

**НАО «ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МАРАТА ОСПАНОВА»**

**АННОТАЦИЯ
PhD ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

Наименование темы: Эффективность реабилитационной программы у пациентов с инфарктом миокарда на уровне ПМСП

Направление подготовки: 6D110100 «Медицина»

Группа образовательных программ: D 141 «Медицина»

ФИО докторанта: Жаманкулова Дамира Гиниатовна

Сроки выполнения: 2018-2021гг

Научные консультанты: к.м.н., ассоциированный профессор
Жамалиева Лаззат Манбетжановна,
к.м.н. ассоциированный профессор
Базаргалиев Ерлан Шаймерденович.

Зарубежный консультант: доктор медицины, профессор
Гржибовский Андрей Мечиславович

Актобе, 2024

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности в мире и основным препятствием для устойчивого развития человечества [1]. По данным ВОЗ, в 2016 году от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 17,9 миллиона человек, что составляет 31% всех случаев смерти в мире. Из этих смертей 85% вызваны сердечным приступом и инсультом. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет свой значительный вклад в потерю здоровья во всех регионах мира [2, 3], однако уровни смертности от ИБС между странами различаются более чем в 20 раз [4]. Из 17 миллионов преждевременных смертей от неинфекционных заболеваний в 2015 г. 82% приходится на страны с низким и средним уровнем доходов, а 37% вызваны ССЗ. Стандартизованные по возрасту коэффициенты смертности от ИБС на 100 000 человек на душу населения в год были намного выше в Казахстане (97), чем в США (60), Бразилии (54) и Великобритании (46), при гораздо меньшей разнице в других причинах смерти [5].

По данным казахстанских авторов смертность от ССЗ в Казахстане еще выше и составляла в 2015 году 219,0 на 100 000, среди них ИБС и ЦВЗ, занимали 47,7% и 36,4% соответственно. [6,7,8]. Показатель первичной заболеваемости по ССЗ в Казахстане с 2010 по 2014 годы вырос почти на 15% (с 2086,7 на 100 тыс. населения до 2394,7). За эти же годы в Казахстане наблюдается рост показателя заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ), показатель смертности которого доходит до 30-50%. Уровень смертности от ИМ по данным ВОЗ равен в Казахстане 55,7%. , в России - 44%, в США - 42,2% [9].

Реабилитация пациентов с заболеваниями сердца в ПМСП является наиболее важным научно обоснованным вмешательством для снижения риска повторной госпитализации и смертности от всех причин после ИМ [10]. Известно, что кардиореабилитация (КР) у пациентов с ИБС помимо снижения смертности и последующих госпитализаций, улучшает течение заболевания, повышает толерантность к физической нагрузке и качество жизни [11]. Реабилитация после ИМ включает в себя изменение образа жизни, физические тренировки, самоменеджмент, психосоциальные мероприятия. Большинство ССЗ можно предотвратить путем устранения поведенческих факторов риска, таких как употребление табака, нездоровое питание и ожирение, недостаточная физическая активность и вредное употребление алкоголя [12,13]. Но несмотря на доказанную эффективность КР, охват пациентов с ИМ восстановительными программами остается низким. Так, например, в западных странах в программе КР после ИМ участвуют не более 25-35% пациентов [14,15].

Проводимые в Казахстане мероприятия по первичной и вторичной профилактике ССЗ показали, что подавляющее большинство пациентов с ССЗ продолжают курить, неправильно питаться и мало двигаться, плохо контролируют уровень липидов крови, что отрицательно влияет на прогноз их жизни и здоровья. Клинический протокол по КР в амбулаторных условиях не соответствует современным научно-обоснованным рекомендациям, не предусмотрены активное вовлечение пациентов и помощь им в домашних условиях. Не хватает врачей разных специальностей и мультидисциплинарных команд, необходимых для КР в ПМСП. Однако, уже известно, что другие работники системы здравоохранения, например, медицинские сестры, помощники врачей, успешно проводят профилактические программы [16]. Обучать пациентов по физической активности, правильному питанию, по отказу от курения, поддерживать прием медикаментов, помогать участковому врачу и кардиологу реализовывать реабилитационные программы могут обученные студенты-медики, однако таких исследований не проводилось. Кроме того, эти исследования продемонстрировали положительное влияние среднего медперсонала для вторичной профилактики у пациентов с ССЗ [17]. Целью настоящего исследования являлась оценка воздействия амбулаторной реабилитационной программы, осуществляемой обученными студентами медицинского университета под руководством врача-наставника, проводимой по разработанной методике и интегрированной в рутинный алгоритм поликлинического ухода за пациентами, перенесшими ИМ.

