС після АКШ він становив 890,5 (678,0; 1377,0) мс<sup>2</sup>, що на 39 % нижче, ніж в групі практично здорових осіб – 1540,0 (1303,0; 1765,0) мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Між групами хворих на ІХС після стентування і після АКШ достовірних розбіжностей не виявлено ( $p > 0,05$ ). При порівнянні індексу LF/HF з практично здоровими особами ми виявили достовірно вищий показник на 49 % у хворих на ІХС після стентування і на 34 % вищий – у хворих після АКШ, на відміну від здорових осіб – 1,8 (1,5; 1,9) ( $p < 0,05$ ). Індекс LF/HF у хворих на ІХС після стентування – 3,5 (2,2; 5,6), в порівнянні з хворими на ІХС після АКШ – 2,7 (2,3; 4,7) вищий на 35 %, але достовірної відмінності за критерієм Манна-Уїтні між хворими не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Підвищений ризик виникнення повторних інфарктів у обстежених хворих може бути наслідком активації симпато-адреналової системи, а виявлений дисбаланс вегетативної нервової системи – детермінуючим чинником у розвитку несприятливих серцевих подій.

Ступінь напруження регуляторних систем (показник ІС) у практично здорових осіб - 7,5 (5,2; 10,2), був достовірно нижчим, в порівнянні з групами хворих на ІХС після стентування на 47 %, у хворих після АКШ – на 63 % ( $p < 0,05$ ). У хворих на ІХС після АКШ (17,0 (10,4; 41,5)) показник ІС був дещо вищим, але не мав достовірної розбіжності у порівнянні з хворими після стентування - 12,3 (7,2; 22,5) ( $p > 0,05$ ).

Проведено кореляційний аналіз між катехоламінами у сечі та показниками варіабельності серцевого ритму у групі хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда.

Отримані результати наведено у табл. 3.16.

Таблиця 3.16 – Кореляційний зв'язок між катехоламінами у сечі та показниками варіабельності серцевого ритму у групі хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після ревазуляризації міокарда

Показник, одиниця вимірювання	Адреналін, мкг/доб	Норадреналін, мкг/доб	ДОФА, мкг/доб	Дофамін,мкг/доб
SDNN, мс	r= + 0,01	r= - 0,01	r= - 0,04	r= - 0,06
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
RMSSD, мс	r= - 0,15	r= - 0,09	r= - 0,08	r= - 0,20
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
TP, мс <sup>2</sup>	r= + 0,01	r= + 0,01	r= - 0,05	r= - 0,06
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
VLF, мс <sup>2</sup>	r= + 0,12	r= + 0,04	r= + 0,07	r= + 0,05
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
LF, мс <sup>2</sup>	r= +0,07	r=-0,01	r=-0,15	r=- 0,10
p-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
HF, мс <sup>2</sup>	r= - 0,28	r= - 0,16	r= - 0,07	r= -0,17
p-рівень	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
LF/HF	r= + 0,47	r= + 0,19	r= - 0,09	r= + 0,15
p-рівень	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
IC	r= + 0,27	r= + 0,16	r= + 0,07	r= + 0,16
p-рівень	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

За даними табл. 3.16, показники SDNN, TP, RMSSD, LF, VLF у групі хворих на ІХС після оперативного втручання (ревазуляризації) не мали достовірного зв'язку з добовою екскрецією катехоламінів: адреналіну, норадреналіну, ДОФА та дофаміну (p > 0,05). Зворотній кореляційний зв'язок середньої сили мав спектральний компонент HF, який, також як і RMSSD, відображає тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової

системи, з адреналіном ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ ). Між HF та добовою екскрецією норадреналіну, ДОФА та дофаміну не виявлено достовірних зв'язків. Проведений кореляційний аналіз показав достовірний прямий зв'язок середнього ступеня між співвідношенням LF/HF і рівнем добової екскреції адреналіну ( $r = +0,47$ ;  $p < 0,05$ ), але з іншими показниками катехоламінів (норадреналіном, ДОФА і дофаміном) та співвідношенням LF/HF достовірного зв'язку не виявлено. Виявлено прямий зв'язок слабкого ступеня між адреналіном і показником ВСР – ІС ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ), але з норадреналіном, ДОФА і дофаміном ІС достовірних зв'язків не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, існують певні взаємозв'язки між ступенем активації симпато-адреналової системи (за добовою екскрецією катехоламінів з сечею) і вегетативною нервовою системою.

Проведений кореляційний аналіз між показниками варіабельності серцевого ритму і структурно-функціональними показниками лівого шлуночка у групі хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після ревазуляризації міокарда виявив достовірний зворотній зв'язок слабкої сили між лінійним розміром лівого передсердя і показником ВСР – SDNN ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,05$ ).

Встановлено достовірний зворотній зв'язок слабкої сили між ІММЛШ і SDNN ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,05$ ). Достовірних зв'язків між SDNN та кінцевим діастолічним об'ємом, кінцевим систолічним об'ємом і фракцією викиду не виявлено. Достовірний зворотній зв'язок середнього ступеня був визначений між RMSSD і лінійним розміром лівого передсердя ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ). З іншими ехокардіографічними показниками RMSSD, який відображає тонус парасимпатичного відділу нервової системи, достовірних зв'язків не мав.

Слабкий зворотній зв'язок визначено між лінійним розміром лівого передсердя і такими показниками ВСР як HF ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,02$ ) і LF ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ ), а також достовірний прямий зв'язок між лінійним розміром лівого передсердя і показником ІС – індексом централізації, який виявляє ступінь централізації управління ритмом серця, переважання активності центрального контуру регуляції над автономним

( $r = + 0,25$ ;  $p < 0,05$ ). Такі показники ВСР як TP, VLF та співвідношення LF/HF достовірних зв'язків з ехокардіографічними показниками не мали. Отримані результати представлено в табл. 3.17.

Таблиця 3.17 – Кореляційний зв'язок між показниками варіабельності серцевого ритму і структурно-функціональними показниками у групі хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда

Показник, одиниця вимірювання	ЛП, см	КДО, мл	КСО, мл	ФВ, %	ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>
SDNN, мс	$r = - 0,22$	$r = - 0,05$	$r = - 0,05$	$r = - 0,17$	$r = - 0,22$
р-рівень	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
RMSSD, мс	$r = - 0,33$	$r = - 0,19$	$r = - 0,08$	$r = - 0,02$	$r = - 0,10$
р-рівень	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
TP, мс <sup>2</sup>	$r = - 0,16$	$r = + 0,01$	$r = + 0,001$	$r = - 0,18$	$r = - 0,19$
р-рівень	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
VLF, мс <sup>2</sup>	$r = - 0,05$	$r = + 0,03$	$r = - 0,02$	$r = - 0,04$	$r = - 0,14$
р-рівень	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
LF, мс <sup>2</sup>	$r = - 0,28$	$r = - 0,08$	$r = + 0,01$	$r = - 0,11$	$r = - 0,13$
р-рівень	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
HF, мс <sup>2</sup>	$r = - 0,23$	$r = - 0,06$	$r = + 0,01$	$r = - 0,13$	$r = - 0,10$
р-рівень	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
LF/HF	$r = + 0,07$	$r = + 0,01$	$r = + 0,05$	$r = + 0,02$	$r = + 0,05$
р-рівень	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
IC	$r = + 0,25$	$r = + 0,07$	$r = + 0,01$	$r = + 0,06$	$r = + 0,05$
р-рівень	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таким чином, можна стверджувати, що активація варіабельності серцевого ритму має негативний вплив на структурно-функціональні показники лівого шлуночка.

Проведений кореляційний аналіз між показниками ВСР та діастолічної функції ЛШ у групі хворих на ІХС незалежно від реваскуляризації міокарда достовірних зв'язків не виявив (табл. 3.18).

Таблиця. 3.18 – Кореляційний зв'язок між показниками варіабельності серцевого ритму і показниками діастолічної функції у групі хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда

Показник, одиниця вимірювання	Е, см/с	А, см/с	Е/А	DT, мс	IVRT, мс
SDNN, мс	r= - 0,07	r= + 0,07	r= - 0,14	r= + 0,06	r= - 0,01
р-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
RMSSD, мс	r= + 0,04	r= + 0,09	r= - 0,01	r= - 0,02	r= - 0,01
р-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
TP, мс <sup>2</sup>	r= - 0,10	r= + 0,02	r= - 0,14	r= + 0,07	r= + 0,02
р-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
VLF, мс <sup>2</sup>	r= + 0,02	r= - 0,11	r= + 0,04	r= - 0,01	r= - 0,16
р-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
LF, мс <sup>2</sup>	r= + 0,08	r= + 0,09	r= + 0,05	r= - 0,08	r= - 0,09
р-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
HF, мс <sup>2</sup>	r= - 0,07	r= + 0,09	r= - 0,10	r= + 0,07	r= + 0,04
р-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
LF/HF	r= +0,12	r= - 0,06	r= + 0,15	r= - 0,13	r= - 0,14
р-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
IC	r= - 0,06	r= - 0,12	r= - 0,02	r= - 0,01	r= - 0,01
р-рівень	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Вплив клінічних характеристик у хворих після стентування (вік, ІМТ, середня тривалість ІХС, ГХ) на показники ВСР відображено в табл. 3.19.





Як видно з табл. 3.19, достовірних розбіжностей між такими показниками як LF, HF та LF/HF при порівнянні груп хворих в залежності від віку до 57 років та старше 57 не було ( $p > 0,05$ ), але виявлено достовірно нижчі показники VLF та TP в групі хворих старше 57 років ( $p < 0,05$ ). Проведений дисперсійний аналіз за допомогою критерію Крускала-Уолліса в залежності від ІМТ не виявив статистично достовірної розбіжності між групами за такими показниками ВСР як TP, HF, LF, VLF та LF/HF.

За тривалістю ІХС достовірних розбіжностей за показниками HF, LF, VLF, LF/HF не було ( $p > 0,05$ ). TP достовірно був вищим у хворих, які хворіють на ІХС менше 5 років. В залежності від тривалості ГХ до 10 років та більше 10 років достовірних розбіжностей у хворих на ІХС після стентування не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, виявлено, що клінічні характеристики не мають суттєвого впливу на показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС після стентування, за винятком VLF і TP, які були достовірно нижчими у групі хворих більш похилого віку. Також TP був достовірно нижчим у групі хворих з більшою тривалістю ІХС.

Вплив клінічних характеристик у хворих після АКШ (вік, ІМТ, середня тривалість ІХС, ГХ) на показники ВСР відображено в табл. 3.20.

Оцінюючи показники варіабельності серцевого ритму в залежності від клінічних характеристик у хворих на ІХС після АКШ, виявлено, що в залежності від віку достовірно зниженим був показник VLF у хворих старше 57 років в порівнянні з групою хворих до 57 років: 716,0 (537,0; 893,0)  $\text{ms}^2$  і 1153,0 (738,0; 1467,0)  $\text{ms}^2$  відповідно ( $p < 0,05$ ). Такі показники варіабельності серцевого ритму як TP, HF, LF та LF/HF в залежності від віку, до 57 років та старше 57, достовірних відмінностей не мали ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.20 – Показники ВСР в залежності від клінічних характеристик у хворих групи АКШ, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання		TP, мс <sup>2</sup>	VLF, мс <sup>2</sup>	LF, мс <sup>2</sup>	HF, мс <sup>2</sup>	LF/HF
Вік	≤ 57 років (n = 15)	1653,0 (1392,0; 2202,0)	1153,0 (738,0; 1467,0)	318,0 (125,0; 480,0)	121,0 (51,0; 172,0)	2,6 (2,3; 4,3)
	> 57 років (n = 15)	1268,0 (970,0; 2057,0)	716,0 (537,0; 893,0)	220,0 (57,0; 539,0)	64,0 (20,0; 418,0)	2,8 (2,9; 4,7)
p-рівень		p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
ІМТ	< 25 кг/м <sup>2</sup> (n = 3)	1611,0 (1268,0; 2057,0)	888,0 (678,0; 1153,0)	304,0 (160,0; 954,0)	73,0 (63,0; 418,0)	2,5 (2,3; 4,2)
	25 – 29,9 кг/м <sup>2</sup> (n = 17)	1526,0 (1038,0; 2012,0)	896,0 (738,0; 1460,0)	135,0 (57,0; 318,0)	51,0 (21,0; 122,0)	2,5 (2,1; 4,3)
	≥ 30 кг/м <sup>2</sup> (n = 10)	1618,5 (975,0; 2057,0)	708,0 (230,0; 1242,0)	344,0 (220,0; 480,0)	146,5 (59,0; 418,0)	3,5 (2,5; 4,9)
p-рівень		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Тривалість ІХС, років	≤ 5 роки (n = 12)	1617,0 (1304,5; 2085,5)	945,5 (454,0; 1425,5)	321,0 (90,5; 488,0)	117,0 (22,5; 166,0)	2,7 (2,4; 4,3)
	> 5 років (n = 18)	1468,0 (975,0; 2012,0)	890,5 (716,0; 1177,0)	229,0 (108,0; 318,0)	68,5 (25,0; 348,0)	2,6 (2,1; 4,9)
p-рівень		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Тривалість ГХ, років	≤ 10 років (n = 13)	1611,0 (1268,0; 1743,0)	888,0 (230,0; 1460,0)	160,0 (111,0; 346,0)	113,0 (26,0; 143,0)	2,6 (2,3; 4,1)
	> 10 років (n = 17)	1584,0 (991,0; 2114,0)	893,0 (723,0; 1177,0)	292,0 (108,0; 480,0)	64,0 (25,0; 189,0)	2,8 (2,3; 5,4)
p-рівень		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

В залежності від ІМТ не виявили статистично достовірної розбіжності між групами хворих за показниками ВСР. За тривалістю ІХС достовірних розбіжностей за показниками ВСР не було ( $p > 0,05$ ). В залежності від тривалості ГХ за показниками ВСР вірогідної різниці не виявлено ( $p > 0,05$ ). Таким чином, з наведеної табл. 3.21. видно, що клінічні характеристики не мають значного впливу на показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС після АКШ.

Показники ВСР було проаналізовано в залежності від наявності ТДР у хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда. Виявили достовірне підвищення на 13 % показника SDNN у групі хворих на ІХС без ТДР – 43,0 (39,0; 46,0) мс в порівнянні з хворими на ІХС з наявністю ТДР – 38,0 (34,0; 40,5) мс ( $p < 0,05$ ). Показник RMSSD, який відображає роботу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, був також достовірно підвищеним на 24 % у групі хворих на ІХС без ТДР – 22,0 (15,0; 30,0) мс в порівнянні з групою ІХС з наявністю ТДР – 15,0 (12,0; 22,0) мс ( $p < 0,05$ ). У хворих на ІХС з проявами ТДР була виявлена активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи у вигляді достовірного збільшення індекса LF/HF на 30 %: 4,2 (2,7; 5,8) проти 2,4 (1,9; 3,6) у групі хворих на ІХС без ТДР ( $p < 0,05$ ). При порівнянні показника VLF у хворих на ІХС в залежності від наявності ТДР достовірних відмінностей не виявлено ( $p > 0,05$ ). Такі показники як LF та IC були достовірно вищими у групі хворих з ТДР на 28 % і на 37 % відповідно в порівнянні з хворими без ТДР ( $p < 0,05$ ). А показники TP та HF були достовірно нижчими на 37 % і на 22 % відповідно у хворих з ТДР порівняно з хворими без ТДР ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати наведені в табл. 3.21.

Таблиця 3.21 – Показники варіабельності серцевого ритму хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда в залежності від наявності ТДР, Ме (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб	
	Наявність депресивного стану (n =56)	Відсутність депресивного стану (n =39)
SDNN, мс	38,0 (34,0; 40,5)	43,0 (39,0; 46,0)
p-рівень	p < 0,05	
RMSSD, мс	15,0 (12,0; 22,0)	22,0 (15,0; 30,0)
p-рівень	p < 0,05	
TP, мс <sup>2</sup>	1358,5 (1069,0; 1622,5)	1818,0 (1394,0; 2057,0)
p-рівень	p < 0,05	
VLF, мс <sup>2</sup>	890,5 (604,0; 1030,5)	914,0 (697,0; 1377,0)
p-рівень	p > 0,05	
LF, мс <sup>2</sup>	272,0 (143,5; 453,5)	42,0 (251,0; 587,0)
p-рівень	p < 0,05	
HF, мс <sup>2</sup>	68,0 (28,0; 121,5)	133,0 (84,0; 220,0)
p-рівень	p < 0,05	
LF/HF	4,2 (2,7; 5,8)	2,4 (1,9; 3,6)
p-рівень	p < 0,05	
IC	16,8 (11,4; 38,6)	10,41 (5,9; 19,4)
p-рівень	p < 0,05	

Підвищений ризик виникнення повторних інфарктів у обстежених хворих, які страждають на ІХС в поєднанні з ТДР, може бути наслідком активації симпато-адреналової системи, а виявлений дисбаланс вегетативної нервової системи – детермінуючим чинником у розвитку несприятливих серцевих подій.

Таким чином, наявність ТДР у хворих на ІХС після оперативного втручання – реваскуляризації міокарда, є несприятливим фактором відносно стану кардіогемодинаміки, проявів з боку симпато-адреналової системи та має негативний вплив на варіабельність серцевого ритму. Тому оцінка психоемоційного стану у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда є вкрай важливим діагностичним заходом. Дані багатьох досліджень доводять провідну роль симпато-адреналової системи в регуляції роботи серця, а отримані нами дані дають підставу припускати, що її активація у хворих на ІХС після реваскуляризації може бути механізмом розвитку ускладненого перебігу ІХС.

Потрібен подальший аналіз психоемоційного стану, структурно-функціональних показників серця, рівня активації симпато-адреналової системи та балансу вегетативної нервової системи з метою визначення їх предикторної значущості у перебігу ІХС.

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях [50, 66, 67, 72, 73].

**РОЗДІЛ 4**  
**ПРЕДИКТОРИ ВИНИКНЕННЯ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ**  
**РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ,**  
**ПОСТІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ ПІСЛЯ**  
**РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ МІОКАРДА**

З метою визначення предикторної цінності показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, активації симпато-адреналової системи та балансу вегетативної нервової системи щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда було проаналізовано два масива даних. Перший масив склали 56 хворих, у яких було визначено за шкалою HADS і Бека ТДР, та 39 пацієнтів без ТДР. Виявлені особливості стали основою для оцінки прогностичної цінності маркерів розвитку ТДР.

Для оцінки виду зв'язку та прогнозування значень змінних використовували регресійний аналіз, а також аналіз кривих операційних характеристик (ROC – Receiver Operating Characteristic curve analysis) з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC – Area under the ROC curve) та її 95% довірчого інтервалу. Статистично значущою вважали величину AUC більше 0,5. З метою виявлення значущості впливу факторів на ймовірність розвитку депресивних розладів використовували метод побудови логістичної регресійної моделі за методом Вальда.

Результати ROC-аналізу показників систолічної функції лівого шлуночка у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда представлено в табл. 4.1. Визначили, що найбільшу предикторну цінність серед аналізованих нами показників систолічної функції лівого шлуночка щодо наявності ТДР у хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда проявив кінцевий діастолічний об'єм, площа під кривою склала  $AUC = 0,58$ ; 95 % ДІ AUC [0,472 - 0,679]. При

оптимальній точці розподілу < 134 мл чутливість склала 51,8 %, специфічність 64,1 %. Такий показник систолічної функції лівого шлуночка як ФВ мав найвищу чутливість – 91,1 % серед аналізованих показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, але найнижчу специфічність – 23,1%.

Отримані дані наведено у табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Предикторна цінність структурно-функціональних показників лівого шлуночка щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда

Показник, одиниця вимірювання	Cut off	Se, %	Sp, %	AUC	ДІ 95% AUC
ЛП, см	>3,9	75,0 %	41,0 %	0,54	0,433 – 0,642
КДО, мл	<134	51,8 %	64,1 %	0,58	0,472 – 0,679
КСО, мл	≤50	53,6 %	59,0 %	0,52	0,418 – 0,626
ФВ, %	<69	91,1 %	23,1 %	0,54	0,438 – 0,646
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	<149,8	55,4 %	64,1 %	0,57	0,461 – 0,668

Таким чином, проаналізовані нами показники систолічної функції лівого шлуночка не виявили свою предикторну цінність щодо прогнозування наявності ТДР у хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда.

З метою визначення предикторної цінності показників діастолічної функції лівого шлуночка стосовно прогнозування наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда проводили ROC-аналіз.

Отримані результати наведено у табл. 4.2.

Таблиця 4.2 – Предикторна цінність показників діастолічної функції лівого шлуночка щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда

Показник, одиниця вимірювання	Cut off	Se, %	Sp, %	AUC	ДІ 95% AUC
E, см/с	<76,2	71,4 %	59,0 %	0,63	0,526 – 0,728
A, см/с	<108	85,7 %	38,5 %	0,62	0,510 – 0,714
E/A	<0,8	67,9 %	48,7 %	0,53	0,424 – 0,632
DT, мс	<130	14,3 %	76,9 %	0,51	0,404 – 0,613
IVRT, мс	<120	78,6 %	33,3 %	0,50	0,396 – 0,605

Показник діастолічної функції лівого шлуночка E (AUC = 0,63; 95 % ДІ AUC [0,526 – 0,728]) щодо прогнозування наявності ТДР у хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда мав достовірну прогностичну цінність за результатами ROC – аналізу (AUC > 0,5) при cut off < 76,2 см/с чутливість склала 71,4 %, специфічність 59,0 %. При оптимальній точці розподілу < 108 см/с показник A мав найвищу чутливість 85,7% серед аналізованих показників діастолічної функції лівого шлуночка, площа під кривою склала (AUC = 0,62; 95 % ДІ AUC [0,510 – 0,714]).

Результати проведеного ROC-аналізу показали, що співвідношення E/A не мало достовірної прогностичної цінності щодо прогнозування наявності ТДР у хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда. Найнижчу чутливість (Se = 14,3 %) та найбільшу специфічність (Sp = 76,9 %) серед аналізованих показників діастолічної функції мав показник DT при cut off < 130 мс, площа під кривою склала AUC = 0,51; 95 % ДІ AUC [0,404 – 0,613]). Найгіршу якість прогнозування серед показників діастолічної функції лівого шлуночка



мав показник IVRT, площа якого під кривою склала (AUC = 0,50; 95 % ДІ AUC [0,396 – 0,605]).

Таким чином, проаналізовані показники діастолічної функції лівого шлуночка мають прогностичну цінність при прогнозуванні наявності ТДР у хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда. Найбільш якісна модель прогнозування (AUC = 0,63) була у показника діастолічної функції E. Проведений J-тест визначив збалансоване співвідношення чутливості та специфічності при оптимальному порозі розподілу < 76,2 см/с.

З метою визначення предикторної цінності рівня катехоламінів щодо прогнозування наявності ТДР у хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда використовували ROC-аналіз.

Отримані результати представлені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Предикторна цінність рівнів катехоламінів у сечі щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда

Показник, одиниця вимірювання	Cut off	Se, %	Sp, %	AUC	ДІ 95% AUC
Адреналін, мкг/доб	>17,6	46,4 %	92,3 %	0,71	0,603 – 0,794
Норадреналін, мкг/доб	>26,9	76,8 %	41,0 %	0,61	0,495 – 0,700
ДОФА, мкг/доб	<34,4	42,9 %	74,4 %	0,52	0,413 – 0,621
Дофамін, мкг/доб	<369	37,5 %	92,3 %	0,67	0,561 – 0,759

Добова екскреція адреналіну достовірно має (AUC > 0,5) прогностичну цінність стосовно наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, при оптимальній точці

розподілу  $> 17,6$  мкг/доб чутливість склала 46,4 %, специфічність 92,3 %. За отриманими результатами, норадреналін достовірно ( $AUC > 0,5$ ) при оптимальній точці розподілу  $>26,9$  мкг/доб має найбільшу чутливість (76,8 %) серед досліджених катехоламінів у сечі щодо наявності ТДР у хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда, але найнижчу специфічність (41,0 %).

Найгірша модель прогнозування була отримана для ДОФА, площа під кривою склала ( $AUC = 0,52$ ; 95 % ДІ  $AUC [0,413 - 0,621]$ ). При оптимальному порозі розподілу  $<34,4$  мкг/доб чутливість склала 42,9 %, специфічність 74,4 % щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда. Дофамін при оптимальній точці розподілу  $<369$  мкг/доб мав найнижчу чутливість (37,5 %) та досить високу специфічність (92,3 %) серед досліджуваних катехоламінів щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда при  $AUC = 0,67$ .

ROC – криві для прогнозування наявності ТДР у хворих представлено на рис. 4.1.

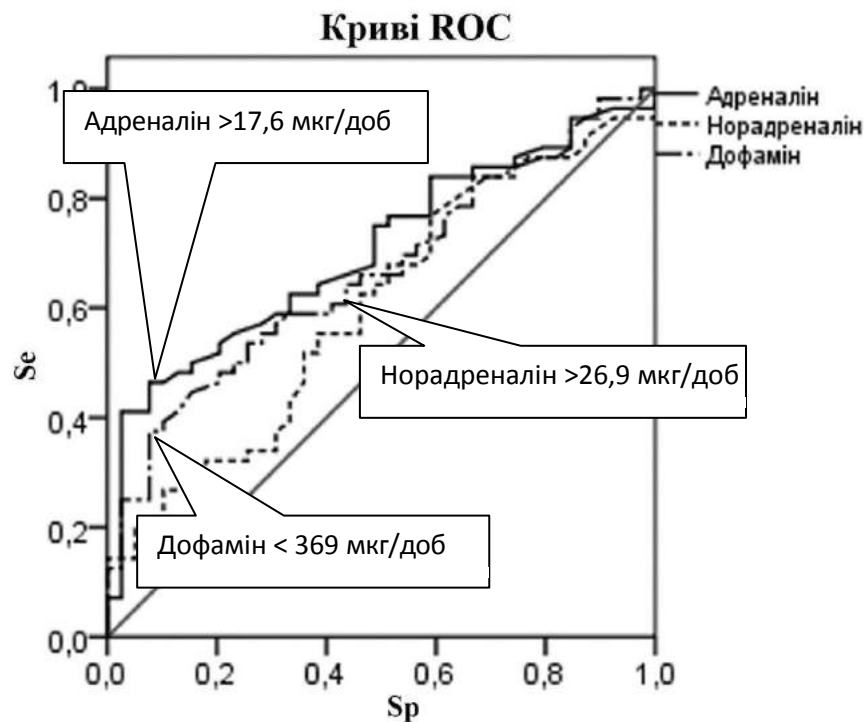


Рисунок 4.1 – ROC-криві добової екскреції адреналіну, норадреналіну та дофаміну при прогнозуванні наявності ТДР

Таким чином, щодо прогнозування виникнення ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда за чутливістю найбільший прогностичний потенціал мав норадреналін, а за специфічністю – адреналін. Добова екскреція адреналіну вище за 17,6 мкг/доб має більш високу специфічність ( $Sp = 92,3 \%$ ), ніж рівень норадреналіну  $> 26,9$  мкг/доб ( $Sp = 41,0 \%$ ).

Отримані результати ROC-аналізу показників варіабельності серцевого ритму хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда щодо прогнозування наявності ТДР представлено у табл. 4.4.

Таблиця 4.4 – Предикторна цінність показників варіабельності серцевого ритму щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда

Показник, одиниця вимірювання	Cut off	Se, %	Sp, %	AUC	ДІ 95% AUC
SDNN, мс	<42	92,9 %	51,3 %	0,76	0,662 – 0,842
RMSSD, мс	<17	64,3 %	71,8 %	0,68	0,575 – 0,771
TP, мс <sup>2</sup>	<1762	94,6 %	53,9 %	0,75	0,654 – 0,836
VLF, мс <sup>2</sup>	<1153	87,5 %	41,0 %	0,61	0,504 – 0,708
LF, мс <sup>2</sup>	<304	58,9 %	69,2 %	0,65	0,547 – 0,746
HF, мс <sup>2</sup>	<105	69,6 %	71,8 %	0,70	0,600 – 0,792
LF/HF	>3,3	64,3 %	71,9 %	0,69	0,587 – 0,781

За результатами ROC-аналізу, показник варіабельності серцевого ритму SDNN мав достовірну прогностичну значущість щодо наявності ТДР у

хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда. Оптимальна точка розподілу для показника SDNN склала  $< 42$  мс, при високій площі під кривою (AUC = 0,76; 95 % ДІ AUC [0,662 – 0,842]) чутливість – 92,9 %, специфічність – 51,3 %. За отриманими результатами, показник RMSSD мав достовірну предикторну цінність (AUC  $> 0,5$ ) при cut off  $< 17$  мс, чутливість склала 64,3 % і специфічність – 71,8 %.

Найвища чутливість (Se = 94,6 %) серед показників варіабельності серцевого ритму була у показника TP, при оптимальному порозі розподілу  $< 1762$  мс<sup>2</sup> площа під кривою склала (AUC = 0,75; 95 % ДІ AUC [0,654 – 0,836]). Найнижча специфічність (Sp = 41,0 %) щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда була у показника VLF (AUC  $> 0,5$ ) при cut off  $\leq 1153$  мс<sup>2</sup>.

При оптимальній точці розподілу  $< 304$  мс<sup>2</sup> показник LF (AUC  $> 0,5$ ) мав чутливість 58,9 % і специфічність 69,2 % щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда. Для показника HF при cut off  $< 105$  мс<sup>2</sup> чутливість склала 69,6 % і специфічність 71,8 %, при площі під кривою (AUC = 0,70; 95 % ДІ AUC [0,600 – 0,792]).

Співвідношення LF/HF (AUC  $> 0,5$ ) при оптимальній точці розподілу  $> 3,3$  мало чутливість 64,3 % і специфічність 71,9 % щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда.

Оптимальна точка розподілу показників варіабельності серцевого ритму SDNN і TP при прогнозуванні наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда представлена на рис. 4.2.

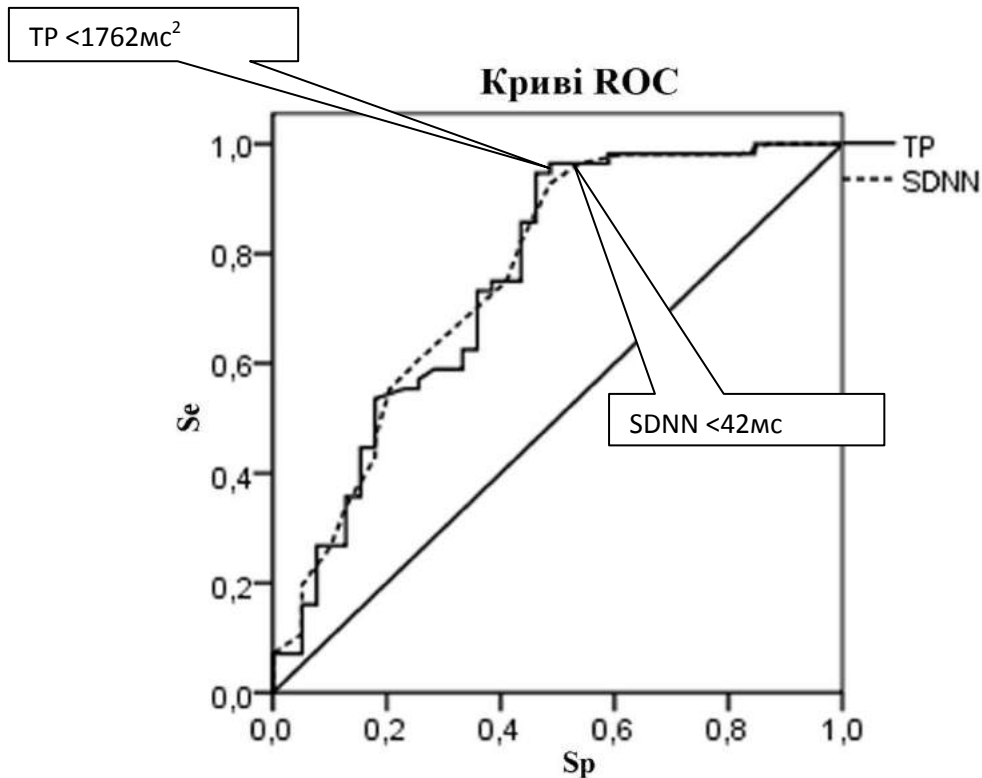


Рисунок 4.2 – Оптимальна точка розподілу показників BCP – SDNN і TP при прогнозуванні наявності ТДР

Для вивчення впливу кожного з факторів на імовірність наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда спочатку застосовували метод уніваріантної логістичної регресії. Тільки для тих показників, які достовірно ( $p < 0,05$ ) продемонстрували передбачувану цінність, виконували мультиваріантний аналіз.

Достовірну прогностичну цінність наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда за результатами уніваріантної моделі логістичної регресії було виявлено стосовно таких показників, як SDNN, TP, співвідношення LF/HF, рівень добової екскреції з сечею адреналіну.

Результати аналізу уніваріантної моделі логістичної регресії найбільш значущих варіантів наведені у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Прогностична значущість варіанту щодо прогнозування наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда за результатами уніваріантної моделі

Показник, одиниця вимірювання	Уніваріантна модель	
	$\chi^2$ Вальда	p-рівень
ЛП, см	2,07	0,15
ФВ, %	0,76	0,38
Е/А	0,19	0,66
Адреналін, мкг/доб	11,17	0,001
SDNN, мс	14,52	0,0001
TP, мс <sup>2</sup>	12,59	0,0004
LF/HF	4,97	0,03
Вік, років	0,07	0,79
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	1,51	0,22
Тривалість ІХС, років	0,78	0,38
Тривалість ГХ, років	0,11	0,74

Зазначені вище фактори були включені до мультиваріантної логістичної регресійної моделі прогнозування, після чого встановлено, що такі показники як TP та співвідношення LF/HF втратили свою предикторну цінність у мультиваріантній моделі, а незалежними предикторами наявності ТДР стали адреналін та SDNN.

Отримані результати мультиваріантного аналізу відображено у табл. 4.6.

Таблиця 4.6 – Незалежні предиктори моделі логістичної регресії за результатами мультиваріантного аналізу щодо прогнозування наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда

Показник	Constant	Адреналін, мкг/доб	SDNN, мс	TP, мс <sup>2</sup>	LF/HF
Коефіцієнт регресії B	6,2526	0,1289	0,1913	0,0003	0,0386
Стандартна похибка	2,4790	0,0454	0,0702	0,0005	0,1047
Вальд	6,3600	8,0730	7,4360	0,2800	0,1360
Рівень значущості коефіцієнта регресії B	0,0120	0,0045	0,0064	0,5964	0,7126
Експоненціальний коефіцієнт регресії	519,3390	1,1380	0,8260	1,0000	1,0390

Таким чином, проведений статистичний аналіз отриманих у роботі даних виявив, що найбільшу вагомість щодо прогнозування наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда мали такі показники: адреналін більше 17,6 мкг/доб, чутливість – 46,4 %, та специфічність – 92,3 % (AUC = 0,71; 95 % ДІ AUC [0,603 – 0,794]); показник SDNN менше 42 мс, чутливість 92,9 % і специфічність 51,3 % при площі під кривою (AUC = 0,76; 95 % ДІ AUC [0,662 – 0,842]). Отже, добова екскреція адреналіну понад 17,6 мкг/доб має більш високу специфічність, ніж показник SDNN, тоді як останній має більш високу чутливість щодо прогнозування наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації

міокарда. Тому оцінка рівня добової екскреції з сечею адреналіну і розрахунок показника варіабельності серцевого ритму SDNN може бути важливим для хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда з метою прогнозування наявності ТДР.

Матеріали даного розділу опубліковані у науковій праці [68].



**РОЗДІЛ 5**

**МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ  
РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУСЕРЦЯ,  
ПОСТІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ ПІСЛЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ  
МІОКАРДА**

Всім хворим на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда було призначено терапію – інгібітор АПФ еналаприл (берліприл, компанії «Berlin-Chemie») у добовій дозі 10-20 мг,  $\beta$ -адреноблокатор метопрололу тартрат (корвітол, компанії «Berlin-Chemie») у добовій дозі 25-150 мг, статин (аторвастатин) (Аторіс, компанії «KRKA») у добовій дозі 20-40 мг, антиагрегант (аспірин-кардіо, компанії «Bayer») у добовій дозі 75-100 мг, клопідогрель у добовій дозі 75 мг та антикоагулянт непрямої дії (варфарин) призначався згідно з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства (2010), враховуючи МНО, після розрахування ризику за шкалами CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc та HAS-BLED. З метою корекції депресивних розладів, які були виявлені у 56 хворих, призначався антидепресант – препарат групи СИЗЗС флувоксамін “Депривокс” (вироблений «Стада Арцнаймиттель АГ», Німеччина).

Програму дослідження повністю виконало 56 хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз в поєднанні з ТДР, з яких 30 хворих приймали флувоксамін – вони склали першу підгрупу. Другу підгрупу склали 26 пацієнтів, які не отримували антидепресант з різних причин (небажання приймати флувоксамін, виникнення побічного ефекту в вигляді диспепсичних розладів). Пацієнти підгруп дослідження на момент початку терапії мали зіставні показники системної і внутрішньосерцевої гемодинаміки, стану симпато-адреналової системи і варіабельності серцевого ритму. Оцінка результатів дослідження проводилася через 12 тижнів з початку проведення лікування. Летальних наслідків, випадків розвитку повторного інфаркту

міокарда або порушень мозкового кровообігу за період спостереження не зареєстровано.

У табл. 5.1 представлені дані психоемоційного стану хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда до та після 12 тижнів лікування.

Таблиця 5.1 – Психоемоційний стан хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда через 12 тижнів терапії, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи терапії	До лікування	Через 12 тижнів	Δ %
Шкала HADS тривога, балів	З флувоксаміном (n = 30)	9,0 (9,0;11,0)	6,0 (5,0;7,0) *	-36,4 (46,2;-22,2)
	Без флувоксаміну (n = 26)	9,0 (6,0;10,0)	8,0 (6,0;9,0)	-4,2 (-20,0;11,1)
	p-рівень	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Шкала HADS депресія, балів	З флувоксаміном (n = 30)	11,0 (10,0;13,0)	6,0 (5,0;8,0) *	-45,8 (-57,1;-33,3)
	Без флувоксаміну (n = 26)	12,0 (11,0;12,0)	11,0 (9,0;12,0)	-8,3 (-16,7;9,1)
	p-рівень	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Шкала Бека, балів	З флувоксаміном (n = 30)	14,0 (12,0;16,0)	8,0 (6,0;9,0) *	-47,0 (-56,3;-33,3)
	Без флувоксаміну (n = 26)	15,0 (13,0;16,0)	14,0 (9,0;15,0) *	-5,0 (-30,8;7,1)
	p-рівень	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Примітка.\* – достовірність відмінностей між підгрупами спостереження через 12 тижнів лікування.

Як видно з табл. 5.1, зменшення проявів тривоги після лікування, які оцінювались за шкалою HADS, було достовірним ( $p < 0,05$ ) в першій підгрупі (флувоксамін)  $\Delta \% = -36,4 (-46,2; -22,2) \%$  і мало достовірну відмінність від другої підгрупи (без флувоксаміну) ( $p < 0,05$ ). В другій підгрупі також спостерігається зменшення проявів тривоги після лікування  $\Delta \% = -4,2 (-20,0; 11,1) \%$ , але достовірної відмінності між даними до лікування та після у другій підгрупі не було ( $p > 0,05$ ). Оцінюючи прояви депресії за шкалою HADS, в першій підгрупі було виявлено достовірне зниження проявів депресивного розладу з 11,0 (10,0; 13,0) балів до 6,0 (5,0; 8,0) балів після лікування, що у відсотках мало такі значення:  $\Delta \% = -45,8 (-57,1; -33,3) \%$ . У другій підгрупі хворих, які не приймали флувоксамін, також спостерігається зменшення проявів депресивного розладу за шкалою HADS з 12,0 (11,0; 12,0) балів до 8,0 (6,0; 9,0) балів після лікування, що мало такі значення:  $\Delta \% = -8,3 (-16,7; 9,1) \%$ , але достовірної різниці між значеннями до та після лікування в другій підгрупі не виявлено ( $p > 0,05$ ). Порівнюючи показники депресії, виявлені за шкалою HADS, першої та другої підгруп, ми бачимо достовірне зменшення проявів депресивного розладу в першій підгрупі хворих, які приймали флувоксамін. Аналізуючи прояви депресії за шкалою Бека в першій підгрупі хворих, які приймали флувоксамін, виявили достовірне зниження балів з 14,0 (12,0; 16,0) балів до 8,0 (6,0; 9,0) балів після лікування ( $p < 0,05$ ). В другій підгрупі (без флувоксаміну) прояви депресивного розладу з 15,0 (13,0; 16,0) балів достовірно зменшились до 14,0 (9,0; 15,0) балів ( $p < 0,05$ ), але у відсотковому співвідношенні більш виражене зменшення проявів депресії спостерігається в першій підгрупі (флувоксамін) -  $\Delta \% = -47,0 (-56,3; -33,3) \%$ , в порівнянні з другою підгрупою, де зниження відбулося лише на 5 %,  $\Delta \% = -5,0 (-30,8; 7,1) \%$ . У першій підгрупі, в порівнянні з другою підгрупою, виявлена достовірно більша різниця проявів депресивного розладу після лікування ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, за отриманими результатами дослідження можна стверджувати, що при додаванні флувоксаміну до стандартної терапії у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда спостерігається більш виражене зниження проявів ТДР в порівнянні з хворими, які відмовились від прийому антидепресанта.