Цель исследования: Оценить эффективность разработанной реабилитационной программы для пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в амбулаторных условиях.

Задачи исследования:

1. Провести эпидемиологическое исследование по выживаемости пациентов после инфаркта миокарда в Актобе за период 2008-2018 гг
2. Разработать на основе международных рекомендаций амбулаторную реабилитационную программу для пациентов после инфаркта миокарда для внедрения и последующей оценки ее эффективности
3. Провести проспективное рандомизированное контролируемое исследование эффективности разработанной программы реабилитации в городе Актобе в 2 группах пациентов с инфарктом миокарда: включенные в программу разработанной реабилитационной программы и получающие стандартную помощь в течение года для изучения частоты повторных инфарктов миокарда, инсультов, общей смертности, повторных госпитализаций в профильный стационар, а также приверженности пациентов к медицинским рекомендациям, изменению образа жизни, навыков самоконтроля и само-менеджмента.

Материалы и методы исследования:

Для первой задачи:

Дизайн данного исследования – ретроспективное обсервационное исследование.

В качестве объектов исследования были использованы медицинские карты пациентов, перенесших инфаркт миокарда и выписанных из всех стационаров города Актобе (МЦ ЗКГМУ имени Марата Оспанова, АМЦ, ЖДБ, БСМП) за период с января 2008 года до сентября 2018 года. Всего было проанализировано 606 историй болезни. Из медицинских карт были выкопированы данные пациентов с верифицированным диагнозом Инфаркт миокарда, которые были занесены с базу данных.

Были получены с отдела РАГС города Актобе сведения о статусе Жив/Умер пациентов, перенесших Острый инфаркт миокарда в 2008-2009 годах (если умер, то дату смерти), по состоянию на 20.08.2019 года для изучения 10-летней выживаемости с приложением списка пациентов.

Полные данные были у 592 человек, из них 397 мужчин и 195 женщин. Средний возраст составил $61,5 \pm 12,2$ лет. Все пациенты получали только медикаментозную терапию (без операции). Полученные данные также были занесены в базу данных. Для статистического анализа выживаемости был использован метод Каплана-Мейера с построением кривой выживаемости и таблицы дожития. Обработка данных была проведена в программе SPSS. Помимо общей выживаемости были рассчитана выживаемость в зависимости от пола, возраста, а также в зависимости от наличия в анамнезе таких факторов риска, как артериальная гипертензия (по степеням), сахарный диабет и перенесенный ранее инфаркт миокарда.

Для второй задачи:

С учетом ограниченности ресурсов нами было принято решение об использовании метода контекстуализации готового международного руководства для создания реабилитационной программы (РП) по реабилитации инфаркта миокарда.

Мы выполнили четырехэтапный процесс контекстуализации КПП:

Фаза 1 - Анализ контекста. Мы провели ретроспективное исследование выживаемости пациентов после инфаркта миокарда, обзор клинических протоколов по реабилитации пациентов с ССЗ МЗ РК, нормативные документы, регулирующие диспансерное наблюдение за хроническими больными, выдачу бесплатных лекарственных препаратов, амбулаторные карты пациентов, оценили текущую практику помощи пациентам после инфаркта миокарда в организациях ПМСП на предмет контекстуальных факторов, поведенческие паттерны населения и пациентов, влияющих на эффективность реабилитации в амбулаторных условиях.

Фаза 2 - Поиск и оценка. Работа была сосредоточена на выявлении стратегий реабилитации пациентов, перенесших ИМ. Был проведен поиск с целью выявления и оценки существующих международных КПП для ПМСП по амбулаторной реабилитации ИМ, доступных для чтения. Мы провели поиск в онлайн-базах данных Medline, Guidelines International Network, National Institute for Health and Care Excellence, Scottish Intercollegiate Guidelines Network National Guideline Clearinghouse, используя заранее определенные ключевые слова (реабилитация, инфаркт миокарда, первичная медико-санитарная помощь). Методологическое качество КР, соответствующих критериям включения, оценивалось с помощью AGREE II.