Оцінюючи вплив проведеної терапії на показники систолічної функції лівого шлуночка, виявлена достовірна розбіжність між підгрупами флувоксаміну та без нього за КДО:  $\Delta \% = -5,1$  (-6,1; -0,7) % проти  $\Delta \% = 2,9$  (-4,9; 6,2) % відповідно ( $p < 0,05$ ). Показник КСО достовірно зріс в другій підгрупі (без флувоксаміну) на відміну від першої (з флувоксаміном), де цей показник достовірно зменшився:  $\Delta \% = 5,9$  (1,8; 8,8) % проти  $-3,0$  (-5,5; -0,5) % відповідно ( $p < 0,05$ ). Після лікування показник КСО мав достовірну різницю між підгрупами ( $p < 0,05$ ). До лікування ФВ достовірних розбіжностей у хворих обох підгруп не мала ( $p > 0,05$ ). Після лікування ФВ достовірних відмінностей до та після лікування в підгрупі флувоксаміну не мала ( $p > 0,05$ ). На відміну від першої, в другій підгрупі мало місце достовірне зниження ФВ -  $\Delta \% = -5,1$  (-8,5; -3,8) %, ( $p < 0,05$ ). Між першою та другою підгрупами після лікування виявлена достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ). Ехокардіографічний показник ІММЛШ в обох підгрупах до лікування достовірних розбіжностей не мав ( $p > 0,05$ ), але після лікування цей показник в першій підгрупі достовірних відмінностей не мав, а в другій підгрупі достовірно збільшився:  $\Delta \% = -3,2$  (-4,6; -1,1) % проти  $4,1$  (0,3; 7,1) % відповідно ( $p < 0,05$ ). Між підгрупами цей показник після лікування також мав достовірну відмінність ( $p < 0,05$ ).

Вплив проведеної терапії на показники систолічної функції лівого шлуночка наведено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Динаміка показників систолічної функції лівого шлуночка під впливом терапії, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірюван -ня	Підгрупи терапії	До лікування	Через 12 тижнів	$\Delta$ %
ЛП, см	З флувоксаміном (n = 30)	4,7 (3,8; 5,2)	4,4 (4,0; 5,2)	0,7 (-4,3; 3,4)
	Без флувоксаміну (n = 26)	5,1 (4,0; 5,6)	5,0 (4,1; 5,7)	4,1 (-2,2; 5,8)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	> 0,05
КДО, мл	З флувоксаміном (n = 30)	135,0 (102,2; 162,0)	127,9 (111,3; 155,3) *	-5,1 (-6,1; -0,7)
	Без флувоксаміну (n = 26)	150,4 (122,8; 187,1)	153,1 (130,4; 178,3)	2,9 (-4,9; 6,2)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	> 0,05
КСО, мл	З флувоксаміном (n = 30)	48,0 (44,0; 62,0)	50,6 (41,3; 60,7) *	-3,0 (-5,5; -0,5)
	Без флувоксаміну (n = 26)	54,5 (47,8; 77,4)	57,5 (50,2; 81,3) *	5,9 (1,8; 8,8)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ФВ, %	З флувоксаміном (n = 30)	61,5 (56,0; 65,0)	61,3 (57,9; 66,3)	2,7 (-1,8; 4,9)
	Без флувоксаміну (n = 26)	59,9 (55,0; 63,0)	54,9 (50,7; 60,9) *	-5,1 (-8,5; -3,8)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	З флувоксаміном (n = 30)	140,2 (125,1; 211,6)	139,8 (121,5; 198,2)	-3,2 (-4,6; -1,1)
	Без флувоксаміну (n = 26)	165,2 (139,0; 202,2)	171,3 (147,3; 198,3) *	4,1 (0,3; 7,1)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Примітка.* – достовірність відмінностей між підгрупами спостереження через 12 тижнів лікування.				

Таким чином, у підгрупі хворих на ІХС в поєднанні з ТДР, які отримували комбіновану терапію із включенням антидепресанта (флувоксамін), мала місце позитивна динаміка КДО, КСО, ФВ та ІММЛШ.

Показники діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда в поєднанні з ТДР першої (з флувоксаміном) та другої (без флувоксаміну) підгруп до та після 12 тижнів лікування представлені в табл. 5.3.

Таблиця 5.3 – Динаміка показників діастолічної функції лівого шлуночка під впливом терапії, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи терапії	До лікування	Через 12 тижнів	$\Delta$ %
1	2	3	4	5
E, см/с	З флувоксаміном (n = 30)	68,1 (58,6; 75,0)	71,3 (55,6; 78,6)*	3,8 (-2,1; 4,9)
	Без флувоксаміну (n = 26)	73,6 (54,5; 92,0)	76,5 (55,9; 94,7)*	3,3 (1,5; 5,3)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	> 0,05
A, см/с	З флувоксаміном (n = 30)	97,2 (82,6; 106,8)	94,4 (85,0; 98,9) *	-3,2 (-5,6; 1,4)
	Без флувоксаміну (n = 26)	83,8 (76,0; 104,4)	86,3 (70,5; 99,7)*	-2,6 (-5,8; 1,1)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	> 0,05
E/A	З флувоксаміном (n = 30)	0,7 (0,6; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9) *	5,6 (-1,0; 9,5)
	Без флувоксаміну (n = 26)	0,8 (0,7; 1,0)	0,8 (0,7; 1,1) *	6,3 (2,8; 8,5)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
DT, мс	З флувоксаміном (n = 30)	265,0 (230,0; 290,0)	255,0 (220,0; 270,0) *	-3,6 (-6,9; 0,0)
	Без флувоксаміну (n = 26)	260,0 (140,0; 280,0)	250,0 (140,0; 270,0) *	-3,7 (-4,8; 0,0)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	> 0,05
IVRT, мс	З флувоксаміном (n = 30)	110,0 (90,0; 130,0)	105,0 (90,0; 120,0)*	0,0 (-7,7; 0,0)
	Без флувоксаміну (n = 26)	100,0 (80,0; 110,0)	95,0 (80,0; 110,0)*	0,0 (-7,7; 0,0)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Примітка. * – достовірність відмінностей між підгрупами спостереження через 12 тижнів лікування.				

До початку лікування показники діастолічної функції лівого шлуночка були зіставні між обома підгрупами ( $p > 0,05$ ). Максимальна швидкість кровотоку у систолу передсердь (A) мала достовірне зменшення в обох підгрупах після лікування: в першій –  $\Delta \% = -3,2$  (-5,6; 1,4) % проти другої підгрупи –  $\Delta \% = -2,6$  (-5,8; 1,1) % відповідно, але достовірних розбіжностей як до, так і після лікування, між групами не було ( $p > 0,05$ ). Співвідношення E/A також мало достовірне підвищення в обох підгрупах хворих після лікування: в першій  $\Delta \% = 5,6$  (-1,0; 9,5) % і в другій 6,3 (2,8; 8,5) % відповідно. Достовірних розбіжностей співвідношення після лікування між підгрупами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ), але спостерігається тенденція до більш вираженого зростання показника в групі без флувоксаміну. Показники діастолічної функції лівого шлуночка DT та IVRT мали достовірне зниження після лікування в обох підгрупах, але достовірних розбіжностей серед означених показників після лікування між підгрупами не було ( $p > 0,05$ ).

Враховуючи підвищення фармакологічного ефекту метопрололу у 5 разів при взаємодії з флувоксаміном (згідно з інструкцією щодо взаємодії препаратів), проведено оцінку інтервалу QT у хворих на ІХС із супутніми ТДР, які приймали антидепресант (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Динаміка інтервалу QT та QTc під впливом терапії, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи терапії	До лікування	Через 12 тижнів	$\Delta$ %
QT середнє	З флувоксаміном (n = 30)	401 (376; 412)	403 (385; 426)	3,42 (-3,2; 7,0)
	Без флувоксаміну (n = 26)	383 (465; 408)	385 (376; 396)	0,2 (-5,5; 7,4)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	> 0,05
QTc середнє	З флувоксаміном (n = 30)	416 (405; 437)	425 (412; 437)	0,5 (2,7; 2,7)
	Без флувоксаміну (n = 26)	416 (398; 428)	414 (404; 435)	1,2 (-1,8; 5,0)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Оцінюючи динаміку інтервалу QT середнє та QTc середнє, виявлено, що достовірної різниці між підгрупами до та після лікування немає ( $p > 0,05$ ). Таким чином, можна зробити висновок, що антидепресант групи СІЗЗС – флувоксамін, у добовій дозі 50-100 мг в поєднанні з метопрололом у добовій дозі 25-50 мг негативного впливу на провідну роботу серця не має.

Отже, за період спостереження 12 тижнів було виявлено позитивну динаміку показників діастолічної функції лівого шлуночка під впливом терапії серед хворих на ІХС у поєднанні з ТДР, незалежно від прийому флувоксаміну. Достовірних розбіжностей між підгрупами після лікування не виявлено, можливо тому, що період спостереження 12 тижнів був недостатнім для реалізації позитивних ефектів флувоксаміну щодо покращення діастолічних показників міокарда.

Динаміка вмісту катехоламінів у сечі під впливом терапії представлена у табл. 5.5.



Таблиця 5.5 – Динаміка вмісту катехоламінів у сечі під впливом терапії, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірюван- ня	Підгрупи терапії	До лікування	Через 12 тижнів	$\Delta$ %
Адреналін, мкг/доб	З флувоксаміном (n = 30)	22,6 (15,8; 27,4)	14,3 (10,7;18,4) *	-32,8 (-43,8; 18,6)
	Без флувоксаміну (n = 26)	13,2 (11,5; 16,9)	19,6 (12,4;24,3) *	26,3 (19,8; 53,4)
	p-рівень	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Норадрена- лін, мкг/доб	З флувоксаміном (n = 30)	36,6 (28,4; 49,4)	33,5 (29,3;37,2) *	-13,3 (-41,5; 7,5)
	Без флувоксаміну (n = 26)	33,0 (27,7; 38,9)	25,2 (21,2;31,2) *	-21,8 (-36,9; 8,4)
	p-рівень	> 0,05	< 0,05	> 0,05
ДОФА, мкг/доб	З флувоксаміном (n = 30)	34,4 (30,1; 46,1)	35,7 (32,7; 39,4)	-5,0 (-14,1; 13,6)
	Без флувоксаміну (n = 26)	40,3 (33,8; 48,7)	34,2 (28,6; 38,5) *	-20,7 (-28,1; -11,5)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	0,006
Дофамін, мкг/доб	З флувоксаміном (n = 30)	356,0 (269,0; 387,0)	338,5 (321,0; 355,0)	-5,3 (-11,3; 14,4)
	Без флувоксаміну (n = 26)	336,5 (278,0; 374,0)	289,5 (247,0; 311,0) *	-13,5 (-19,5; -7,5)
	p-рівень	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Примітка. * – достовірність відмінностей між підгрупами спостереження через 12 тижнів лікування.				

Аналіз отриманих даних показав, що протягом 12 тижнів спостереження в обох групах пацієнтів було досягнуто статистично значущих змін добової екскреції катехоламінів із сечею. Показники рівнів добової екскреції катехоламінів суттєво не відрізнялися в обох групах на початку лікування ( $p > 0,05$ ). Як свідчать отримані дані, за період спостереження дві стратегії лікування виявляли досить значний вплив на реверсію добової екскреції катехоламінів.

Добова екскреція адреналіну після лікування в обох підгрупах мала достовірні зміни. В першій підгрупі (з флувоксаміном) спостерігалось достовірне зниження показників адреналіну, що у відсотках має значення  $\Delta \% = -32,8 (-43,8; 18,6) \%$ . У другій підгрупі (без флувоксаміну), навпаки, має місце достовірне зростання добової екскреції адреналіну в сечі, що у відсотках представлено як  $\Delta \% = 26,3 (19,8; 53,4) \%$ . Між підгрупами хворих після лікування також виявлена достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ). Норадреналін в обох підгрупах після лікування мав достовірне зниження в першій підгрупі –  $\Delta \% = -13,3 (-41,5; 7,5) \%$ , і в другій підгрупі –  $\Delta \% = -21,8 (-36,9; 8,4) \%$ . Але тенденція до більш вираженого зниження норадреналіну проявляється в другій підгрупі, хоча достовірних розбіжностей показника після лікування в обох підгрупах не виявлено ( $p > 0,05$ ). Слід зазначити, що показник ДОФА після лікування зменшився в обох підгрупах, але в першій підгрупі достовірних розбіжностей між показником ДОФА до та після лікування не було ( $p > 0,05$ ), на відміну від другої підгрупи (без флувоксаміну), де після лікування цей показник мав достовірне зниження –  $\Delta \% = -20,7 (-28,1; -11,5) \%$ . Після лікування рівень показника ДОФА мав достовірну різницю між підгрупами. Показник добової екскреції дофаміну після лікування знизився в обох підгрупах, достовірних розбіжностей в першій підгрупі до та після лікування не було:  $\Delta \% = -5,3 (-11,3; 14,4) \%$  ( $p > 0,05$ ), на відміну від динаміки в другій підгрупі, де дофамін після лікування мав достовірне зниження –  $\Delta \% = -13,5 (-19,5; -7,5) \%$  ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, за 12 тижнів лікування виявлено позитивний вплив комбінованої терапії в поєднанні з антидепресантом на динаміку рівня катехоламінів у сечі серед хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда в поєднанні з ТДР.

Показники варіабельності серцевого ритму (за 5 – хвилинними трендами ЕКГ) у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда у поєднанні з ТДР до початку лікування та після 12 тижнів спостереження представлені в табл. 5.6.

Таблиця 5.6 – Динаміка показників варіабельності серцевого ритму під впливом терапії, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірюван- ня	Підгрупи терапії	До лікування	Через 12 тижнів	$\Delta$ %
1	2	3	4	5
SDNN, мс	З флувоксаміном (n = 30)	39,0 (34,0; 42,0)	41,5 (37,0; 45,0) *	7,6 (5,0; 12,5)
	Без флувоксаміну (n = 26)	46,0 (36,0; 43,0)	37,5 (35,0; 41,0) *	-5,2 (-7,5; -2,4)
	p-рівень	> 0,05	< 0,05	< 0,05
RMSSD, мс	З флувоксаміном (n = 30)	18,0 (13,0; 25,0)	22,5 (19,0; 28,0)	19,4 (-24,0; 72,7)
	Без флувоксаміну (n = 26)	15,0 (11,0; 20,0)	16,0 (13,0; 21,0)	19,6 (-15,4; 46,7)
	p-рівень	> 0,05	< 0,05	> 0,05

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4	5
TP, мс <sup>2</sup>	З флувоксаміном (n = 30)	1425,0 (992,0; 1696,0)	1618,5 (1365,0; 2006,0) *	20,8 (8,4; 31,4)
	Без флувоксаміну (n = 26)	1593,5 (1268,0; 1762,0)	1392,0 (1221,0; 1680,0) *	-7,2 (-12,9; -2,5)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	< 0,05
VLF, мс <sup>2</sup>	З флувоксаміном (n = 30)	751,0 (476,0; 1078,0)	942,0 (857,0; 1236,0) *	25,3 (-5,0; 113,0)
	Без флувоксаміну (n = 26)	983,5 (849,0; 1177,0)	648,0 (581,0; 1156,0)*	-23,8 (-43,0; 5,7)
	p-рівень	> 0,05	< 0,05	< 0,05
LF, мс <sup>2</sup>	З флувоксаміном (n = 30)	310,5 (237,0; 480,0)	313,0 (174,0; 486,0)	-11,1 (-47,2; 30,0)
	Без флувоксаміну (n = 26)	223,5 (123,0; 496,0)	384,0 (221,0; 542,0) *	59,7 (-18,0; 114,8)
	p-рівень	> 0,05	> 0,05	> 0,05
HF, мс <sup>2</sup>	З флувоксаміном (n = 30)	65,5 (40,0; 172,0)	128,5 (71,0; 240,0)	85,0 (-33,1; 271,4)
	Без флувоксаміну (n = 26)	90,0 (33,0; 155,0)	71,5 (40,0; 118,0)	-1,3 (-54,5; 80,9)
	p-рівень	> 0,05	< 0,05	> 0,05
LF/HF	З флувоксаміном (n = 30)	3,8 (2,5; 5,9)	1,9 (1,5; 2,2) *	-48,8 (-63,5; -26,2)
	Без флувоксаміну (n = 26)	3,1 (2,2; 5,3)	4,6 (3,6; 5,8)	44,4 (-9,9; 74,0)
	p-рівень	> 0,05	< 0,05	< 0,05
IC	З флувоксаміном (n = 30)	16,2 (7,4; 31,9)	8,4 (6,3; 13,8) *	-35,2 (-63,4; 12,7)
	Без флувоксаміну (n = 26)	15,9 (12,0; 39,2)	17,6 (8,7; 25,5)	-24,8 (-53,6; 59,4)
	p-рівень	> 0,05	< 0,05	> 0,05
Примітка.* достовірність відмінностей між підгрупами спостереження через 12 тижнів лікування.				

Як видно з табл. 5.6, до початку лікування показники варіабельності серцевого ритму були зіставні між обома підгрупами хворих. Слід зазначити суттєві зміни, як в першій, так і в другій підгрупах хворих, майже за усіма показниками ВСР, крім RMSSD та HF. Виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання показника SDNN, який характеризує загальну ВСР, в підгрупі з флувоксаміном на відміну від підгрупи без флувоксаміну. У першій підгрупі показник достовірно зріс з 39,0 (34,0; 42,0) мс до 41,5 (37,0; 45,0) мс,  $\Delta \% = +7,6$  (5,0; 12,5) %, а в другій групі (без флувоксаміну) цей показник, навпаки, достовірно зменшився з 46,0 (36,0; 43,0) мс до 37,5 (35,0; 41,0) мс,  $\Delta \% = -5,2$  (-7,5; -2,4) %. Після лікування в першій підгрупі SDNN став достовірно вищим в порівнянні з другою підгрупою ( $p < 0,05$ ). Показник RMSSD суттєвих змін у хворих обох підгруп не мав і склав в першій групі  $\Delta \% = 19,4$  (-24,0; 72,7) % і в другій  $\Delta \% = 19,6$  (-15,4; 46,7) % ( $p > 0,05$ ).

Показник VLF в підгрупі флувоксаміну достовірно збільшився:  $\Delta \% = 25,3$  (-5,0; 113,0) % ( $p < 0,05$ ), а в підгрупі без флувоксаміну цей показник, навпаки, мав достовірне зниження:  $\Delta \% = -23,8$  (-43,0; 5,7) % ( $p < 0,05$ ). Після лікування VLF мав достовірну розбіжність між першою та другою підгрупами ( $p < 0,05$ ). Достовірно збільшився показник середнього значення спектрального компоненту LF у підгрупі, що отримувала комбіновану терапію без флувоксаміну, і мав відсоток збільшення  $\Delta \% = 59,7$  (-18,0; 114,8) %, в підгрупі хворих, які приймали флувоксамін, спостерігалася тенденція до зниження компоненту LF, але достовірної різниці в підгрупі флувоксаміну не виявлено ( $p > 0,05$ ). Між підгрупами хворих після лікування достовірних відмінностей показника симпатичної нервової системи LF не виявлено ( $p > 0,05$ ). Оцінюючи компонент парасимпатичної складової HF, достовірних змін в обох підгрупах хворих не виявили ( $p > 0,05$ ). Але в першій підгрупі спостерігається тенденція до зростання цього показника, на відміну від групи без флувоксаміну, де навпаки спостерігається недостовірне зниження компоненту HF ( $p > 0,05$ ).

Співвідношення LF/HF в першій підгрупі мало достовірне зниження після лікування комбінованою терапією в поєднанні з антидепресантом –  $\Delta \% = -48,8 (-63,5; -26,2) \% (p < 0,05)$ . В підгрупі без флувоксаміну співвідношення LF / HF, навпаки, мало тенденцію до зростання –  $\Delta \% = 44,4 [-9,9; 74,0] \%$ , але достовірних розбіжностей між показниками до та після лікування в другій підгрупі не було ( $p > 0,05$ ). Порівнюючи показник LF/HF в першій та другій підгрупах, виявили достовірне зростання співвідношення в групі без флувоксаміну після проведеної терапії ( $p < 0,05$ ).