Фаза 3 - Контекстная интеграция. Информация, полученная на предыдущих этапах, была использована докторантом и научным консультантом для обсуждения клинических рекомендаций отобранного КПП с учетом применимости и приемлемости для условий ПМСП г. Актобе. Одобренные рекомендации с их контекстными дополнениями были собраны в предварительный текст РП.

Фаза 4 - Внешняя рецензия. Предварительный вариант РП был передан двум внешним рецензентам, кардиологам экспертного уровня, для получения их мнений о приемлемости и применимости РП для местных условий. Критерии применимости включали организационные аспекты помощи, доступность медицинских услуг, характеристики населения и пациентов. Вопросы, касающиеся приемлемости, были сосредоточены на сильных и слабых сторонах КПП, предложениях по модификации, влиянии на текущие процессы, необходимом обучении, барьерах и помощниках, задействовании ресурсов и практичности.

Для третьей задачи:

Дизайн исследования

Данное исследование является открытым рандомизированным контролируемым испытанием, сравнивающим разработанную амбулаторную программу реабилитации пациентов после ИМ (проводимую дополнительно к стандартной помощи) со стандартной помощью в амбулаторных условиях.

Формулировка исследовательского вопроса по схеме PICO:

P – пациенты с инфарктом миокарда

I – проводимая реабилитационная программа в дополнение к стандартной помощи

C – стандартная амбулаторная помощь

O – смерть, экстренные госпитализации, повторный ИМ, инсульт, утяжеление класса ХСН, САД, ДАД, ЧСС, приверженность к приему медикаментов, показатели липидного обмена, ИМТ, окружность талии, курение и количество выкуриваемых сигарет, толерантность в ФН.

T – длительность исследования 1 год.

Характеристика объектов исследования (P)

В исследование включались все пациенты, находившиеся в кардиологическом отделении стационара города Актобе с диагнозом «Острый инфаркт миокарда» при условии подписания ими информированного согласия.

Набор участников проводился на базе МЦентра ЗКМУ, от руководства которого было получено согласие на доступ к медицинским данным и к пациентам.

В стационаре после получения ИС с пациентами проводились: сбор информации, оценка состояния пациентов, заполнение участниками опросников (по качеству жизни, уровню тревоги и депрессии и по питанию). Результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований, информация о проведенном лечении и рекомендациях были выписаны из медицинских карт пациентов.

За отведенный период времени с 01.04.2019 года по 31.03.2020 года в кардиологическом отделении МЦ ЗКГМУ имени Марата Оспанова проходили лечение 207 пациентов и диагнозом Острый инфаркт миокарда. Из них 30 человек отказались от участия в исследовании, 22 человека не вошли в исследование по критериям исключения.

Таким образом, всего в нашем исследовании участвовало 155 пациентов. Трое из них (1,9%), не завершили участие в исследовании: один отказался от участия через месяц после выписки, двое были потеряны после выписки (к врачам по месту жительства не обращались, на контакт не выходили). 7 пациентов (4,5%) умерли в течение года после выписки. Закончили исследование 145 пациентов.

Пациенты были рандомизированы с помощью генератора случайных чисел в 2 группы: основную и контрольную. Рандомизация проводилась с соотношением 1:1 между основной и контрольной группами.

Критерии включения в исследование: Все пациенты с острым ИМ, выписывающиеся из больниц города Актобе, и согласившиеся на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие сопутствующей патологии, которая может сместить результаты исследования: декомпенсированная сердечная, почечная, печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, когнитивные нарушения
- проживание в дальних районах Актыбинской области
- возрастная потеря слуха
- энцефалопатии
- отказ от участия.

Характеристика вмешательства (I)

Участникам основной группы на фоне стандартной помощи проводилась разработанная на основе современных международных рекомендаций амбулаторная программа реабилитации, которая осуществлялась прошедшими обучение студентами медицинского университета в рамках волонтерского движения и координируемая клиническими преподавателями, разработчиками программы. Обученные студенты-волонтеры выполняли визиты к пациентам на дому.

Каждый визит был рассчитан на 60 минут и состоял из 2-х частей. Первая часть – установление контакта, оценка клинического состояния пациента (опрос с целью выяснения самочувствия, жалоб пациента, наличия изменений со времени предыдущего визита), измерение следующих параметров: артериальное давление, частота сердечных сокращений, вес и объем талии. У курящих пациентов спрашивали о количестве выкуриваемых сигарет. Также оценивали наличие коморбидных состояний и назначенную терапию. Вторая часть – обучение пациента, поддержка, мотивация при необходимости. Для каждого визита во второй части была предложена тема, которая должна была соблюдаться студентами.

Визит 1 – обучение по лекарственным препаратам. На данном визите проводилось пациент-ориентированное информирование (методом Калгари-Кембридж) пациента по обязательным для приема после инфаркта миокарда препаратам. Для повышения приверженности пациентов к медикаментозной терапии выяснялись вопросы, отношение пациентов к ЛП, в случае нежелания пациентов принимать препараты - их причины, обсуждались с пациентом приемлемые для них способы напоминания о приеме препаратов. Также информировали пациентов о «целевых показателях» АД, ЧСС, холестерина, ЛПНП и др., вовлекая пациентов в мониторинг лечения.

Визит 2 – обучение по физической активности. На данном визите вначале проводился тест 6-минутной ходьбы для определения исходного уровня физической активности пациента. Далее – объяснение результатов теста, и его целевые значения, обсуждение физической активности пациента с точки зрения влияния на риск ССЗ, выяснялась готовность пациента к повышению уровня физической активности. Предоставлялась информация о видах физической активности, рекомендуемых после инфаркта миокарда, при этом пациент сам выбирал приемлемый для него вид активности. После этого составлялся индивидуальный план физической активности для данного пациента.

Визит 3 – обучение по питанию. На данном визите выяснялись пищевые привычки пациента с точки зрения влияния на риск ССЗ, выяснялась готовность пациента к

изменению питания, проводилось информирование о вариантах нового пищевого поведения. В основу информирования брались Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). Пациенту предоставлялся выбор приемлемых для него рекомендаций, после чего составлялся индивидуальный план питания для данного пациента.

Визит 4 – обучение по отказу от курения или снижению веса, в зависимости от наличия фактора риска. На данном визите оценивался исходный статус курения (сколько сигарет в день выкуривает, сколько лет курит) или исходный вес пациента, ОТ, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Далее проводилось информирование пациента с использованием техники мотивационного интервью (МИ) по отказу от курения/снижению веса. Составлялся индивидуальный план по отказу от курения/снижению веса, приемлемый для данного пациента.

Визит 5 и далее – поддерживающие визиты, во время которых проверялись соблюдение рекомендаций, выполнялись повторные МИ и повторное обучение при необходимости, обсуждались изменения состояния пациента, ответы на вопросы. При необходимости плановых повторных ЧКВ или АКШ/МКШ рекомендовалось получение направления от участкового врача ВОП или кардиолога.

Первые два месяца визиты осуществлялись не реже 1 раза в неделю, в последующие месяцы - 1 раз в 2-3 недели. Кроме того, осуществлялось телефонное общение при необходимости в любое время.

Координирующий преподаватель-наставник проводил сессии со студентами, помогал в случае возникновения вопросов, или выполнял визиты вместе со студентами при необходимости.

Стандартная амбулаторная помощь (С)

В обеих группах пациентам предоставлялась стандартная помощь согласно действующему в Казахстане клиническому протоколу МЗ РК по реабилитации пациентов с кардиологическими заболеваниями, также по приказу по диспансерному ведению на этапе ПМСП хронических больных. «Стандартная» амбулаторная помощь пациентам после ИМ в организациях первичной помощи включала в себя регистрацию в списке пациентов, подлежащих длительному наблюдению (диспансерный учет) в течение 12 месяцев, назначение и выписывание основных групп лекарственных препаратов (бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антитромбоцитарные, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, статины) по рецептам бесплатного отпуска, лабораторно-инструментальные исследования в определенные сроки (после выписки из стационара, через 2,3,6,12 месяцев после ОКС) согласно приказу №647 МЗ РК, предоставление услуг в течение 7 рабочих дней (дозированная ходьба, динамические тренировки на велоэргометре, лазерная терапия, бальнеотерапия, массаж шейно-воротниковой зоны) согласно Протоколу РК по реабилитации, бесплатный 10-дневный курс КР в реабилитационном центре (РЦ) города.

Оценка эффективности (О)

В качестве основных критериев эффективности использованы: смерть, экстренные госпитализации в профильный стационар, повторный инфаркт миокарда, инсульт, утяжеление класса ХСН, качество жизни с помощью MacNew Heart Disease HRQL.