Виявлено зниження показника ІС в обох підгрупах після лікування, але в підгрупі з флувоксаміном ІС мав достовірне зниження після терапії –  $\Delta \% = -35,2 (-63,4; 12,7) \% (p < 0,05)$ , а в підгрупі без флувоксаміну зміни ІС після терапії були недостовірними:  $\Delta \% = -24,8 (-53,6; 59,4) \% (p > 0,05)$ . Достовірної розбіжності між підгрупами за даним показником після проведеної терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, під впливом проведеної терапії з антидепресантом флувоксаміном у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда із супутнім ТДР виявлені позитивні зміни з боку ВСР: достовірне підвищення SDNN, TP, VLF та достовірне зниження співвідношення LF/HF.

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях: [65, 71, 74, 75].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з провідних причин смертності пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [59, 89]. Дані, що з'явилися в останні десятиріччя, свідчать, що наявність супутніх розладів афективного спектру (депресії і тривоги) мають негативний вплив на перебіг і прогноз при ІХС [213, 148, 173]. Це спонукає дослідників до активного наукового пошуку причин, що обумовлюють цей взаємозв'язок [126, 194, 237], а також можливостей корекції афективних розладів сучасними психофармакологічними засобами [45, 54, 56, 150]. Вивчення згаданих аспектів вважається важливим для оптимізації лікування і реабілітації хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз, особливо після оперативних втручань на серці (аорто-коронарне шунтування, стентування коронарних артерій), і для поліпшення їх прогнозу.

Вперше опубліковані дані про взаємозв'язок ССЗ та депресивних розладів з'явилися у 1937р. В. Malzberg встановив, що у хворих з депресивними розладами рівень летальності у 6 разів вищий [188]. Одна з перших сучасних робіт, присвячених вивченню взаємозв'язку депресії з перебігом ІХС, була опублікована R.M. Carney і співавт. у 1987 р. [186]. Автори встановили, що наявність супутньої депресії, виявленої у 26% пацієнтів, була незалежним предиктором кардіологічних подій протягом року після коронарографічного дослідження. Вплив депресії на перебіг захворювання був щонайменше еквівалентним таким факторам ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, як дисфункція лівого шлуночка або інфаркт міокарда в анамнезі.

У зв'язку з вищезазначеним вважається актуальним удосконалення діагностики та підвищення ефективності медикаментозної терапії у хворих на ІХС з постінфарктним кардіосклерозом та супутніми ТДР після реваскуляризації міокарда.

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики, оптимізація лікування, прогнозування перебігу ІХС у хворих із постінфарктним кардіосклерозом та супутніми ТДР після реваскуляризації міокарда на підставі дослідження клінічних особливостей, структурно-функціональних показників лівого шлуночка, симпато-адреналової системи, варіабельності серцевого ритму та їх медикаментозної корекції в періопераційному періоді сучасним антидепресантом групи селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніна – флувоксаміном.

Обстежено 95 хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, з них 56 – у поєднанні з ТДР і 39 – без ТДР, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіохірургічному відділенні комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради та в кардіологічному відділенні комунальної установи «Обласний центр серцево-судинних захворювань», третю групу склали 31 практично здорова особа.

Усім хворим за дизайном дослідження було виконано ЕКГ, Ехо-КС, добове моніторування ЕКГ за холтером, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та ліпідограма, зібрано зразки сечі для визначення рівня адреналіну, норадреналіну, ДОФА та дофаміну. Усім хворим було проведено анкетування на наявність ТДР за допомогою шкали Бека та шкали HADS. Результати дослідження оброблені з використанням статистичного пакету «STATISTICA for Windows 6.0» згідно з сучасними вимогами.

Усі пацієнти отримували традиційну базисну терапію згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006, рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012, 2016) та Асоціації кардіологів України (2012, 2016) з використанням інгібіторів АПФ, бета-адреноблокаторів, антикоагулянтів, антиагрегантів, гіполіпідемічних засобів. ТДР були виявлені у 56 обстежених хворих, які поділені на дві підгрупи залежно від отриманого лікування. До першої підгрупи увійшли 30 хворих, які на тлі



базисної терапії отримували антидепресант – препарат групи СІЗЗС флувоксамін («Депривокс») в дозі 50-100 мг/доб (згідно за наказом МОЗ України від 25.12. 2014 р. №1003). Другу підгрупу склали 26 хворих, які не приймали антидепресант через різні обставини. В підгрупі флувоксаміну, враховуючи його здатність збільшувати концентрацію варфарину в крові на 98 % (згідно з інструкцією про взаємодію препаратів), варфарин застосовували в дозі 1,25-2,5 мг/доб., а метопролол, з урахуванням підвищення його концентрації під впливом флувоксаміну в 5 разів, – в дозі 25-50 мг/доб. Усі інші препарати в обох групах мали однаковий режим дозування. Контроль лікування проводився через 12 тижнів спостереження.

Звертаючи увагу на особливості психоемоційного стану в обстежених осіб, виявили, що прояви ТДР достовірно вищі у хворих на ІХС в порівнянні з групою здорових осіб, але між групою стентування і АКШ достовірних відмінностей не виявлено ( $p > 0,05$ ). Таким чином, можна стверджувати, що вид оперативного втручання не впливає на розвиток ТДР.

Як свідчать результати нашого дослідження, в групі хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда мали місце достовірні зміни усіх показників систолічної функції ЛШ в порівнянні з групою здорових осіб. Порівнюючи групи хворих в залежності від типу реваскуляризації, встановили, що лінійний розмір ЛП був достовірно більше на 19 % у групі хворих на ІХС після АКШ, ніж у групі хворих на ІХС після стентування і склав відповідно 5,2 (5,0; 5,7) см проти 3,96 (3,59; 5,08) см, ( $p < 0,05$ ). У групі стентованих достовірно вищим, в порівнянні з групою АКШ, був показник ВТСЛШ ( $p < 0,05$ ). Порівнюючи показники систолічної функції лівого шлуночка в залежності від наявності ТДР до лікування у хворих після реваскуляризації міокарда достовірних відмінностей не виявили ( $p > 0,05$ ). Оцінюючи тип ремоделювання у групі хворих на ІХС після стентування, виявлено, що пацієнтів з нормальною геометрією ЛШ було всього 2 особи (3,08 %), а серед хворих на ІХС після АКШ – 1 (3,33 %) особа.

Більше всіх виявилось хворих з концентричною гіпертрофією ЛШ у групі ІХС після стентування – 40 (61,54 %) пацієнтів, а серед хворих на ІХС після АКШ – 11 (36,67%) осіб. Ексцентрична гіпертрофія ЛШ була виявлена у 18 (27,69%) пацієнтів групи хворих на ІХС після стентування та у 18 (60,00 %) хворих на ІХС після АКШ. Концентричне ремоделювання ЛШ було виявлено лише у 5 (7,69 %) осіб у групі хворих на ІХС після стентування.

Дослідивши показники діастолічної функції лівого шлуночка в обстежених пацієнтів, встановлено, що показник часу ізоволемічного розслаблення міокарда (IVRT) був достовірно вищий на 19 % у групі хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після АКШ – 130,0 (110,0; 140,0) мс, ніж у групі хворих після стентування – 100,0 (80,0; 110,0) мс ( $p < 0,05$ ). А співвідношення E/A було достовірно вищим у групі стентованих у порівнянні з групою АКШ ( $p < 0,05$ ). Отримані дані ехокардіографічного обстеження дозволили поділити хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації за типом мітрального кровотоку. Тип уповільненої релаксації мала більшість пацієнтів з групи хворих на ІХС після стентування, що склало 47 (72,31 %) хворих, псевдонормальний тип – 18 (27,69 %), рестриктивного типу мітрального кровотоку серед обстежених пацієнтів не було.

У групі хворих на ІХС після АКШ структура мітрального кровотоку була такою: з нормальним типом мітрального кровотоку хворих не було, уповільненої релаксації – 28 (93,33%), з псевдонормальним типом – 1 хворий (3,33%) і з рестриктивним типом мітрального кровотоку також 1 хворий (3,33%). Таким чином, у хворих на ІХС після АКШ превалював тип мітрального кровотоку з уповільненою релаксацією. Оцінюючи діастолічну функцію ЛШ в залежності від наявності ТДР, всі хворі були поділені на дві групи. Достовірно нижчим на 13 % був показник E – 71,0 (56,25; 82,75) см/с в групі хворих з ТДР, в порівнянні з групою хворих без ТДР – 81,2 (61,0; 95,4) см/с ( $p < 0,05$ ). Показники A, E/A, IVRT і DT

достовірної розбіжності серед хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда до лікування не мали, незалежно від наявності ТДР ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, встановили, що достовірну відмінність між показниками діастолічної функції ЛШ мав тільки показник E ( $p < 0,05$ ), а серед інших показників, таких як A, E/A, IVRT і DT у хворих на ІХС незалежно від наявності ТДР достовірних відмінностей не було ( $p > 0,05$ ).

В подібних дослідженнях J. C. Stewart та співавт. (2014р.) припустили, що функція лівого шлуночка значно погіршується під час психологічного стресу й описали стрес-індуковану серцеву недостатність [242]. Дослідження A. A. Alsaddique (2012 р.) встановили, що ремоделювання лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда відбувається в ранньому періоді інфаркту міокарда протягом тижня або місяця, тому зміни в структурі діастолічного наповнення мають прогностичне значення після інфаркту міокарда [143].

Отримані нами дані збігаються з результатами інших досліджень, в яких вивчено внутрішньосерцеву гемодинаміку після реваскуляризації міокарда у хворих на ІХС. У ранніх роботах N. Frasure-Smith і співавт. (1999р.) [159, 167] серед пацієнтів з фракцією викиду (ФВ) ЛШ  $< 35\%$  з наявністю депресії було 20,3%, а з ФВ ЛШ  $> 35\%$  – 14,1% ( $p = 0,21$ ). Ці дані підтверджено сучасними дослідженнями: J. H. Lichtman R.M. і співавт. 2014р. встановили, що депресійні розлади мають негативний вплив на кардіогемодинаміку і є потенційними предикторами смертності у хворих після інфаркту міокарда [127, 256]. У роботі R. M. Carney і співавт. (2001 р.) [138] серед 307 пацієнтів з депресією після ГІМ ФВ ЛШ була в середньому 45,8%, а серед 366 пацієнтів без депресії – 46,8% ( $p = 0,39$ ). R.C.Ziegelstein і співавт. 2005 р. [202, 256] встановили, що під час госпіталізації з приводу ГІМ ФВ ЛШ  $< 35\%$  частіше, хоча і недостовірно, зустрічається у пацієнтів із сумою балів шкали Бека більше 10 (36,7 і 23,3%;  $p = 0,12$ ). З іншого боку, за даними Л.І. Сиромятникова і співавт. 2000р. та А. Васюк і співавт. (2010р.) [42, 94], у пацієнтів з ГІМ і депресією відзначена тенденція до більш низької

насосної і скорочувальної функції ЛШ. У міжнародному рандомізованому клінічному дослідженні MIND-IT (Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial) (2005р.) [223], в якому проаналізовано 1989 пацієнтів з ГІМ, показано, що безпосередньо після ГІМ поширеність депресії серед пацієнтів з тяжкою дисфункцією ЛШ (ФВ < 30%) у 4,46 раза вище (95 % ДІ [2,91 - 6,83]), ніж серед хворих зі збереженою функцією ЛШ (ФВ > 60%). Крім того, через 3 місяці після ГІМ ФВ ЛШ зворотно корелювала з проявами депресивної симптоматики, за опитувальником Бека. Можливий взаємозв'язок між афективними розладами і структурно-функціональними порушеннями лівого шлуночка (ЛШ) після ГІМ залишається актуальною проблемою сучасної кардіології.

Відомо, що у пацієнтів з ТДР відзначаються гіперактивація симпато-адреналової системи (САС), підвищення рівня циркулюючого в плазмі адреналіну і норадреналіну (М. Ciccarelli 2013р., Carney N.M. 2005р.), що призводить до відносної тахікардії, підвищення споживання міокардом кисню, змін в системі гемостазу і поряд з гіперкортизолемією призводить до артеріальної гіпертонії [93, 198, 112]. Крім того, показано, що надмірна симпатична активація може призводити до важкої зворотної систолічної дисфункції лівого шлуночка, навіть у пацієнтів без ІХС [197].

У нашому дослідженні доведено, що ТДР сприяють гіперактивності симпато-адреналової системи. В обстежених хворих рівень добової екскреції норадреналіну мав достовірні відмінності: в групі ІХС після АКШ він склав 42,05 (34,7; 47,2) мкг/доб і був вищим на 14 % в порівнянні із хворими основної групи хворих на ІХС після стентування – 31,8 (25,2; 37,6) мкг/доб ( $p < 0,05$ ). Рівень добової екскреції адреналіну, ДОФА і дофаміну у хворих на ІХС достовірних відмінностей в залежності від виду реваскуляризації не мав ( $p > 0,05$ ). Оцінюючи показники симпато-адреналової системи у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда з супутнім ТДР, виявили підвищену добову екскрецію адреналіну і дофаміну в

сечі в порівнянні з групою хворих без ТДР. Адреналін достовірно вищий на 32 % у групі хворих з ТДР – 16,7 (12,8; 25,55) мкг/доб проти 12,9 (8,1; 16,2) мкг/доб у групі хворих без ТДР ( $p < 0,05$ ). Добова екскреція дофаміну у групі хворих з ТДР склала 348,0 (275,5; 378,0) мкг/доб та була достовірно вищою на 10 % за рівень даного показника у групі хворих на ІХС без ТДР – 301,0 (260,0; 349,0) мкг/доб ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, виявлено, що рівень добової екскреції адреналіну і дофаміну був достовірно вище у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації в поєднанні з ТДР у порівнянні з групою хворих без ТДР, що може мати прогностичне значення щодо виникнення повторного інфаркту міокарда, серцевої недостатності, а також летальних випадків [112, 198]. Аналізуючи результати досліджень, в яких вивчався негативний вплив ТДР на симпато-адреналову систему, науковці виявились одностайними в думці про те, що цей патологічний процес має негативний вплив на судини та міокард [93, 198, 112]. Хворі з такими особливостями реагування схильні до прогресуючого атеросклерозу [149, 98, 104, 239, 174, 182]. Ці дані отримали підтвердження в ряді досліджень [214, 142]. В дослідженнях А. W. Austin і співавт. (2011р.) доведено, що стрес призводить до гемоконцентрації [92, 95, 103]. Підвищення симпато-адреналової системи є патофізіологічним субстратом для виникнення аритмій. Надлишкова стимуляція залозами кортизолу має виражену аритмогенну дію і призводить до порушення серотонінергічного регулювання [180, 207, 227]. Таким чином, прямий патофізіологічний вплив стресу на ССЗ призводить до небезпечних для життя клінічних проявів ІХС. Активація симпато-адреналової системи призводить до гіперкортизолемії, гіперкоагуляції, дисліпідемії, аритмій і порушень функції ендотелію [7, 180].

Одним з найбільш важливих механізмів впливу депресії на прогноз пацієнтів, які перенесли ІМ та подальшу реваскуляризацію міокарда, є

активація симпато-адреналової системи (САС), яка впливає на регуляцію ритму серця і проявляється низькою варіабельністю серцевого ритму (ВСР), яка знаходиться в прямій залежності від ступеня вираженості депресії [112]. Крім того, у пацієнтів з депресією знижується високочастотний компонент мінливості серцевих скорочень за рахунок зниження тону парасимпатичної нервової системи [109, 110]. Зменшення активності парасимпатичної вегетативної нервової системи знижує поріг аритмій та виникнення фібриляції шлуночків, що призводить до збільшення ризику раптової серцевої смерті (РСС) [187]. Нейровегетативні впливи на серце можуть відігравати істотну роль у виникненні стрес-індукованої ішемії, ІМ [37, 32, 21].

Одним з методів, які дозволяють визначити стан регуляторних систем і тону вегетативної нервової системи, є неінвазивний метод аналізу варіабельності серцевого ритму. Оцінюючи показники ВСР за допомогою добового моніторування ЕКГ, ми з'ясували, що вони не мали достовірної розбіжності між групами хворих на ІХС після стентування та після АКШ ( $p > 0,05$ ). Оцінюючи показники варіабельності серцевого ритму хворих в залежності від наявності ТДР, виявили достовірне підвищення на 13 % показника SDNN у групі хворих на ІХС без ТДР – 43,0 (39,0; 46,0) мс в порівнянні з хворими на ІХС з наявністю ТДР – 38,0 (34,0; 40,5) мс ( $p < 0,05$ ). Показник RMSSD, який відображає роботу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, був також достовірно підвищеним на 24 % у групі хворих на ІХС без ТДР – 22,0 (15,0; 30,0) мс, в порівнянні з групою ІХС з наявністю ТДР – 15,0 (12,0; 22,0) мс ( $p < 0,05$ ). У хворих на ІХС з ТДР була виявлена активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи у вигляді збільшення індекса LF/HF на 30 % – 4,19 (2,68; 5,82) проти 2,39 (1,98; 3,56) у групі хворих на ІХС без ТДР. Цей показник мав достовірну відмінність між групами хворих ( $p < 0,05$ ). Такі показники, як LF та IC, були достовірно вищими у групі хворих з наявністю ТДР на 28 % і на 37 %

відповідно в порівнянні з хворими без ТДР ( $p < 0,05$ ). А показники ТР та НР були достовірно нижчими на 37 % і на 22 % відповідно у хворих з наявністю ТДР на відміну від хворих без ТДР ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, виявлено активацію симпатичного відділу вегетативної нервової системи, зниження парасимпатичного відділу і загальної варіабельності серцевого ритму під впливом ТДР. Підвищений ризик виникнення повторних інфарктів у обстежених хворих, які страждають на ІХС в поєднанні з ТДР, може бути наслідком активації симпато-адреналової системи, а виявлений дисбаланс вегетативної нервової системи – детермінуючим чинником у розвитку несприятливих серцевих подій [98, 111, 218, 11]. Результати нашого дослідження збігаються з багатьма сучасними дослідженнями, які показують провідну роль симпато-адреналової системи в регуляції роботи серця [13, 67, 187, 109], а отримані нами дані дають підставу припускати, що її активація у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда може бути механізмом розвитку несприятливих серцевих подій.

Отже, наявність ТДР у хворих на ІХС після оперативного втручання реваскуляризації є несприятливим фактором стосовно стану гемодинаміки, проявів з боку симпато-адреналової системи та має негативний вплив на варіабельність серцевого ритму. Оцінка і медикаментозна корекція психоемоційного стану у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда з супутнім ТДР є вкрай важливим заходом, тому що ТДР сприяють погіршенню стану хворих на ІХС, а також мають вплив на виникнення несприятливих серцевих подій.

Для визначення предикторів наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації у післяопераційний період ми користувались високоточними статистичними методами – ROC-аналізом та логістичною регресією. З метою визначення предикторної цінності структурно-функціональних показників, активації симпато-

адреналової системи та балансу вегетативної нервової системи щодо наявності ТДР у хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда було проаналізовано два масиви даних. Перший масив склали 56 хворих, у яких було визначено за шкалами HADS і Бека наявність ТДР, та 39 пацієнтів без ТДР. Виявлені особливості стали основою для оцінки прогностичної цінності маркерів розвитку ТДР. За результатами дослідження (М.А. Сумушия, 2003р), серед пацієнтів зі сприятливим кардіологічним статусом після АКШ виявляється (за критеріями МКБ-10) відносно висока частота психічних розладів. Діагноз психічної патології встановлено у 63,6 % хворих, з них дистимічні розлади - 22,7 %, соматизовані розлади - 27,2 % і розлади адаптації - 13,6% [57].

Найбільшу предикторну цінність серед аналізованих нами показників систолічної функції лівого шлуночка щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда проявив кінцевий діастолічний об'єм, площа під кривою склала  $AUC = 0,58$ ; 95 % ДІ  $AUC [0,472 - 0,679]$ . При оптимальній точці розподілу  $< 134$  мл чутливість склала 51,8 %, специфічність 64,1 %. Такий показник систолічної функції лівого шлуночка як ФВ мав найвищу чутливість серед аналізованих показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, але найнижчу специфічність – 23,1%.