В качестве дополнительных критериев эффективности использованы: САД, ДАД, ЧСС, доля пациентов, достигших целевых показателей АД; приверженность к приему медикаментов; биохимические показатели крови (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, доля пациентов, достигших целевых показателей ЛПНП; индекс массы тела; окружность талии; курение и количество выкуриваемых сигарет; толерантность к физической нагрузке с помощью ТШХ; изменение пищевого поведения с помощью FFQ; уровень депрессии и тревог и с помощью тестов HRDS, HADS.

Длительность исследования (Т)

Общая длительность исследования – 2 года: набор пациентов проводился с 1 апреля 2019 года по 31 марта 2020 года (в течение года), затем пациенты в течение года

находились под наблюдением. Оценка результатов вмешательства проведена через 12 месяцев от начала исследования.

Характеристика методов исследования

Частотный опросник питания (Food frequency questionnaire) представляет собой инструмент оценки питания, предоставляемый в виде вопросника для оценки частоты и, в некоторых случаях, информации о размере порции, о потреблении продуктов питания и напитков за последний год. Данный опросник был валидизирован и адаптирован для жителей Казахстана [18].

Опросник оценки качества жизни. Анкета MacNew Heart Disease HRQL состоит из 27 элементов, которые подразделяются на три области (шкала доменов физических ограничений из 13 элементов, шкала доменов эмоциональных функций из 14 элементов и шкала доменов социальных функций из 13 элементов). В данном исследовании использовалась версия опросника, валидизированная для русскоязычной популяции [19].

Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression) предназначен для количественной оценки состояния пациентов с депрессивными расстройствами. Он состоит из 21 вопроса [20].

Госпитальная шкала тревоги и депрессии. Бинарная шкала HADS делится на 2 подшкалы: «тревоги» и «депрессии». При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по каждой подшкале. Клинически значимым снижением уровня тревоги и депрессии считали снижение минимум на 3 балла по шкале HDRS, на 1,7 баллов по шкале HADS, и/или SMD выше 0,3 [22-24].

Тест 6-минутной ходьбы. Тест позволяет оценить уровень повседневной активности больных, а его результаты хорошо коррелируют с показателями качества жизни, их можно использовать в качестве дополнительных критериев оценки эффективности лечения и реабилитации больных. При оценке динамики теста минимальным значимым улучшением считается увеличение дистанции на 33–41,8 м [25-27].

Статистические методы исследования

Количественные непрерывные переменные представлены средней арифметической и стандартным отклонением, медианой с межквартильным размахом в зависимости от допущений. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных чисел и процентных долей, с расчетом 95% ДИ. Сравнения между группами для непрерывных переменных проводились по критерию Манна-Уитни (для сравнения независимых выборок), Вилкоксона (для парных сравнений), для категориальных - с помощью критериев хи-квадрат и точного критерия Фишера для независимых выборок и критерия Мак-Нимара для сравнения парных выборок. Рассчитывали величину эффекта для всех проведенных тестов. Для сравнения двух средних значений мы использовали дельту Коэна или Гласса, если группа имеет другое стандартное отклонение, в качестве измерения величины эффекта. Значение 0,20 указывает на небольшой эффект, 0,50 - на средний эффект и 0,80 – на сильный эффект. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Результаты

Результаты по первой задаче

Общая 10-летняя выживаемость пациентов после ОИМ составила 38,2% . Среднее время дожития пациентов составило 92 месяца (95%ДИ 76,3; 107,7).

Используя регрессионный анализ Кокса, выживаемость была связана с возрастом (Отношение риска (ОР) 1,05, 95% ДИ 1,04-1,06, значимость 0,000); сахарным диабетом в анамнезе (ОР 1,49 95% ДИ 1,15; 1,94, значимость 0,003) и ОНМК в анамнезе (ОР 1,89 95% ДИ 1,10; 3,25, значимость 0,021).

Сравнение выживаемости в зависимости от пола. Выживаемость у женщин составила 30,4%, у мужчин составила 42,0%. Анализ показал, что уровень выживаемости

женщин ниже, чем у мужчин ($p = 0,007$). Однако нужно отметить, что средний возраст развития ИМ у женщин $67,22 \pm 11,86$, а у мужчин всего $58,64 \pm 11,36$.

Сравнение выживаемости в зависимости от возраста. Данные были сгруппированы в возрастные группы согласно рекомендациям ВОЗ. Возраст оказался значимым показателем, так как уровень значимости $p = 0,000$. Чем старше возрастная группа, тем меньше процент выживаемости. В группе пациентов молодого возраста – 71,2%; В группе пациентов среднего возраста – 58%; В группе пожилых пациентов – 25,7%; В группе пациентов старческого возраста – 3,6%. Различия между группами являются статистически значимыми/

Сравнение выживаемости в зависимости от уровня АД: у пациентов без АГ – 57,1%; У пациентов с 1 степенью АГ – 63,6%; У пациентов со 2 степенью АГ – 39,2%; У пациентов с 3 степенью АГ – 36,0%. $p = 0,046$.

Сравнение выживаемости в зависимости от наличия СД. Процент выживших пациентов, у которых имеется данное заболевание существенно ниже. Выживаемость при СД составляет около 25,5%, у лиц без диабета – 40,7%.

Сравнение выживаемости в зависимости от инфаркта в анамнезе. У пациентов с повторным ИМ – 27,9%, у пациентов с первым ИМ – 45,63%. Наличие в анамнезе пациента ранее перенесенного ИМ, оказалось значимым ($p=0,000$), и пациенты у которых инфаркт случился впервые, выживают лучше.

Сравнение выживаемости в зависимости от ОНМК в анамнезе. ОНМК – это предиктор, показывающий был ли в анамнезе у пациента инсульт. По графику видно, что смертность пациентов, перенесших ОНМК выше. Значимость предиктора не вызывает сомнений ($p=0,000$). У пациентов с инсультом в анамнезе – 12,5%, у пациентов без инсульта – 38,9%.

Таким образом, 10-летняя выживаемость после инфаркта миокарда составила 38,7%. Выживаемость у пациентов старшего возраста, с более высокими стадиями артериальной гипертензии, рецидивирующим ОИМ и с сопутствующим диабетом была ниже, чем у пациентов более молодого возраста с более низкими стадиями артериальной гипертензии, с первичным ОИМ и без диабета.

Результаты по второй задаче

Разработанная программа амбулаторной реабилитации пациентов после инфаркта миокарда представляет собой комплекс научно-обоснованных вмешательств, который пациент согласованно с мультидисциплинарной командой (МДК) организации ПМСП (участковый врач, медсестры, психолог, социальный работник, специалисты) применяет в условиях поликлиники/СВА, дома и/или на работе, непрерывно в течение всей жизни, с целью улучшения текущего состояния и прогноза. Все пациенты, выписанные после госпитализации по поводу острого ИМ и не имеющие тяжелых когнитивных нарушений, приглашаются на программу. В рамках диссертационного исследования докторант и обученные студенты-волонтеры оценивали функциональное состояние пациента, назначали и контролировали медикаментозные и немедикаментозные вмешательства, обучали пациентов навыкам модификации ФР в начале и при последующих визитах, поддерживали длительное участие в программе реабилитации, оценивали симптомы тревоги и депрессии с помощью утвержденных тестов, координировали индивидуальный план наблюдения и посещений. Основными вмешательствами были: управление ЛС, физическая активность, отказ от курения, снижение веса, правильное питание.

Программа является инновационной, интеллектуальной собственностью авторов, соответствует статьям Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК., приказу МЗ РК «Об утверждении стандарта организации оказания медицинской реабилитации населению Республики Казахстан» от 27 декабря 2013 года № 759.

Результаты по третьей задаче

Сердечно-сосудистые исходы

В качестве конечных точек наблюдения (жестких критериев эффективности вмешательства) в нашем исследовании использованы такие показатели, как смерть, повторный ИМ, инсульт, экстренные госпитализации в кардиологический стационар и утяжеление класса ХСН.

За время наблюдения в обеих группах произошло 7 (4,6%) случаев смерти, 5 случаев ОНМК (3,3%), 11 повторных инфарктов миокарда (7,2%) и 12 экстренных госпитализаций в кардиологическое отделение по поводу нестабильной стенокардии (7,9%) и 7 случаев утяжеления ХСН по NYHA (4,6%). Частота событий в основной группе была ниже, чем в контрольной группе, статистически значимая разница выявлена по показателям экстренной госпитализации (ОР 0,185 (95%ДИ 0,04-0,82), $p=0,01$; ЧБНЛ 8,9) и прогрессирования ХСН (ОР 0,154 (95%ДИ 0,02-1,25), $p=0,04$; ЧБНЛ 14,3).