Таким чином, серед проаналізованих нами показників систолічної функції лівого шлуночка були виявлені низькі якості моделей прогнозування, площі під кривою ( $AUC 0,52 - 0,58$ ), що свідчить про низьку предикторну цінність стосовно наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда. При цьому показники діастолічної функції лівого шлуночка мають прогностичну цінність щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда. Найбільш якісна модель прогнозування ( $AUC = 0,63$ ; 95 % ДІ  $AUC [0,526 - 0,728]$ ) була у показника діастолічної



функції Е. Проведений J-тест визначив збалансоване співвідношення чутливості та специфічності при оптимальному порозі розподілу  $< 76,2$  см/с.

Оцінюючи предикторну цінність рівнів катехоламінів у сечі щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, ми встановили, що добова екскреція адреналіну достовірно має (AUC  $> 0,5$ ; 95 % ДІ AUC [0,603 – 0,794]) прогностичну цінність стосовно наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда: при оптимальній точці розподілу  $> 17,6$  мкг/доб чутливість склала 46,4 %, специфічність 92,3 %. За отриманими результатами, норадреналін достовірно (AUC  $> 0,5$ ; 95 % ДІ AUC [0,495 – 0,700]), при оптимальній точці розподілу  $> 26,9$  мкг/доб має найбільшу чутливість - 76,8 %, серед досліджених катехоламінів у сечі щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, але найнижчу специфічність - 41,0 %.

Найгірша модель прогнозування була отримана для ДОФА, площа під кривою склала AUC = 0,52, 95 % ДІ AUC [0,413 - 0,621]. При оптимальному порозі розподілу  $< 34,4$  мкг/доб чутливість склала 42,9 %, специфічність 74,4 % щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда. Дофамін при оптимальній точці розподілу  $< 369$  мкг/доб мав найнижчу чутливість - 37,5 %, та досить високу специфічність - 92,3 %, серед досліджуваних катехоламінів щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда при AUC = 0,67; 95 % ДІ AUC [0,561 – 0,759]. Таким чином, щодо наявності ТДР у хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда за чутливістю найбільший прогностичний потенціал мав норадреналін, а за специфічністю – адреналін. Добова екскреція адреналіну вище за 17,6 мкг/доб має більш високу специфічність (Sp = 92,3 %) в порівнянні з рівнем норадреналіну  $> 26,9$  мкг/доб (Sp = 41,0 %).

За результатами ROC-аналізу, показник варіабельності серцевого ритму SDNN мав достовірну прогностичну значущість щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда. Оптимальна точка розподілу для показника SDNN склала  $< 42$  мс, при високій площі під кривою  $AUC = 0,76$ ; 95 % ДІ  $AUC [0,662 - 0,842]$  чутливість була 92,9 %, специфічність 51,3 %. Показник RMSSD мав достовірну предикторну цінність ( $AUC > 0,5$ ); при cutoff  $< 17$  мс чутливість склала 64,3 %, специфічність 71,8 %. Найвищу чутливість ( $Se = 94,6$  %) серед показників варіабельності серцевого ритму мав показник TP, при оптимальному порозі розподілу  $< 1762$  мс<sup>2</sup> площа під кривою склала  $AUC = 0,75$ ; 95 % ДІ  $AUC [0,654 - 0,836]$ . Найнижчу специфічність ( $Sp = 41,0\%$ ) щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда достовірно ( $AUC > 0,5$ ) мав показник VLF при cutoff  $\leq 1153$  мс<sup>2</sup>.

При оптимальній точці розподілу  $< 304$  мс<sup>2</sup> показник LF достовірно ( $AUC > 0,5$ ) мав чутливість 58,9 % та специфічність 69,2 % щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда. Для показника HF при cutoff  $< 105$  мс<sup>2</sup> чутливість склала 69,6 %, специфічність 71,8 %, при площі під кривою  $AUC = 0,70$ ; 95 % ДІ  $AUC [0,600 - 0,792]$ .

За отриманими результатами, співвідношення LF/HF достовірно ( $AUC > 0,5$ ), при оптимальній точці розподілу  $> 3,3$ , має чутливість 64,3 % і специфічність 71,9 % щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда. Дослідивши прогностичну значущість варіантів щодо наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда за результатами уніваріантної моделі, виявили, що достовірну прогностичну цінність мають такі показники, як SDNN, TP, співвідношення LF/HF, добова екскреція з сечею адреналіну. Зазначені вище фактори були включені до мультиваріантної логістичної

регресійної моделі прогнозування. Такі показники як TP та співвідношення LF/HF втратили свою предикторну цінність у мультиваріантній моделі. Незалежними предикторами наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда були адреналін та SDNN. Таким чином, проведений статистичний аналіз отриманих у роботі даних виявив, що найбільшу вагомість мали такі незалежні предиктори наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда: адреналін  $> 17,6$  мкг/доб мав чутливість 46,4 % і специфічність 92,3 % (AUC = 0,71; 95 % ДІ AUC [0,603 - 0,794]), показник SDNN  $< 42$  мс мав чутливість 92,9 % і специфічність 51,3 %, при площі під кривою (AUC = 0,76; 95 % ДІ AUC [0,662 - 0,842]). Отже, добова екскреція адреналіну вище за 17,6 мкг/доб має більш високу специфічність, ніж показник SDNN, тоді як останній має більш високу чутливість щодо прогнозування наявності ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда. Тому оцінка добової екскреції з сечею адреналіну та розрахунок показника варіабельності серцевого ритму SDNN можуть бути важливими для пацієнтів з метою прогнозування ризику наявності ТДР.

Предикторами розвитку ТДР вважають соматичні захворювання, похилий вік, жіноча стать, низький рівень освіти, зниження фізичної активності, низький рівень доходу – чинники, які провокують виникнення ТДР [17, 45, 80]. Асоціацію структурно-функціональних показників, дисбалансу симпато-адоеналової системи і ВСР підтверджують дані досліджень: N.Frasure-Smith і співавт. 2000р; J. H. Lichtman і співавт. 2014р., які встановили, що у хворих на ІХС зниження ФВ ЛШ  $< 35\%$  асоціюється з проявами ТДР; О. Ю.Бастріков і співавт. 2016р. виявили кореляційний зв'язок між підвищеним рівнем адреналіну і зниженим рівнем норадреналіну та розвитком гіпертрофії міокарда ЛШ і змінами ІММЛШ [159, 202, 127, 128, 47, 125]. Більшість авторів відзначають, що зниження загальної ВСР

у хворих на ІХС залежить від проявів ТДР, зокрема після інфаркту міокарда [194, 112, 138]. У деяких роботах простежена кореляція між тяжкістю депресії і зниженням ВСР [113].

Отримані у роботі результати психоемоційного стану, структурно-функціональні показники зміни симпато-адреналової системи та варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС у поєднанні з ТДР були використані для оцінки ефективності антидепресивної терапії. Протокол дослідження повністю виконано 56 пацієнтами. Летальних наслідків, випадків розвитку інфаркту міокарда або порушень мозкового кровообігу за період спостереження не зареєстровано. Оцінювали ефективність лікування із включенням антидепресанта. Першу підгрупу склали 30 хворих, які приймали флувоксамін впродовж 12 тижнів спостереження, другу підгрупу склали 26 пацієнтів, які не отримували флувоксамін (15 осіб) або припинили застосування антидепресанта на початку лікування (11 хворих).

Пацієнти підгруп дослідження на момент початку терапії мали зіставні показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, стану симпато-адреналової системи та варіабельності серцевого ритму. Звертаючи увагу на особливості психоемоційного стану у обстежених осіб, виявлено, що достовірної розбіжності до лікування між групами хворих не було, незалежно від виду реваскуляризації міокарда ( $p > 0,05$ ). Але після проведеного лікування виявлено достовірне зниження проявів тривоги за шкалою HADS з 9,0 (9,0;11,0) балів до 6,0 (5,0;7,0) балів,  $\Delta \% = -36,4$  (-46,2; -22,2) в групі флувоксаміну ( $p < 0,05$ ), на відміну від групи без флувоксаміну, де достовірної різниці до та після лікування не було:  $\Delta \% = -4,2$  (-20,0; 11,1). Ступінь проявів ТДР в групі флувоксаміну достовірно знизився після лікування як за шкалою HADS з 11,0 (10,0;13,0) балів до 6,0 (5,0;8,0) балів,  $\Delta \% = -45,8$  (-57,1; -33,3), так і за шкалою Бека: з 14,0 (12,0;16,0) балів до 8,0 (6,0;9,0) балів,  $\Delta \% = -47,0$  (-56,3; -33,3) ( $p < 0,05$ ), на відміну від групи без флувоксаміну, де достовірної різниці до та після лікування

не виявлено:  $\Delta \% = -8,3$  (-16,7;9,1) за шкалою HADS і  $\Delta \% = -5,0$  (-30,8;7,1) – за шкалою Бека ( $p > 0,05$ ).

За отриманими результатами дослідження можна стверджувати, що при додаванні антидепресанта флувоксаміну до стандартної терапії у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда з супутніми ТДР спостерігається позитивна динаміка у вигляді достовірного зниження проявів ТДР, на відміну від хворих, які не отримували антидепресант.

Виявлена позитивна динаміка з боку структурно-функціональних показників у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда з супутніми ТДР у хворих, які приймали флувоксамін: достовірно знизився КДО – з 135,0 (102,2;162,0) мл до 127,9 (111,3;155,3) мл,  $\Delta \% = -5,1$  (-6,1;-0,7), а інші показники систолічної функції лівого шлуночка достовірних змін після лікування не мали ( $p > 0,05$ ). В групі хворих без флувоксаміну спостерігались такі зміни: достовірно збільшився показник КСО з 54,5 (47,8; 77,4) мл до 57,5 (50,2;81,3) мл,  $\Delta \% = 5,9$  (1,8; 8,8) та ІММЛШ з 165,2 (139,0; 202,2) г/м<sup>2</sup> до 171,3 (147,3; 198,3) г/м<sup>2</sup>,  $\Delta \% = 4,1$  (0,3; 7,1), а ФВ, навпаки, достовірно зменшилась з 59,9 (55,0;63,0) % до 54,9 (50,7;60,9) %,  $\Delta \% = -5,1$  (-8,5;-3,8) ( $p < 0,05$ ), що свідчить про фармакологічно нескорегований вплив ТДР на показники систолічної функції ЛШ. Динаміка діастолічних показників також мала позитивні зміни при застосуванні флувоксаміну, але достовірної різниці між двома підгрупами хворих в залежності від прийому флувоксаміну після 12 тижнів лікування не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Враховуючи підвищення у 5 разів концентрації метапрололу при взаємодії з флувоксаміном, простежили динаміку інтервалу QT середнє та QTс середнє і виявили, що достовірної різниці між підгрупами до та після лікування немає, незалежно від прийому флувоксаміну ( $p > 0,05$ ). Таким

чином, можна зробити висновок, що антидепресант групи СИЗЗС – флувоксамін у добовій дозі 50-100 мг в поєднанні з метапрололом у добовій дозі 25-50 мг негативного впливу на провідну систему серця не має.

Ряд досліджень довели негативний вплив ТДР на структурно-функціональні показники ЛШ і ремоделювання лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда, яке відбувається в ранньому періоді протягом місяця [159, 202, 127, 128, 143]. У нашому дослідженні у підгрупі хворих на ІХС в поєднанні з ТДР, які отримували комбіновану терапію із включенням антидепресанта (флувоксамін), поряд зі зменшенням вираженості ТДР виявлені достовірні зміни з боку кінцевого діастолічного та кінцевого систолічного об'ємів, фракції викиду та індексу маси міокарда лівого шлуночка, що свідчить про позитивну динаміку структурно-функціональних показників ЛШ під впливом терапії.

Оцінюючи аналіз показників рівня добової екскреції катехоламінів, встановлено, що протягом 12 тижнів спостереження в обох групах пацієнтів було досягнуто статистично значущих змін добової екскреції катехоламінів із сечею. Показники рівнів добової екскреції катехоламінів суттєво не відрізнялися в обох групах на початку лікування ( $p > 0,05$ ). Як у пацієнтів підгрупи флувоксаміну, так і в підгрупі без флувоксаміну спостерігалась достовірною динаміка катехоламінів сечі. За період спостереження дві стратегії лікування проявляли досить значний вплив на реверсію добової екскреції катехоламінів. Добова екскреція адреналіну після лікування в обох підгрупах мала достовірні зміни. В першій підгрупі спостерігалось достовірне зниження показників адреналіну,  $\Delta \% = -32,8 (-43,8; 18,6) \%$ . В другій підгрупі, навпаки, мало місце достовірне зростання добової екскреції адреналіну в сечі,  $\Delta \% = 26,3 (19,8; 53,4) \%$ . Норадреналін в обох підгрупах після лікування мав достовірне зниження в першій підгрупі –  $\Delta \% = -13,3 (-41,5; 7,5) \%$ , і в другій підгрупі –  $\Delta \% = -21,8 (-36,9; 8,4) \%$  відповідно. Тенденція до більшого зниження

норадреналіну проявлялась в другій підгрупі, хоча достовірних розбіжностей показника після лікування між підгрупами не виявлено ( $p > 0,05$ ). Слід зазначити, що показник ДОФА після лікування зменшився в обох підгрупах, хоча достовірних розбіжностей між підгрупами ДОФА до та після лікування не мав. У другій підгрупі після лікування цей показник достовірно знизився:  $\Delta \% = -20,7 (-28,1; -11,5) \%$ . Показник добової екскреції дофаміну після лікування знизився в обох підгрупах; достовірних розбіжностей в першій підгрупі до та після лікування немає:  $\Delta \% = -5,3 (-11,3; 14,4) \%$  ( $p > 0,05$ ). На відміну від цього, динаміка в другій підгрупі дофаміна після лікування мала достовірне зниження:  $\Delta \% = -13,5 (-19,5; -7,5) \%$ , ( $p < 0,05$ ). Таким чином, за 12 тижнів лікування нами виявлено позитивний вплив комбінованої терапії в поєднанні з антидепресантом флувоксаміном на динаміку катехоламінів у сечі серед хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда в поєднанні з ТДР. Результати нашого дослідження підтверджують наукові дані про те, що активація симпато-адреналової системи може активізувати і потенціювати механізми розвитку ТДР у хворих на ІХС [159, 202, 127, 128, 47, 125].

До початку лікування показники варіабельності серцевого ритму (за 5 – хвилинними трендами ЕКГ) у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда були зіставні між обома підгрупами хворих. Слід зазначити суттєві зміни після лікування як в першій, так і в другій підгрупах хворих, майже за усіма показниками ВСР, крім RMSSD та HF. Після проведеної комбінованої терапії отримані результати підтверджують необхідність корекції ТДР за допомогою сучасних антидепресантів групи СИЗС. У хворих, які приймали флувоксамін, виявлена достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця показника SDNN між підгрупою флувоксаміну та без флувоксаміну. В першій підгрупі показник достовірно зріс з 39,0 (34,0; 42,0) до 41,5 (37,0; 45,0),  $\Delta \% = +7,6 (5,0; 12,5)\%$ , а в другій групі (без флувоксаміну) цей показник, навпаки, достовірно зменшився з

46,0 (36,0; 43,0) до 37,5 (35,0; 41,0),  $\Delta \% = -5,2 (-7,5; -2,4) \%$ . Після лікування в першій підгрупі SDNN став достовірно вищим в порівнянні з другою підгрупою хворих ( $p < 0,05$ ). Показник VLF в підгрупі флувоксаміну достовірно збільшився –  $\Delta \% = 25,3 (-5,0; 113,0) \%$  ( $p < 0,05$ ), а в підгрупі без флувоксаміну цей показник, навпаки, мав достовірне зниження –  $\Delta \% = -23,8 (-43,0; 5,7) \%$  ( $p < 0,05$ ). Після лікування VLF мав достовірну розбіжність між першою та другою підгрупами ( $p < 0,05$ ).

Достовірно збільшився показник середнього значення спектрального компоненту LF у підгрупі без флувоксаміну,  $\Delta \% = 59,7 (-18,0; 114,8) \%$ ; у підгрупі хворих, які приймали флувоксамін, спостерігалось зниження компоненту LF, але достовірної різниці не було ( $p > 0,05$ ). Оцінюючи компонент вегетативної нервової системи HF, достовірних змін в обох підгрупах хворих не виявили ( $p > 0,05$ ). Співвідношення LF/HF в першій підгрупі мало достовірне зниження після лікування комбінованою терапією в поєднанні з антидепресантом –  $\Delta \% = -48,8 (-63,5; -26,2) \%$  ( $p < 0,05$ ). В підгрупі без флувоксаміну співвідношення LF/HF навпаки мало тенденцію до зростання –  $\Delta \% = 44,4 (-9,9; 74,0) \%$ , але достовірних розбіжностей між показниками до та після лікування в другій підгрупі не було ( $p > 0,05$ ). Порівнюючи показник LF/HF в першій та другій підгрупах, виявили достовірне зростання співвідношення в групі без флувоксаміну після проведеної терапії ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, більш виражені позитивні зміни показників, які характеризують загальну ВСР (SDNN), потужність регуляторних систем організму (показник TP, VLF) та співвідношення LF/HF, були виявлені у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда у поєднанні з ТДР, які отримували комбіновану терапію із включенням антидепресанта (флувоксамін).

Отримані в роботі дані щодо позитивних ефектів призначеної терапії підтверджуються сучасними дослідженнями [117, 165, 235], які довели



ефективність і безпеку антидепресантів групи СІЗЗС в лікуванні депресії у хворих з інфарктом міокарда і встановили, що антидепресант групи СІЗЗС покращує прогноз, знижує частоту важких серцево-судинних ускладнень і ризик розвитку повторного інфаркту міокарда [138, 162, 114, 235]. За даними дослідження ENRICHD (2004р.), підтвердженими М. Roesta (2013р.), у хворих з проявами ТДР після перенесеного інфаркту міокарда при призначенні антидепресантів групи СІЗЗС виявлено достовірне зменшення числа повторних кардіоваскулярних подій [114].

Таким чином, отримані дані свідчать про перевагу комбінованої терапії із включенням флувоксаміну, що підтверджується покращенням з боку психоемоційного стану, показників кардіогемодинаміки, з позитивною динамікою симпато-адреналової системи і ВСР. Застосування в складі комбінованої терапії антидепресанта групи СІЗЗС хворими на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда має перевагу у вигляді кардіопротективної дії, запобігаючи процесам електрофізіологічного ремоделювання міокарда, впливає на механізми, відповідальні за рецидив стрес-індукованої ішемії.

## ВИСНОВКИ

1. Ішемічна хвороба серця – важлива медико-соціальна проблема у світі і в Україні зокрема, що займає перше місце в структурі смертності від хвороб системи кровообігу. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС істотно зростає при наявності супутніх тривожно-депресивних розладів, які збільшують смертність після перенесених коронарних подій у 2-4 рази. Фактори ризику та механізми формування ТДР після реваскуляризації міокарда у хворих на ІХС вивчені недостатньо, а результати існуючих досліджень суперечливі. Актуальним є своєчасне визначення предикторів виникнення ТДР, їх вплив на перебіг ІХС у хворих з постінфарктним кардіосклерозом після реваскуляризації міокарда. Отже, підвищення ефективності діагностики і розробка шляхів оптимізації медикаментозного лікування супутніх ТДР у хворих на ІХС після коронарних втручань є важливим завданням сучасної кардіології.

2. У хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після АКШ встановлено вірогідне підвищення проявів тривоги на 47 % за шкалою HADS та проявів депресії на 51 % і 49 % за шкалами HADS і Бека відповідно; у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після стентування коронарних артерій також спостерігалось достовірне підвищення проявів тривоги на 40 % за шкалою HADS та проявів депресії на 46 % і 43 % за шкалами HADS і Бека відповідно порівняно зі здоровими особами, але достовірної різниці в залежності від виду оперативного втручання між групами хворих не виявлено. Частота реєстрації ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда складає 58,9 % в структурі обстежених хворих.

3. У хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда із супутніми ТДР встановлено достовірне зниження загальної варіабельності серцевого ритму (SDNN на 13 %, RMSSD

на 24 %, TP на 37 %), активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи (HF на 22 %), зростання співвідношення LF/HF на 30 % на тлі підвищення рівня добової екскреції адреналіну на 32 % та дофаміну на 11 % порівняно з хворими на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда без супутніх ТДР. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між зниженням HF і підвищенням рівня адреналіну ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ ), зменшенням SDNN і зростанням IMMЛШ ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,05$ ), зменшенням SDNN, RMSSD, LF, HF і збільшенням ЛП; прямий зв'язок – між підвищенням LF/HF, IC і зростанням рівня адреналіну ( $r = +0,47$ ;  $p < 0,05$ ) і ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ).