Оценка качества жизни

Анализ результатов опросника качества жизни показал разные результаты по трем доменам. При оценке эмоционального домена до проведения реабилитационных мероприятий средние значения баллов в основной и контрольной группе были примерно одинаковыми ($p=0,584$), через год в обеих группах наблюдается повышение качества жизни. Однако при сравнении До/После в основной группе различия достигают статистически значимых цифр ($p=0,000$), в то время как в контрольной группе различия за наблюдаемый период времени не значимы ($p=0,624$). Показатели физического домена при сравнении До вмешательства/Через год после вмешательства в обеих группах достигли статистически значимых различий ($p=0,000$ и $0,001$ соответственно). По социальному домену так же, как по эмоциональному, отмечается положительная динамика в обеих группах, однако в контрольной группе различия До/После оказались статистически не значимы ($p=0,863$), а в основной группе наблюдаются статистически значимые различия ($p=0,000$).

Модификация образа жизни (контроль факторов риска)

Питание

По употреблению алкоголя в начале исследования (на момент выписки из стационара) основная и контрольная группы были сопоставимы ($p=0,686$). После проведенной программы по модификации образа жизни через год после выписки между группами отмечается статистически значимая разница ($p=0,001$). По суточной калорийности рациона также в начале исследования группы между собой не различались ($p=0,852$). И, хотя и в основной, и в контрольной группах отмечалось снижение суточной калорийности, через год после выписки между группами отмечается статистически значимая разница ($p=0,000$).

Снижение калорийности отмечалось за счет всех основных составляющих пищевого рациона, причем в основной группе уменьшение потребления нутриентов было более выраженным. В результате проведенных повторных сессий с пациентами по коррекции питания статистически значимая разница между группами выявлена по потреблению углеводов и жиров, которые играют большую роль в процесса атерогенеза. При более подробном рассмотрении различных видов жиров можно заметить, что в контрольной группе уменьшение потребления жиров незначительное. В основной группе значительно уменьшено потребление насыщенных жирных кислот, в частности, холестерина.

К макроэлементам, имеющим наибольшее значение в работе сердечно-сосудистой системы, относятся К, Mg и Na. Как видно из таблицы 9, снижение К и Mg в контрольной группе более выражено, что не очень хорошо для работы ССЗ, в то время как снижение Na более выражено в основной группе ($p=0,000$). Поскольку избыточное поступление натрия с пищей вызывает задержку лишней жидкости в организме, то уменьшение его благоприятно сказывается на работе сердца и сосудов.

Если рассматривать отдельные группы продуктов, то мы также можем отметить, что в начале исследования опытная и контрольная группы не имели отличий по количеству потребляемых продуктов. При работе с пациентами основной группы мы акцентировали внимание на основные пять групп продуктов. Мы видим, что через год от начала

исследования употребление рыбы и рыбных продуктов в основной группе увеличилось более чем в три раза, в то время как в контрольной группе отмечалось лишь незначительное увеличение потребления этой группы продуктов. Уменьшение потребления мяса и мясных продуктов также более выражено в основной группе (на треть от исходного количества). Употребление орехов и семян в основной группе через год после выписки в шесть раз больше, чем в контрольной группе. По употреблению овощей и фруктов, как основных источников клетчатки, в основной группе отмечается положительная динамика, а в контрольной, наоборот, наблюдается уменьшение их потребления. В итоге, овощей в контрольной группе через год после выписки употреблялось в два раза меньше, чем в основной.

Таким образом, в контрольной группе мы наблюдаем только общее снижение калорийности рациона за счет всех компонентов, в то время как в основной группе после проведенной комплексной кардиореабилитации мы видим положительные результаты наших рекомендаций в виде снижения потребления красного мяса, увеличения потребления орехов и рыбы, уменьшения суточного употребления поваренной соли, увеличения свежих овощей и фруктов и уменьшения алкогольных напитков.

Учитывая, что традиционно у нас высокое потребление мясных продуктов, продукты средиземноморской диеты (морская рыба) у нас только замороженные и стоят дорого, мы делали упор на ежедневное употребление орехов, оливкового масла и свежих овощей. Наши мероприятия по коррекции питания у пациентов после ИМ в сочетании с физической активностью показали свою эффективность не только в виде снижения ИМТ и объема талии, но и снижением АД и улучшением липидного профиля крови.