4. За результатами логістичної регресійної моделі, у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда встановлено, що предикторну цінність щодо наявності ТДР має зниження показника загальної варіабельності серцевого ритму SDNN  $< 42$  мс (AUC = 0,76; 95 % ДІ AUC [0,662 - 0,842], чутливість 92,9 % і специфічність 51,3 %) та підвищення добової екскреції адреналіну  $> 17,6$  мкг/доб, (AUC = 0,71; 95 % ДІ AUC [0,603 - 0,794] чутливість 46,4 % і специфічність 92,3 %).

5. Застосування антидепресанта флувоксаміну у складі комбінованої терапії хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда достовірно зменшило прояви тривоги на  $\Delta \% = -36,4$  (-46,2; -22,2) % ( $p < 0,05$ ) проти  $\Delta \% = -4,2$  (-20,0; 11,1) % ( $p > 0,05$ ) у хворих без флувоксаміну; прояви депресії за шкалою HADS і Бека: на  $\Delta \% = -45,8$  (-57,1; -33,3) % і на  $\Delta \% = -47,0$  (-56,3; -33,3) % відповідно ( $p < 0,05$ ) проти  $\Delta \% = -8,3$  (-16,7; 9,1) % і  $\Delta \% = -5,0$  (-30,8; 7,1) % ( $p > 0,05$ ) у хворих без флувоксаміну.

6. Базисна терапія із включенням антидепресанта флувоксаміну у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда із супутніми ТДР має позитивний вплив на структурно-функціональні показники серця, що сприяє зниженню КДО на

$\Delta \% = -5,1$  (-6, 1; -0,7) ( $p < 0,05$ ) і тенденції до підвищення ФВ на  $\Delta \% = 2,7$  (-1,8; 4,9) %. У хворих, які не приймали антидепресант, спостерігається достовірне зниження ФВ ЛШ на  $\Delta \% = -5,1$  (-8,5;-3,8) % і підвищення ІММЛШ на  $\Delta \% = 4,1$  (0,3;7,1) %. Прийом флувоксаміну на тлі базисної терапії ІХС сприяє достовірному зниженню рівня добової екскреції адреналіну на  $\Delta \% = -32,8$  (-43,8; 18,6) % на відміну від хворих, які не отримували флувоксамін, що підтверджує вплив препарату на зниження активності пресорних систем.

7. Застосування флувоксаміну на тлі базисної терапії ІХС супроводжується вірогідним підвищенням загальної варіабельності серцевого ритму: SDNN на  $\Delta \% = 7,6$  (5,0; 12,5) %, TP на  $\Delta \% = 20,8$  (8,4; 31,4) % з одночасним зниженням активності симпатичного і підвищенням парасимпатичного впливу вегетативної нервової системи LF/HF на  $\Delta \% = -48,8$  (-63,5; -26,2) %. У хворих на ІХС, які не приймали антидепресант, спостерігались протилежні зміни: достовірне зменшення SDNN на  $\Delta \% = -5,2$  (-7,5; -2,4) %, TP на  $\Delta \% = -7,2$  (-12,9; -2,5) % і зростання LF/HF на  $\Delta \% = 44,4$  (-9,9;74,0) %.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після проведеного оперативного втручання (АКШ та стентування) рекомендовано оцінювати психоемоційний стан за допомогою шкал HADS і при виявленні депресивного розладу додатково використовувати шкалу Бека.

2. Враховуючи, що факторами, які асоціюються з наявністю ТДР у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз після реваскуляризації міокарда, є добова екскреція адреналіну  $> 17,6$  мкг/доб і SDNN  $< 42$  мс, рекомендовано проведення добового моніторування ЕКГ за Холтером з метою обстеження показників ВСР, а також визначення добової екскреції катехоламінів сечі у цієї категорії хворих.

3. У хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда при виявленні SDNN  $< 42$  мс і добової екскреції адреналіну  $> 17,6$  мкг/доб рекомендовано повторне обстеження через 2 тижні на наявність ТДР, а при їх виявленні додавати до медикаментозної терапії антидепресант групи СІЗЗС – флувоксамін, у терапевтичній дозі 100 мг на добу протягом 6 місяців.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Александровский Ю. А. Психиатрия - прежде всего клиническая дисциплина. *Фарматека*. 2006. № 7. С. 9–13.
2. Амосова Е. Н. Актуальные вопросы лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом. *Укр. мед. часопис*. 2001. № 3 (23). С. 12–19.
3. Атькова О. Ю. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов / О. Ю. Атькова. – Москва : ЭКСМО, 2015. – 456 с.
4. Басов Г. В., Макарова И. Н. Восстановительное санаторное лечение пациентов после реваскуляризации миокарда с использованием индивидуальных физических тренировок. *Клинич. вестник*. 2012. № 4. С. 70–72.
5. Белан И. А., Ложникова Л. Е., Барбухатти К. О. Психогенные реакции у кардиохирургических больных. Актуальность проблемы. *Клинич. и мед. психология: исследования, обучение, практика*. 2014. № 4 (6). URL : <http://medpsy.ru/climp>.
6. Беловол А. Н., Боборонникова Л. Р., Ильченко И. А. Патогенетические аспекты развития сердечно-сосудистой недостаточности в зависимости от пола и возраста. Что мы знаем об этом сегодня? *Укр. терапевт. журн*. 2014. № 3-4. С. 7–15.
7. Березин Ф. Б., Безносюк Е. В., Соколова Е. Д. Психологические механизмы психосоматических заболеваний. *Рос. мед. журн*. 1998. № 2. С. 43–49.
8. Бурчинский С. Г. Анксиолитики в кардиологической практике. *Здоров'я України*. 2008. № 6. С. 2–3.
9. Бурчинський С. Г. Флувоксамін і його можливості в сучасній психофармакотерапії. *Журн. практ. лікаря*. 2008. № 1. С. 42–47.

10. Васильева Е. М. Анализ влияния различных факторов риска на возникновение сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вестн. новых мед. технологий*. 2010. Т. XVII, № 2. С. 77–78.
11. Васюк Ю. А., Лебедев А. В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. Ч. I. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007. № 3. С. 41–51.
12. Васюк Ю. В., Довженко Т. В., Школьник О. Л. Особливості патогенетичних відносин між депресією і серцево-судинними захворюваннями. *Психічні розлади в загальній медицині*. 2007. Т. 2, № 1. С. 8–12.
13. Возможность прогнозирования фатальных исходов у больных с острым инфарктом миокарда с помощью ВСП / Б. А. Самура, Б. М. Голдовский, Ю. В. Юрчак и др. *Тези доп. співробітників НФаУ. Х.*, 2015. С. 111–112.
14. Вознюк И. А., Арсенова Н. А., Хубулава Г. Г. Церебральные осложнения при коронарном шунтировании. *Кардиология*. 2009. Т. 10. С. 150–159.
15. Гандзюк В. А. Анализ заболеваемости ишемической болезнью сердца в Украине. *Укр. кардиол. журн*. 2014. № 3. С. 45–52.
16. Демченко В. А. Клініко-психопатологічні особливості психічних розладів у пацієнтів загальносоматичного профілю в аспекті необхідності інтеграції психіатричної допомоги в первинну медико-санітарну мережу. *Укр. вісник психоневрології*. 2010. Т. 18, вип. 3 (64). С. 32–37.
17. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. программы КОМПАС / Р. Г. Оганов, Л. И. Ольбинская, А. Б. Смулевич и др. *Кардиология*. 2004. № 1. С. 48–54.
18. Диагностика и лечение депрессий при сердечно-сосудистой патологии / Ю. А. Васюк, Т. В. Довженко, Е. Н. Ющук, Е. Л. Школьник. *Сердечная недостаточность*. 2004. № 3. С. 140–147.

19. Долженко М. Н. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии: возможности комбинированной терапии антидепрессантом и антигипоксантом. *Международ. неврологич. журн.* 2013. № 5 (59). С. 13–15.
20. Епанчинцева О. А. Реабилитация больных с ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования. *Ліки України.* 2014. № 1. С. 177–179.
21. Жаворонкова И. А. Когнитивные способности кардиохирургических больных. *Грудная и сердеч.-сосуд. хирургия.* 2010. № 6. С. 53–59.
22. Замотаєв Ю. М. Клінічні та психодинамічні аспекти реабілітації хворих після АКШ : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук. М., 2000. С. 36–38.
23. Здорик І. Ф. Проблема депресивних та когнітивних розладів у пацієнтів із гіпертонічною хворобою. *Архів психіатрії.* 2013. № 2 (73). С. 53–57.
24. Іванов С. І. Піразідол при лікуванні депресивних станів у хворих на ішемічну хворобу серця. *РМЖ.* 2003. Т. 11, № 9. С. 14–18.
25. Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги : наказ МОЗ України № 816 від 23 листоп. 2011 р. *Практикуючий лікар.* 2012. № 1. С. 84–89.
26. Качество жизни пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / Г. А. Петрова, Д. В. Регушевская, П. А. Алферова и др. *Вестн. аритмологии.* 2012. № 69. С. 53–57.
27. Коваленко В. М. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. К., 2016. 261 с.
28. Козловский В. И., Симанович А. В. Качество жизни и уровень тревожности как факторы риска развития неблагоприятных событий у пациентов с артериальной гипертензией II степени. *Вестн. ВГМУ.* 2014. Т. 13, № 4. С. 54–62.



29. Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия : пособие для врачей-лаборантов. Мн. : Беларусь, 1976. 311 с.
30. Корнацкий В. М. Проблема болезней системы кровообращения и пути ее минимизации в Украине. *Кардиология*. 2013. № 5. С. 1–16.
31. Корнетов Н. А., Лебедева Е. В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Психиатрия и психотерапия*. 2003. Т. 5. С. 10–15.
32. Кренкель Г. Л. Структура и динамика психических расстройств у больных в дооперационном и раннем послеоперационном периодах при операциях на сердце. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2007. № 10. С. 18–25
33. Кудря І. П., Шевченко Т. І. Оцінка перебігу та якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця після стентування коронарних артерій. *Вісник Укр. мед. стомат. академії*. 2014. Т. 14, вип. 2 (46). С. 19–22.
34. Ликов И. В. Клиническое значение мультиспиральной компьютерной ангиографии в диагностике ишемической болезни сердца. *Кардиология и сердеч.-сосуд. хирургия*. 2011. № 4. С. 30–36.
35. Лист ожидания плановой реваскуляризации миокарда: причины неявок пациентов на коронарное шунтирование / А. Н. Сумин, А. В. Осокина, С. В. Иванов и др. *Ишемическая болезнь сердца*. 2013. № 3. С. 10–17.
36. Медведев В. Э., Фролова В. И., Елифанов А. В. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2014. № 9. С. 30–37.
37. Михайлов Б. В. Фармакодинамические механизмы терапевтического действия и побочных эффектов антидепрессантов. *Укр. весн. психоневрологии*. 2014. Т. 22, вып. 2 (79). С. 103–106.
38. Мухтаренко С. Ю., Мураталиев Т. М. Тревожно-депрессивные расстройства и особенности субъективного контроля личности в отношении

здоровья у больных коронарной болезнью сердца. *Вестн. КРСУ*. 2013. Т. 13, № 4. С. 132–142.

39. Никоненко А. С. Показания к проведению кардиохирургических вмешательств и ведение больных после операций на сердце : метод. рекомендации для семейных врачей, терапевтов, кардиологов. Запорожье, 2005. 38 с.

40. Овсянников С. А., Цыганков Б. Д. Пограничная психиатрия и соматическая патология : клиничко-практич. руководство. М. : Триада-Фарм, 2001. 100 с.

41. Олофинская И. Е. Динамика показателей качества жизни больных старше 65 лет после хирургического лечения приобретенных пороков сердца. *Клинич. физиология кровообращения*. 2008. № 3. С. 27–31.

42. Особенности депрессивных нарушений у больных с ОИМ / Л. И. Сыромятникова, В. В. Шестаков, М. А. Зубарев и др. *Материалы симп. "Психовегетативные синдромы у терапевтических больных" XII Рос. нац. конгресса "Человек и лекарство"*. М., 2000. С. 18–22.

43. Перепельченко Н. А. Особливості гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2-го типу. *Ліки України*. 2014. № 3 (20). С. 21–26.

44. Петрова Н. Н. Тревожные расстройства и их коррекция в амбулаторной психиатрической практике. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2011. Т. 13, № 6. С. 30–35.

45. Погосова Г. В. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания. *Кардиология*. 2004. № 4. С. 32–34.

46. Проблеми атеросклерозу як системної патології : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20 бер. 2014 р. / відп. ред. Г.Д. Фадєєнко. Х., 2014. 186 с.

47. Психосоматические аспекты изучения гипертрофии левого желудочка у лиц с нормальным уровнем артериального давления /

О. Ю. Бастриков, Е. А. Григоричева, В. В. Белов и др. *Артериальная гипертензия*. 2016. № 22 (1). С. 86–93.

48. Психофармакотерапии и психотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. Э. Медведев, И. К. Чобану, В. И. Фролова и др. *Арх. внутренней медицины*. 2013. № 5 (13). С. 61–66.

49. Рибицька М. О. Роль прихильності до призначеної терапії у вираженості факторів ризику кардіоваскулярних захворювань та атеросклерозу у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Внутрішні хвороби* : зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2015. Вип. 24 (2). С. 172–179.

50. Роль аналізу варіабельності серцевого ритму у стратифікації ризику раптової смерті / Б. М. Голдовський, К. В. Серіков, О. А. Льовкін та ін. *Щорічні терапевтичні читання: сучасні лікувально-діагностичні технології, присвяч. пам'яті академіка Л.Т.Малої* : тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (25-26 квіт. 2013 р.). Х., 2013. – С. 236.

51. Ромасенко Л. В. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009. № 3-4. С. 8–11.

52. Смулевич А. Б. Депрессии в общей медицине : руководство для врачей. М. : Мед. информ. агентство, 2001. 782 с.

53. Соколов Е. И., Барденштейн Л. Н. Применение сертралина при терапии депрессии после перенесенного инфаркта миокарда. *Вестн. Смоленской мед. академии*. 2001. № 3. С. 101–102.

54. Соколов М. Ю., Кобиляк В. Ю., Соколов Ю. М. Перипроцедурне пошкодження міокарда у хворих на стабільну стенокардію залежно від способу медикаментозної протекції. *Укр. кардіол. журн*. 2015. № 3. С. 29–39.

55. Стаценко М. Е., Рыбак В. А., Говоруха О. А. Коррекция тревожно-депрессивных расстройств тианептином у больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. *Кардиология*. 2005. № 12. С. 40–52.

56. Сумушия М. А., Вечерина К. О. Прогностическое значение расстройств личности для клинического и социального прогноза на отдаленных этапах аортокоронарного шунтирования. *Consilium Medicum*. 2003. Т. 5, № 6. С. 238–241.

57. Сиволап В. Д., Назаренко Е. В., Земляной Я. В. Клинический случай разрыва межжелудочковой перегородки у пациента с острым инфарктом миокарда. *Запорож. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 2. С. 233–236.

58. Сыркин А. Л. Ишемическая болезнь сердца и соматизированные депрессии: особенности клиники, дифференциальной диагностики и терапевтических подходов. *Consilium Medicum*. 2003. Экстравыпуск. С. 7–9.

59. Табакович-Вацеба В. О., Жарінова В. Ю. Нові маркери прогнозування розвитку хронічної серцевої недостатності у осіб похилого віку, хворих на ішемічну хворобу серця. *Ліки України*. 2015. № 2 (23). С. 92–95.

60. Тодуров Б. М., Дружина А. М., Судакевич С. Н. Экстракорпоральные методы коррекции дислипидемии. *Здоровье Украины*. 2013. № 6. С. 307–310.

61. Тревожные расстройства у больных пожилого возраста: психопатологическая характеристика, диагностика, сходство и отличия от тревожных депрессий / Н. Н. Иванец, В. П. Сысоева, М. А. Кинкулькина, Т. И. Авдеева. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2014. № 5. С. 4–11.

62. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Депресія (легкий, помірний, тяжкий депресивні епізоди без соматичного синдрому або з соматичним синдромом, рекурентний депресивний розлад, дистимія), затв. Наказом МОЗ України від 25.12.2014 № 1003. URL : [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20141225\\_1003.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20141225_1003.html).

63. Ушкалова Е. А., Ушкалова А. В. Фармакотерапия депрессии у кардиологических больных. *Трудный пациент*. 2006. № 1 (4). С. 51–71.

64. Федьків С. В. Оцінювання функціонального стану коронарних шунтів методом мультиспіральної комп'ютерної томографії з використанням мультиспіральних комп'ютерних томографів різного типу. *Укр. кардіол. журн.* 2010. № 2. С. 14–18.

65. Філімонова І. В. Вплив психоемоційного стресу на стан симпатoadреналової системи після реваскуляризації міокарда. *Медицина неотложных состояний.* 2016. № 4 : матеріали VII нац. конгресу анестезіологів України (21-24 вер. 2016 р.). С. 239.

66. Філімонова І. В. Вплив тривожно-депресивних розладів на показники ВСР у хворих на ІХС після коронарних реваскуляризацій. *Сучасні підходи до терапії та реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією* : тези за матеріалами Всеукр. наук.-практ. конф. (17-18 бер. 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 50–51.

67. Філімонова І. В. Особливості реакції симпато-адреналової системи хворих з депресивними розладами після реваскуляризації міокарда. *Запоріж. мед. журн.* 2016. № 3. С. 15–19.

68. Філімонова І. В. Предиктори виникнення депресивних розладів у хворих на ішемічну хворобу серця після реваскуляризації міокарда. *Сучасні мед. технології.* 2016. № 2. С. 76–81.

69. Фуштей І. М., Соловьев А. В., Сидь Е. В. Анализ вариабельности сердечного ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Запоріж. мед. журн.* 2014. № 1 (82). С. 64–68.

70. Фуштей І. М., Лашкул З. В., Кацюба Ю. В. Особенности ведения пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование, в раннем и позднем послеоперационном периоде. *Ліки України.* 2008. № 9. С. 125–126.

71. Фуштей І. М., Філімонова І. В. Діагностичні та лікувальні заходи у хворих з постінфарктним кардіосклерозом після реваскуляризації міокарда при виявленні депресивних розладів. *Ліки України плюс.* 2016. №3 (28). С. 79–84.

72. Фуштей И. М., Филимонова И. В., Сидь Е. В. Влияние депрессивного расстройства на показатели variability сердечного ритма у пациентов-мужчин с ИБС после коронарных реваскуляризаций. *Кардиология в Беларуси*. Минск, 2016. Т. 8, № 4. С. 497–506.

73. Фуштей И. М., Филимонова И. В., Сидь Е. В. Вплив афективних розладів на показники міокардіальної функції хворих на ІХС після АКШ. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 4 : матеріали VII нац. конгресу анестезіологів України (21-24 вер. 2016 р.). С. 241.

74. Фуштей И. М., Филимонова И. В., Сидь Е. В. Изменение показателей variability сердечного ритма под влиянием антидепрессанта (флувоксамина) у больных с ишемической болезнью сердца постинфарктным кардиосклерозом после реваскуляризаций. *Психиатрия, психотерапия и клинич. психология*. Минск, 2016. Т. 7, № 4. С. 563–571.

75. Фуштей И. М., Филимонова И. В., Сидь Е. В. Сучасна фармакотерапія тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з серцево-судинною патологією. Ліки - людині - 2016. *Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів (Харків, 08 квіт. 2016 р.). Х., 2016. С. 206–208.

76. Хаустова Е. А. Терапия тревожно-депрессивных расстройств в сочетании с артериальной гипертензией. *Ліки України*. 2010. № 9 (145). С. 111–117.

77. Хут И. Ю. Оценка реабилитации пациентов перенесших аорто-коронарное. *Кубанский науч. мед. вестн.* 2013. № 5 (140). С. 188–190.

78. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. В. В. Шафранського. К., 2016. 452 с.

79. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік. К., 2017. 516 с.

80. Юрценюк О. С. Метод комплексної терапії тривожних та депресивних розладів у кардіологічних хворих. *Мед. форум*. 2014. № 1. С. 159–162.

81. Яковцова Т. Е. Клинические и психопсихологические особенности больных с невротическими и аффективными расстройствами. *Укр. вісник психоневрології*. 2010. Т. 18, вып. 2 (63). С. 78–80.

82. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons / L. D. Hillis, P. K. Smith, V. Chair et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58, N 24. P. e 139–147.

83. 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 Task Force Members / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach et al. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, issue 38. P. 2949–3003.

84. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 2159–2219.

85. 3-D multidetector computed tomography in reoperative cardiac surgery / T. Kaneko, M. L. Steigner, I. Gosev, S. F. Aranki. *World J. Cardiovasc. Dis.* 2013. Vol. 3. P. 389–393.

86. A culturally specific health coaching program targeting cardiovascular disease risk in South Asians: rationale, design, and baseline data / A. Sathe, E. Flowers, A. Mathur et al. *Ethnicity Dis.* 2013. Vol. 23 (3). P. 304–309.

87. A dynamic view of comorbid depression and generalized anxiety disorder symptom change in chronic heart failure: the discrete effects of cognitive behavioral therapy, exercise, and psychotropic medication / P. J. Tully, T. Selkow, J. Bengel, C. Rafanelli. *Disabil. Rehabil.* 2015. Vol. 37, issue 7. P. 1–8.

88. A Positive 2-Item Patient Health Questionnaire Depression Screen Among Hospitalized Heart Failure Patients is Associated With Elevated 12-Month Mortality / B. L. Rollman, B. H. Belnap, S. Mazumdar et al. *J. Cardiac Fail.* 2012. Vol. 18, issue 3. P. 238–245.

89. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / E. M. Antman, D. T. Anbe, P. W. Armstrong et al. *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 588–636.

90. Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior / M. P. Boyle, J. A. Brewer, M. Funatsu et al. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102 (2). P. 473–478.

91. Acute Stress Disorder Symptoms Predict All-Cause Mortality Among Myocardial Infarction Patients: a 15-Year Longitudinal Study / Ginzburg K., Kutz I., Koifman B. et al. *Ann. Behav. Med.* 2015. P. 1–10.

92. Adjusted prognostic association of post-myocardial infarction depression with mortality and cardiovascular events: an individual patient data meta-analysis / A. Meijer, H. J. Conradi, E. H. Bos et al. *Psychol. Art.* 2013. Vol. 59. P. 1–60.

93. Adrenergic receptors and metabolism: role in development of cardiovascular disease / M. Ciccarelli, G. Santulli, V. Pascale et al. *Front Physiol.* 2013. Vol. 4. P. 1–6.

94. Affective disorders in acute myocardial infarction and possibilities of their correction with tianeptine / A. Vasiuklu, A. V. Lebedev, T. V. Dovzhenko, M. V. Semiglazova. *Articl Rus.* 2010. Vol. 82 (10). P. 28–33.

95. Allen M. T., Patterson S. M. Hemoconcentration and stress: a review of physiological mechanisms and relevance for cardiovascular disease. *Biol. Psychol.* 1995. Vol. 41. P. 1–27.



96. An Inventory for Measuring Depression / Beck A. T. Ward C. H., Mendelson M. et al. *Arch. General Psychiatry*. 1961. Vol. 4, N 6. P. 561–571.
97. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction / Guck T. P., Kavan M. G., Elsasser G. N., Barone E. J. *Am. Fam. Physician*. 2001. Vol. 64. P. 641–648.
98. Association Between Panic Disorder and Risk of Atrial Fibrillation: A Nationwide Study / Cheng Ya Fen, Leu Hsin-Bang, Su Ching-Chieh et al. *Psychosomat. Med*. 2013. Vol. 75, issue 1. P. 30–35.
99. Association of Comorbidity with Depression Treatment Adequacy among Privately Insured Patients Initiating Depression Treatment / Y. J. Rhee, M. Gustafson, M. Ziffra et al. *J. Depression*. 2015. Vol. 4. P. 13–23.
100. Association of depression with coronary artery disease and QTc interval prolongation in women with chest pain: Data from the KoRean wOmen'S chest pain rEgistry (KoROSE) study / Cho K. I., Shim W. J., Park S. M. et al. *Physiol. Behav*. 2015. Vol. 143. P. 45–50.
101. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial RT infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEAT study): case-control study / A. Rosengren, S. Hawken, S. Ounpuu et al. *Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 953–962.
102. Associations Between Depression and Anxiety Symptoms and Retinal Vessel Caliber in Adolescents and Young Adults / Meier M. H., Gillespie N. A., Hansell N. K. et al. *Psychosomat. Med*. 2014. Vol. 76. P. 732–738.
103. Austin A. W., Patterson S. M., Känel R. Hemoconcentration and Hemostasis During Acute Stress: Interacting and Independent Effects. *Ann. Behav. Med*. 2011. Vol. 42 (2). P. 153–173.
104. Barth J., Schumacher M., Herrmann-Lingen C. Depression as a Risk Factor for Mortality in Patients With Coronary Heart Disease: A Meta-analysis. *Psychosom. Med*. 2004. Vol. 66, issue 6 P. 802–813.

105. Biofeedback Assisted Control of Respiratory Sinus Arrhythmia as a Biobehavioral Intervention for Depressive Symptoms in Patients After Cardiac Surgery: A Preliminary Study / Patron E., Messerotti B. S., Favretto G. et al. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2013. Vol. 38, issue 1. P. 1–9.

106. Bradley S. M., Rumsfeld J. S. Depression and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc. Med*. 2015. Vol. 25, issue 7. P. 614–622.

107. Burg M. M., Soufe R. Psychological Stress and Induced Ischemic Syndromes. *Curr. Cardiovasc. Risk Rep*. 2014. Vol. 8. P. 377–386.

108. Can doctors and nurses recognize depression in patients hospitalized with an acute myocardial infarction in the absence of formal screening? / R.C. Ziegelstein, S.Y.Kim, D. Kao et al. *Psychosom. Med*. 2005. Vol. 67. P. 393–397.

109. Cardiac Autonomic Control Buffers Blood Pressure Variability Responses to Challenge: A Psychophysiologic Model of Coronary Artery Disease / Sloan R. P., Shapiro P. A., Bagiella E. et al. *Psychosom. Med*. 1999. Vol. 61. P. 58–68.

110. Cardiac Risk Markers and Response to Depression Treatment in Patients With Coronary Heart Disease / R. M. Carney, K. E. Freedland, B. Steinmeyer et al. *Psychosom. Med*. 2016. Vol. 78. P. 49–59.

111. Cardiovascular Health: The Importance of Measuring Patient-Reported Health Status A Scientific Statement From the American Heart Association / J. S. Rumsfeld, K. P. Alexander, D. C. Goff et al. *Circulation*. 2013. Vol. 127. P. 2233–2249.

112. Carney R. M., Freedland K. E., Veith R. C. Dautonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom. Med*. 2005. Vol. 67, suppl 1. P. 29–33.

113. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease / Carney R. M., Freedland K. E., Stein P. K. et al. *Psychosom. Med*. 2000. Vol. 62. P. 639–647.

114. Changes in cognitive versus somatic symptoms of depression and event-free survival following acute myocardial infarction in the Enhancing Recovery In Coronary Heart Disease (ENRICHD) study / M. Roesta, R. M. Carney, K. E. Freedland et al. *J. Affect. Disord.* 2013. Vol. 149, issues 1-3. P. 335–341

115. Chapagain G., Rajbhandari K. C., Sharma V. D. A study of symptom profile of depression following myocardial infarction. *Nepal. Med. Coll. J.* 2003. Vol. 5. P. 92–94.

116. Chronic pain and comorbid mental health conditions: independent associations of posttraumatic stress disorder and depression with pain, disability, and quality of life / S. D. Outcalt, K. Kroenke, E. E. Krebs et al. *J. Behav. Med.* 2015. Vol. 38, issue 3. P. 535–543.

117. Cognitive and somatic symptoms of depression are associated with medical comorbidity in patients after acute myocardial infarction / L. L. Watkins, N. Schneiderman, J. A. Blumenthal et al. *Am. Heart J.* 2003. Vol. 146. P. 48–54.

118. Comparing the effectiveness of an enhanced MOtiVational intErviewing InTervention (MOVE IT) with usual care for reducing cardiovascular risk in high risk subjects: study protocol for a randomised controlled trial / Bayley A., de Zoysa N., Cook D. G. et al. *Trials.* 2015. Vol. 16. URL : <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-015-0593-5>.

119. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / Ridker P. M., Rifai N., Rose L. et al. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 1557–1565.

120. Currier. M. B. The Role of Inflammation in Mediating Risk for Medical Disorders in Depressed Patients. *Psychiatric Annals.* 2015. Vol. 45, issue 5. P. 249–254.

121. Depressed or Not Depressed: Untangling Symptoms of Depression in Patients Hospitalized With Coronary Heart Disease / McGuire A. W., Eastwood J. A., Hays R. D. et al. *Am. J. Crit. Care.* 2014. Vol. 23 (2). P. 106–116.

122. Depression After Coronary Artery Disease Is Associated With Heart Failure / Heidi T. May, Benjamin D. Horne et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53 (16). P. 1440–1447.

123. Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting / G. M. McKhann, L. M. Borowicz, M. A. Goldborough et al. *Lancet.* 1997. Vol. 349. P. 1282–1284.

124. Depression and Coronary Heart Disease Recommendations for Screening, Referral, and Treatment A Science Advisory From the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Endorsed by the American Psychiatric Association / Lichtman J. H., Bigger J. T. Jr., Blumenthal J. A. et al. *Circulation.* 2008. Vol. 118. P. 1768–1775.

125. Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction / N. Frasure-Smith, F. Lesperance, G. Gravel et al. *J. Psychosom. Res.* 2000. Vol. 8. P. 471–478.

126. Depression and prognosis following hospital admission because of acute myocardial infarction / C. Lauzon, C. A. Beck, T. Huynh et al. *CMAJ.* 2003. Vol. 168 (5). P. 547–552.

127. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations A Scientific Statement From the American Heart Association / Lichtman J. H., Froelicher E. S., Blumenthal J. A. et al. *Circulation.* 2014. Vol. 129. P. 1350–1369.

128. Depression following myocardial infarction: first-ever versus ongoing and recurrent episodes / T. A. Spijkerman, P. de Jonge, R. H. S. van den Brink et al. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2005. Vol. 27. P. 411–417.

129. Depression in patients after coronary artery bypass grafting / Pietrzyk E., Gorczyca-Michta I., Michta K. et al. *Psychiatr. Pol.* 2014. Vol. 48 (5). P. 987–996.

130. Depression increases the onset of cardiovascular disease over and above other determinants in older primary care patients, a cohort study / H. W. J. van Marwijk, K. G. van der Kooy, C. D. A. Stehouwer et al. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015. Vol. 15, Issue 1. P. 2–8.

131. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study / D. E. Ford, L. A. Mead, P. P. Chang et al. *Arch. Intern. Med.* 1998. Vol. 158. P. 1422–1426.

132. Depression Is Associated With Increased Mortality 10 Years After Coronary Artery Bypass Surgery / Connerney I., Sloan R. P., Shapiro A. P. et al. *Psychosom. Med.* 2010. Vol. 72. P. 874–881.

133. Depression is independently associated with 7-year mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention: Results from the Research registry / Damen N. L., Versteeg H., Boersma E. et al. *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 167, issue 6. P. 2496–2501.

134. Depression leads to incident vascular disease: evidence for the relevance to primary care / J. F. Scherrer, J. Salas, J. A. Brieler et al. *Family Practice.* 2015. P. 1–5.

135. Depression, anxiety, and risk factor control in patients after hospitalization for coronary heart disease: the EUROASPIRE III Study / Pająk A., Jankowski P., Kotseva K. et al. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2013. Vol. 20 (2). P. 331–340.

136. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys / Moussavi S., Chatterji S., Verdes E. et al. *Lancet.* 2007. Vol. 370, issue 9590. P. 851–858.

137. Depression, Healthcare Utilization, and Death in Heart Failure A Community Study / A. R. Moraska, A. M. Chamberlain, N. D. Shah et al. *Circulation: Heart Failure.* 2013. Vol. 6. P. 387–394.

138. Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction / Carney R. M., Blumenthal J. A., Stein P. K. et al. *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 2024–2028.

139. Depressive Symptoms After CABG Surgery: A Meta-analysis / S. Ravven, C. Bader, A. Azar et al. *Harv. Rev. Psychiatry*. 2013. Vol. 21 (2). P. 59–69.
140. Depressive Symptoms and Risk of Cardiovascular Events in Blacks Findings From the Jackson Heart Study / E. C. O'Brien, M. A. Greiner, M. Sims et al. *Circulation: Cardiovasc. Quality and Outcomes*. 2015. Vol. 8. P. 552–559.
141. Depressive Symptoms in Younger Women and Men With Acute Myocardial Infarction: Insights From the VIRGO Study / K. G. Smolderen, K. M. Strait, R. P. Dreyer et al. *J. Am. Heart Ass.* 2015. Vol. 4. P. e 001424.
142. Diagnoses of coronary artery diseases using 64-Slice computed tomography angiography / M. Yousef, C. E. Ayad, B. H. Ahmed et al. *J. Med. Med. Sci.* 2013. Vol. 2 (10). P. 211–220.
143. Diastolic Heart Failure After Cardiac Surgery / A. A. Alsaddique, C. F. Royse, M. A. Fouda, A. G. Royse. *Coronary Artery Disease Current Concepts in Epidemiology, Pathophysiology, Diagnostics and Treatment* / ed. by D. Gaze. R., 2012. P. 230–256.
144. Distressed personality without a partner enhances the risk of depression in patients with coronary heart disease / Hong Euy Lim, Moon-Soo Lee, Young-Hoon Ko et al. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2013. Vol. 5, issue 4. P. 284–292.
145. Domanski M. J. Prognostics factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts the Post coronary artery bypass graft (Post-CABG) trial. *Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 36. P. 1877–1983.
146. Duration of depressive symptoms and mortality risk: the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) / J. White, P. Zaninotto, K. Walters et al. *Br. J. Psychiatry*. 2016. Vol. 208 (4). P. 337–342.
147. Dynamics of low-frequency R-R interval oscillations preceding spontaneous ventricular tachycardia / V. Shusterman, B. Aysin, R. Weiss et al. *Am. Heart J.* 2000. Vol. 139. P. 126–133.

148. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction / J. P. Van Melle, P. de Jonge, A. Honig et al. *Br. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 190. P. 460–466.

149. Effects of Anxiety and Depression on Arterial Elasticity of Subjects With Suboptimal Physical Health / Sun N., Xi Y., Zhu Z. et al. *Clin. Cardiol*. 2015. Vol. 38, issue 10. P. 614–620.

150. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after a myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) randomized trial / Berkman L. F., Blumenthal J., Burg M. et al. *JAMA*. Vol. 289 (23). P. 3106–16.

151. Emotional Reactivity and Mortality: Longitudinal Findings From the VA Normative Aging Study / D. K. Mroczek, R. S. Stawski, N. A. Turiano et al. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci*. 2015. Vol.70. P. 398–406.

152. Emotional, Neurohormonal, and Hemodynamic Responses to Mental Stress in Tako-Tsubo Cardiomyopathy Emotional, Neurohormonal, and Hemodynamic Responses to Mental Stress in Tako-Tsubo Cardiomyopathy / Smeijers L., Szabó B. M., van Dammen L. et al. *Am. J. Cardiol*. 2015. Vol. 115, issue 11. P. 1580–1586.

153. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke et al. *Eur. Heart J*. 2012. Vol. 33. P. 1635–701.

154. Evidence That Music Listening Reduces Preoperative Patients' Anxiety / K.-C. Lee, Y.-H. Chao, J.-J. Yiin et al. *Biol. Res. Nurs*. 2012. Vol. 14, N 1. P. 78–84.

155. Examining the Moderating Effect of Depressive Symptoms on the Relation Between Exercise and Self-Efficacy During the Initiation of Regular Exercise / Kangas J. L., Baldwin A. S., Rosenfield D. et al. *Health Psychol.* 2015. Vol. 34, N. 5. P. 556–565.

156. Ferrannini E., Nicholls S. J., Rungby J. Should Type 2 Diabetes Management Be More of a Priority in Post-Acute Coronary Syndrome Patients?. *Eur. Med. J.* 2015. N 3. P. 31–39.

157. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction / Lespérance F., Frasure-Smith N., Talajic M., Bourassa M. G. *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1049–1053.

158. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1995. Vol. 91. P. 999–1005.

159. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA.* 1993. Vol. 270. P. 1819–1825.

160. Frequency of depression in patients with chronic heart failure / S. Khan, A. Khan, R. Ghaffar, Z. A. Awan. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad.* 2012. Vol. 24. P. 26–29.

161. From Physiome to Pathome: A Systems Biology Model of Major Depressive Disorder and the Psycho-Immune-Neuroendocrine Network / N. J. C. Stapelberg, D. L. Neumann, D. H. K. Shum et al. *Curr. Psychiatry Rev.* 2015. Vol. 11. P. 32–62.

162. Gallagher R., McKinley S. Anxiety, depression and perceived control in patients having coronary artery bypass grafts. *J. Adv. Nurs.* 2009. Vol. 65, issue 11. P. 2386–2396.

163. Gender differences in the impact of daily sadness on 24-h heart rate variability / B. Verkuil, F. Brosschot, A. H. Marques et al. *Psychophysiology.* 2015. Vol. 52, issue 12. P. 1682–1688.



164. Gender, depression, and one- year prognosis after myocardial infarction / N. Frasure-Smith, F. Lesperance, M. Juneau et al. *Psychosom. Med.* 1999. Vol. 61. P. 26–37.

165. Glassman A. H., Bigger J. T., Gaffney M. Psychiatric Characteristics Associated With Long-term Mortality Among 361 Patients Having an Acute Coronary Syndrome and Major Depression Seven-Year Follow-up of SADHART Participants. *Arch. Gen. Psychiatr.* 2009. Vol. 66 (9). P. 1022–1029.

166. Grigg-Damberger M. Why a Polysomnogram Should Become Part of the Diagnostic Evaluation of Stroke and Transient Ischemic Attack. *J. Clin. Neurophysiol.* 2006. Vol. 23, issue 1. P. 21–38.

167. Hansen V. B., Maindal H. T. Cardiac rehabilitation with a nurse case manager (GoHeart) across local and regional health authorities improves risk factors, self-care and psychosocial outcomes. A one-year follow-up study. *J. Royal Soc. Med. Cardiovasc. Dis.* 2014. Vol. 3. P. 1–11.

168. Healthcare Use Among Older Primary Care Patients with Minor Depression / Y. R. Pickett, S. Ghosh, A. Rohs et al. *Am. J. Geriatric Psychiatry.* 2014. Vol. 22, issue 2. P. 207–210.

169. Health-related personal control predicts depression symptoms and quality of life but not health behaviour following coronary artery bypass graft surgery / T. Kidd, L. Poole, E. Leigh et al. *J. Behav. Med.* 2016. Vol. 39. P. 120–127.

170. Heart Failure Management in Skilled Nursing Facilities. A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America / Jurgens C. Y., Goodlin S., Dolansky M. et al. *Circ. Heart Failure.* 2015. Vol. 8. P. 655–687.

171. Hemingway H., Marmot M. Evidence based cardiology - Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ.* 1999. Vol. 318 (7196). P. 1460–1467.

172. High Concordance Between Mental Stress-Induced and Adenosine-Induced Myocardial Ischemia Assessed Using SPECT in Heart Failure Patients: Hemodynamic and Biomarker Correlates / Wawrzyniak A. J., Dilsizian V., Krantz D. S. et al. *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56 (10). P. 1527–1533.

173. Iaquinta M., Mc Crone S. An Integrative Review of Correlates and Predictors of Depression in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Psychiatric Nurs.* 2015. Vol. 29. P. 265–278.

174. Illness beliefs before cardiac surgery predict disability, quality of life, and depression 3 months later / Juergens M. C., Seekatz B., Moosdorf R. G. et al. *J. Psychosom. Res.* 2010. Vol. 68, issue 6. P. 553–560.

175. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction The Finmonica Myocardial Infarction Register Study Group / H. Miettinen, S. Lehto, V. Salomaa et al. *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. P. 69–75.

176. Impact of low level of high-density lipoprotein-cholesterol sampled in overnight fasting state on the clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (difference between ST-segment and non-ST-segment-elevation myocardial infarction) / Ji M. S., Jeong M. H., Ahn Y. K. et al. *J. Cardiol.* 2015. Vol. 65, issue 1. P. 63–70.

177. Importance and inter-relationship of tissue Doppler variables for predicting adverse outcomes in high-risk patients: an analysis of 388 diabetic patients referred for coronary angiography / C. Andersson, G. H. Gislason, R. Møgelvang et al. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* 2012. Vol. 13. P. 643–649.

178. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome / Faloia E., Michetti G., De Robertis M. et al. *J. Nutr. Metabolism.* 2012. Vol. 2012. P. 1–7.

179. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* / Cesari M., Penninx B. W., Newman A. B. et al. *Circulation.* 2003. Vol. 108 (19). P. 2317–2322.

180. Jackson I. M. The thyroid axis and depression. *Thyroid*. 1998. Vol. 8. P. 951–956.
181. Kop W. J. Chronic and Acute Psychological Risk Factors for Clinical Manifestations of Coronary Artery Disease. *Psychosom. Med.* 1999. Vol. 61, issue 4. P. 476–487.
182. Lankarani M. M., Assari S. Baseline Depressive Symptoms Predict Subsequent Heart Disease; A 20-Year Cohort. *Int. Cardiovasc. Res. J.* 2016. Vol. 10 (1). P. 29–34.
183. Lesperance F., Frasure-Smith N., Talajic M. D. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom. Med.* 1996. Vol. 58. P. 99–110.
184. MacHale S. Managing depression in physical illness. *Adv. Psychiatr. Treatm.* 2002. Vol. 8. P. 297–305.
185. Major depression and cardiac autonomic control / M. Lehofer, M. Moser, R. Hoehn-Saric et al. *Biol. Psychiatry*. 1997. Vol. 42. P. 914–919.
186. Major depressive disorder in coronary artery disease / R. M. Carney, M. W. Rich, te A. Velde et al. *Am. J. Cardiol.* 1987. Vol. 60. P. 1273–1275.
187. Malhotra S., Tesar G. E., Franco K. The relationship between depression and cardiovascular disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 2000. Vol. 2, issue 3. P 241–246.
188. Malzberg B. Mortality among patients with involution melancholia. *Am. J. Psychiatry*. 1937. Vol. 93. P. 1231–1238.
189. Mavrides N., Nemeroff C. Treatment of depression in cardiovascular disease. *Depression and anxiety*. 2013. Vol. 30. P. 328–341.
190. Mental disorders across the adult life course and future coronary heart disease: evidence for general susceptibility Gale: Mental disorder and risk of coronary heart disease / C. R. Gale, G. D. Batty, D. P. J. Osborn et al. *Circulation*. 2014. Vol. 129 (2). P. 186–193.

191. Meta-Analysis of Perceived Stress and Its Association With Incident Coronary Heart Disease / S. Richardson, J. A. Shaffer, L. Falzon et al. *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 110, issue 12, 15. P. 1711–171.
192. Monolithic Silicon Photodetector - Detector of Ionizing Radiation Based on Functional Integrated MOS Structures / S. A. Legotin, V. N. Murashev, S. I. Didenko et al. *J. Nano- and Electronic Physics.* 2014. Vol. 6, N 3. P. 4–6.
193. Multi-dimensional nursing form: a novel means of approaching nurse-led secondary cardiology prevention / La Sala R., Foà C., Paoli G. et al. *Acta Biomed.* 2015. Vol. 86, suppl. 3. P. 174–182.
194. Musselman D. L., Evans D. L., Nemeroff C. B. The Relationship of Depression to Cardiovascular Disease Epidemiology, Biology, and Treatment. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998. Vol. 55 (7). P. 580–592.
195. Myocardial Ischemia and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition: Comparison of Ischemia During Mental and Physical Stress / Ramadan R., Quyyumi A. A., Zafari A. M. et al. *Psychosomatic Med.* 2013. Vol. 75, issue 9. P. 815–821.
196. Neurobiological basis of motivational deficits in psychopathology / Salamone J. D., Koychev I., Correa M., McGuire P. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015. Vol. 25, issue 8. P. 1225–1238.
197. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress / I. S. Wittstein, D. R. Thiemann, J. A. C. Lima et al. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 539–548.
198. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma and urine: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression / Roy A., Pickar D., De Jong J. et al. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1988. Vol. 45. P. 849–57.
199. O'Brien K., Cherbuin N., Anstey K. J. Depression as a risk factor for cardiovascular disease-systematic review and meta-analysis. *MSJA.* 2014. Vol. 5. P. 8–20.

200. Obesity and Its Potential Effects on Antidepressant Treatment Outcomes in Patients with Depressive Disorders: A Literature Review / Y. S. Woo, H.-J. Seo, R. S. McIntyre, W.-M. Bahk. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17 (1). P. 1–20.

201. Objective methods for reliable detection of concealed depression / Solomon C., Valstar M. F., Morriss R. K., Crowe J. *Front. ICT.* 2015. Vol. 2 (5). P. 1–25.

202. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction / R. C. Ziegelstein, J. A. Fauerbach, S. S. Stevens et al. *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 60. P. 1818–1823.

203. Patients With Depressive Symptoms Have Lower Health Status Benefits After Coronary Artery Bypass Surgery / S. Mallik, H. M. Krumholz, Z. Q. Lin et al. *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 271–277.

204. Patients' experiences with symptoms and needs in the early rehabilitation phase after coronary artery bypass grafting / Lie I., Bunch E. H., Smeby N. A. et al. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2012. Vol. 11, N 1. P. 14–24.

205. Pervichko E., Zinchenko Y., Martynov A. Peculiarities of Emotional Regulation with MVP Patients: A Study of the Effects of Rational-emotive Therapy. *Procedia - Social Behav. Sci.* 2013. Vol. 78. P. 290–294.

206. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Anti Depressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet substudy / Serebruany V. L., Glassman A. H., Malinin A. I. et al. *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 939–944.

207. Plotsky P., Owens M. J., Nemeroff C. B. Psychoneuroendocrinology of depression: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr. Clin. N. Am.* 1998. Vol. 21. P. 293–307.

208. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) levels in patients with cardiovascular diseases (CVDs) with and without depression / S.-S. Chang, H.-T. Yang, M. Palani et al. *Brain, Behav. Immun.* 2015. Vol. 44. P. 28–31.

209. Post-Myocardial Infarction Depression Clinical Practice Guideline Panel / L. A. Green, A. A. Michigan, W. P. Dickinso et al. ; AAFP Guideline for the Detection and Management of Post-Myocardial Infarction Depressio. *Ann. Fam. Med.* 2009. Vol.7. P. 71–79.

210. Post-traumatic stress disorder in medical settings: A focus on Venous Thromboembolism (VTE) / R. Hunte, S. Noble, S. Lewis et al. *Health Psychol. Update.* 2015. Vol. 24, issue 2. P. 17–24.

211. Practice of patient based quality assessment procedure in clinical chemistry unit at diagnostic laboratories in Nepal / P. Gyawali, S. Tamrakar, N. Lamsal et al. *Sunsari Technical Coll. J.* 2012. Vol. 1. P. 9–17.

212. Predictive relationship between depression and physical functioning after coronary surgery / F. Kendel, G. Gelbrich, M. Wirtz et al. *Arch. Intern. Med.* 2010. Vol. 170, N 19. P. 1717–1721.

213. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events / Melle J. P., de Jonge P., Spijkerman T. A. et al. *Psychosom. Med.* 2004. Vol. 66 (6). P. 814–822.

214. Prognostic Significance of Depression in Blacks With Heart Failure Insights From Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training / R. J. Mentz, Michael A. Babyak, Vera Bittner, Jerome L. Fleg, Steven J. Keteyian, Ann M. Swank et al. *Circulation: Heart Failure.* 2015. Vol. 8. P. 497–503.

215. Psychological disorders after coronary artery by-pass surgery: a one-year prospective study / Spezzaferri R., Modica M., Racca V. et al. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2009. Vol. 72. P. 200–205.

216. Psychological state in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery or percutaneous coronary intervention and their spouses /

H. Roohafza, M. Sadeghi, A. Khani et al. *Int. J. Nurs. Pract.* 2015. Vol. 21, issue 2. P. 214–220.

217. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology / N. Pogossova, H. Saner, S. S. Pedersen et al. *Prevent. Cardiol.* 2014. Vol. 21. P. 4–11.

218. Ramachandran S., Rajasekaran A., Manisenthilkumar K. T. Investigation of hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant activities of aqueous extract of *Terminalia paniculata* bark in diabetic rats. *Asian Pacific J. Tropic. Biomed.* 2012. Vol. 2, issue 4. P. 262–268.

219. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction / J. C. Huffman, F. A. Smith, M. A. Blais et al. *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 98. P. 319–24.

220. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert et al. *JASE.* 2009. Vol. 22. P. 107–133.

221. Red flags for persistent or worsening anxiety and depression after an acute cardiac event: a 6-month longitudinal study in regional and rural Australia / B. Murphy, D. Ludeman, P. Elliott et al. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2014. Vol. 21 (9). P. 1079–1089.

222. Relation of Depressive Symptoms With Coronary Artery Calcium Determined by Electron-Beam Computed Tomography (from the Rancho Bernardo Study) / J. Bellettiere, D. Kritz-Silverstein, G. A. Laughlin et al. *Am. J. Cardiol.* 2016. Vol. 117, issue 3. P. 325–332.

223. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT / J. P. van Melle, P. de Jonge, J. Ormel et al. *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 2650–2655.

224. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure / W. Jiang, J Alexander, E. Christopher et al. *Arch. Intern. Med.* 2001. Vol. 161. P. 1849–1856.

225. Rideout A., Lindsay G., Godwin J. Patient mortality in the 12 years following enrolment into a pre-surgical cardiac rehabilitation programme. *Clin. Rehabil.* 2012. Vol. 26 (7). P. 642–647.

226. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study / M. Tonelli, P. Muntner, A. Lloyd et al. *Lancet.* 2012. Vol. 380, issue 9844. P. 807–814.

227. Rozanski A., Berman D. S. Silent myocardial ischemia, I: pathophysiology frequency of occurrence and approaches toward detection. *Am. Heart J.* 1987. Vol. 114. P. 615–626.

228. Rudisch B., Nemeroff C. B. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol. Psychiatry.* 2003. Vol. 54. P. 227–240.

229. Ruhm C. J. Recessions, healthy no more? *J. Health Economics.* 2015. Vol. 42. P. 17–28.

230. Rymaszewska J., Kiejna A. Depression and anxiety in coronary artery bypass grafting patients. *Eur. Psychiatry.* 2003. Vol. 18. P. 155–160.

231. Sabarudin A., Sun Z., Ng K.-H. A systematic review of radiation dose associated with different generations of multidetector CT coronary angiography. *J. Med. Imag. Radiat. Oncol.* 2012. Vol. 56. P. 5–17.

232. Saint Onge J. M., Krueger P. M., Rogers R. G. The Relationship Between Major Depression and Nonsuicide Mortality for U.S. Adults: The Importance of Health Behaviors. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2014. Vol. 69 (4). P. 622–632.

233. Savoy S. M., Penckofer S. Depressive Symptoms Impact Health-Promoting Lifestyle Behaviors and Quality of Life in Healthy Women. *J. Cardiovasc. Nurs.* 2015. Vol. 30, issue 4. P. 360–372.



234. Seligman F., Nemeroff C. B. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Affec. Disord. Traum. Brain Injury: Qatar Clin. Neurosci. Conf.* 2015. Vol. 1345. P. 25–35.

235. Sertralin treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina / Glassman A. H., O'Connor C. M., Califf R. M. et al. *JAMA.* 2002. Vol. 228. P. 701–709.

236. Sex differences in experimental measures of pain sensitivity and endogenous pain inhibition / H. W. Bulls, E. L. Freeman, A. J. B. Anderson et al. *J. Pain. Res.* 2015. Vol. 8. P. 311–320.

237. Sheps D. S., Rozansky A. From feeling blue to clinical depression: exploring the pathogenicity of depressive symptoms and their management in cardiac practice. *Psychosom. Med.* 2005. Vol. 67, suppl. 1. P. 2–5.

238. Short early filling deceleration time on day 1 after acute myocardial infarction is associated with short and long term left ventricular remodeling / P. Otasevic, A. N. Neskovic, Z. Popovic et al. *Heart.* 2001. Vol. 85. P. 527–532.

239. Simvastatin versus atorvastatin for improving mild to moderate depression in post-coronary artery bypass graft patients: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial / Abbasi S. H., Mohammadinejad P., Shahmansouri N. et al. *J. Affect. Disord.* 2015. Vol. 183. P. 149–155.

240. Smiseth O. A., Thompson C. R. Atrioventricular filling dynamics, diastolic function and dysfunction. *Heart Fail. Rev.* 2000. Vol. 5 (4). P. 291–299.

241. Sotiropoulos F., Bao Le T., Gilmanov A. Fluid Mechanics of Heart Valves and Their Replacements. *Ann. Rev. Fluid Mechanics.* 2016. Vol. 48. P. 259–283.

242. Stewart J. C., Perkins A. J., Callahan C. M. Effect of Collaborative Care for Depression on Risk of Cardiovascular Events: Data from the IMPACT Randomized Controlled Trial. *Psychosom. Med.* 2014. Vol. 76 (1). P. 29–37.

243. Sun J., Buys N. A comparison between a Tai Chi programme and usual medical care programme chronic cardiac participants in quality of life,

psychological health, resilience, blood pressure, and body mass index. *Int. J. Disab. Hum. Develop.* 2014. Vol. 13, issue 1. P. 1–8.

244. Sveinsdótti H., Ingadóttir B. Predictors of psychological distress in patients at home following cardiac surgery: an explorative panel study. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2012. Vol. 11. P. 339–348.

245. The Association Between Depressive Disorder and Cardiac Autonomic Control in Adults 60 Years and Older / Licht C. M., Naarding P., Penninx B. W. et al. *Psychosom. Med.* 2015. Vol. 77, issue 3. P. 279–291.

246. The effect of heart failure nurse consultations on heart failure patients' illness beliefs, mood and quality of life over a six-month period / R. Lucas, J. P. Riley, P. A. Mehta et al. *J. Clin. Nurs.* 2015. Vol. 24, issue 1-2. P. 256–265.

247. The prevalence of unrecognized depression in patients with acute coronary syndrome / A. A. Amin, A. M. H. Jones, K. Nugent et al. *Am. Heart J.* 2006. Vol. 152. P. 928–34.

248. The risk factors for depression in first myocardial infarction patients / Dickens C., Percival C., Mc Gowan L. et al. *Psychol. Med.* 2004. Vol. 34. P. 1083–1092.

249. The Role of Inflammation in Mediating Risk for Medical Disorders in Depressed Patients. *Psychiatric Annals.* 2015. Vol. 45. P. 249–254.

250. The study of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: the essential for the clinician / Vizzardi E., Faggiano P., Chiari E. et al. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2009. Vol. 72. P. 23–28.

251. Use of antidepressants and the risk of myocardial infarction in middle-aged and older adults: a matched case-control study / R. Noordam, N. Aarts, M. J. G. Leening et al. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2016. Vol. 72, issue 2. P. 211–218.

252. UKMi Q&A 55.6. What is the antidepressant of choice in coronary heart disease (CHD)? October 2014, updated September 2016. Available at:

<https://www.sps.nhs.uk/articles/what-is-the-antidepressant-of-choice-in-coronary-heart-disease-chd/> (accessed 17 November 2016).

253. van Harten A. E., Scheeren T. W. L., Absalom A. R. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012. Vol. 67, issue 3. P. 280–293.

254. Who is at risk of post- MI depressive symptoms? / T. A. Spijkerman, R. H. S. van den Brink, J. H. C. Jansen et al. *J. Psychosom. Res.* 2005. Vol. 58. P. 425–32.

255. Worrall-Carter L., Ski C. F., Thompson D. R. Recognition and referral of depression in patients with heart diseases. *Eur. J. Cardiovasc Nurs.* 2012. Vol. 11. P. 231–238.

256. Ziegelstein R. C., Thombs B. D. The brain and the heart: the twain meet. *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 2607–2608.

257. Zinchenko Y., Pervichko E., Martynov A. Emotional Experiences and Coping Processes in the Context of Verification of Psychosomatic Hypotheses in MVP Patients. *Procedia - Social and Behav. Sci.* 2013. Vol. 86. P. 47 – 52.

## Додаток А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Філімонова І. В. Предиктори виникнення депресивних розладів у хворих на ішемічну хворобу серця після реваскуляризації міокарда. *Сучасні мед. технології*. 2016. № 2. С. 76–81.
2. Філімонова І. В. Особливості реакції симпато-адреналової системи хворих з депресивними розладами після реваскуляризації міокарда. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 3. С. 15–19.
3. Фуштей І. М., Філімонова І. В. Діагностичні та лікувальні заходи у хворих з постінфарктним кардіосклерозом після реваскуляризації міокарда при виявленні депресивних розладів. *Ліки України плюс*. 2016. №3 (28). С. 79–84. (Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних).
4. Фуштей І. М., Філімонова І. В., Сидь Е. В. Изменение показателей variability сердечного ритма под влиянием антидепрессанта (флувоксамина) у больных с ишемической болезнью сердца постинфарктным кардиосклерозом после реваскуляризаций. *Психиатрия, психотерапия и клинич. психология*. Минск, 2016. Т. 7, № 4. – С. 563–571. (Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних).
5. Фуштей І. М., Філімонова І. В., Сидь Е. В. Влияние депрессивного расстройства на показатели variability сердечного ритма у пациентов-мужчин с ИБС после коронарных реваскуляризаций. *Кардиология в Беларуси*. Минск, 2016. Т. 8, № 4. С. 497–506. (Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).

6. Фуштей И. М., Филимонова И. В. Влияние депрессивных и тревожных расстройств в пред- и послеоперационный период у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями после аортокоронарного шунтирования на прогноз выздоровления. *Ліки України*. 2015. № 3. С. 39–45. (Дисертантом проведено літературний пошук).

7. Фуштей И. М., Філімонова І. В., Сидь Є. В. Оптимізація лікування стрес-індукованої ішемії міокарда у пацієнтів з серцево - судинними захворюваннями. *Кровообіг та гемостаз*. 2014. № 3-4. С. 41–47. (Дисертантом проведено літературний пошук).

8. Депресивні розлади в кардіологічній практиці / І. М. Фуштей, І. В. Філімонова, Є. В. Сідь, Г. В. Падалка. *Сучасні мед. технології*. 2016. № 3. С. 84–89. (Дисертантом проведено літературний пошук, оформлення статті).

9. Оцінка ефективності застосування препарату «Неокардил» для зменшення факторів ризику захворювань серцево-судинної системи при первинній профілактиці / М. М. Долженко, О. О. Нудченко, С. З. Лур'є, Х. А. Камінська, А. Я. Базилевич, І. В. Філімонова. *Сімейна медицина*. 2014. № 5. С. 34–48. (Дисертантом проведено літературний пошук).

10. Філімонова І. В. Вплив тривожно-депресивних розладів на показники ВСР у хворих на ІХС після коронарних реваскуляризацій. *Сучасні підходи до терапії та реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією* : тези за матеріалами Всеукр. наук.-практ. конф. (17-18 бер. 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 50–51.

11. Філімонова І. В. Вплив психоемоційного стресу на стан симпатoadреналової системи після реваскуляризації міокарда. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 4: матеріали VII нац. конгресу анестезіологів України (21-24 вер. 2016 р.). С. 239.

12. Фуштей И. М., Філімонова І. В., Сідь Є. В. Сучасна фармакотерапія тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з серцево-судинною патологією.

*Ліки-людині - 2016. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів (Харків, 08 квіт. 2016 р.).* Х., 2016. С. 206–208. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

13. Фуштей І. М., Філімонова І. В., Сідь Є. В. Вплив афективних розладів на показники міокардіальної функції хворих на ІХС після АКШ. *Медицина неотложных состояний.* 2016. № 4 : матеріали VII нац. конгресу анестезіологів України (21-24 вер. 2016 р.). С. 241. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

14. Роль аналізу варіабельності серцевого ритму у стратифікації ризику раптової смерті / Б. М. Голдовський, К. В. Серіков, О. А. Льовкін, Ю. В. Юрчак, І. В. Філімонова, Н. В. Настека. *Щорічні терапевтичні читання: сучасні лікувально-діагностичні технології, присвяч. пам'яті академіка Л.Т.Малої: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (25-26 квіт. 2013 р.).* Х., 2013. С. 236. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

## Додаток Б

### АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основні результати дисертаційної роботи представлені та обговорені на XXXIII всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів (м. Запоріжжя, 2016 р.); на всеукраїнській науково-практичній реєстровій конференції «Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі, лікуванні та профілактиці внутрішніх хвороб - 2016» (м. Запоріжжя, 2016 р.); на 75-й, 76-й, 77-й, 78-й підсумкових науково-практичних конференціях ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя, 2014-2017 рр.); на всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні підходи до терапії та реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією - 2016» (м. Запоріжжя, 2016 р.).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр терапії, клінічної фармакології та ендокринології, терапії, фізіотерапії, курортології і профпатології, кардіології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» 26 травня 2016 року.