Физическая активность

Повышение физической активности наших пациентов проводили в виде дозированной ходьбы с постепенным увеличением времени активности до 150 минут в неделю, а также в виде увеличения времени досуговой активности. Для оценки эффективности физической реабилитации использовали тест с 6-минутной ходьбой.

На момент выписки из стационара (до вмешательства) основная и контрольная группы были сопоставимы по показателю ТШХ, а через год после вмешательства группы статистически значимо отличались друг от друга ($p=0,0001$). Причем увеличение показателя ТШХ через год было зарегистрировано для обеих групп: для основной и контрольной на 24,3% и 10,3%, соответственно. Величина эффекта по Cohen для показателя 6-мин теста через год составила 0,8, что указывает на большой эффект вмешательства.

Курение

В нашем исследовании из 152 пациентов (трое выбыли) курящих было 75 человек.

На этапе выписки из стационара по количеству курящих пациентов группы были сопоставимы ($p=0,1031$), а через год уже значимо различаются ($p=0,0441$). Количество курящих в основной группе за этот период снизилось на 61,4% ($p<0,0001$), а в контрольной – только на 16,1% ($p=0,1336$). Среди курящих пациентов было установлено количество выкуриваемых за сутки сигарет. Количество выкуриваемых за день сигарет в начале исследования было одинаковым в обеих группах (20 сиг/сут), а через год в основной группе количество сигарет снизилось до 7, в то время как в контрольной осталось прежним, причем различия оказались статистически значимыми ($p=0,000$, размер эффекта -1,7). Таким образом, мы можем утверждать, что наше вмешательство в виде мотивирующих интервью по борьбе с курением в основной группе оказалось эффективным.

Избыточный вес и ожирение

При выписке группы сопоставимы по показателям, а через год показатели ИМТ ($p=0,039$) и ОТ ($p=0,01$) статистически значимо различаются между двумя сравниваемыми группами. В рассматриваемый период времени показатели ИМТ ($p=0,000$) и ОТ ($p=0,000$) статистически значимо изменились как в основной, так и в контрольной группах. Однако

в основной группе эти показатели уменьшились, а в контрольной, наоборот, увеличились, причем величина эффекта Cohen для ОТ через год составила -0,35 (средний эффект).

Показатель ИМТ для основной группы снизился на 4,0%, для контрольной группы увеличился на 1,7%, а показатель ОТ для основной группы он снизился на 3,4%, для контрольной группы увеличился на 1,8%.

Доля пациентов с ожирением (ИМТ>30 кг/м²) в основной группе снизилась с 21 (27,6%) до 12 (15,8%) человек, в контрольной повысилась с 21 (30,4%) до 22 (31,9%).

Артериальная гипертензия

По показателям АД и ЧСС при выписке из стационара основная и контрольная группы схожи между собой, однако через год между ними наблюдается статистически значимая разница ($p<0,0001$) по всем трем показателям. За период проведения вмешательства **Ошибка! Источник ссылки не найден.** показатели САД, ДАД и ЧСС в основной группе статистически значимо снизились ($p=0,000$). В контрольной группе статистически значимо уменьшился показатель ЧСС, а показатели САД и ДАД значимо не изменились. Также в таблице показан уровень эффекта вмешательства на АД и ЧСС – по всем показателям эффект большой.

Таким образом, показатель САД через год снизился в основной группе на 13,3% , в контрольной - на 3,6%, ДАД снизился в основной на 9,4%, в контрольной – на 1,7%, ЧСС снизился в основной и контрольной группах на 17,1% и 10,9%, соответственно.

К концу анализируемого периода больше пациентов в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой достигли целевых показателей АД. Целевого САД <130 мм рт.ст. в основной группе достигли 62 (81,6%), ДАД <80 мм рт.ст. 30 (39,5%) пациентов, тогда как в контрольной целевое САД через год имели 25 (36,2%), ДАД - 8 (11,6%) пациентов. Такие значимые результаты по снижению артериального давления и ЧСС в основной группе были достигнуты благодаря нашему вмешательству в виде комплексной реабилитационной программы по модификации образа жизни и повышению приверженности медикаментозной терапии.

Дислипидемия

На момент выписки из стационара показатели основной и контрольной групп статистически значимо не различаются между собой. Через год статистически значимая разница между основной и контрольной группами выявилась по показателям Холестерин, ЛПВП и ЛПНП. ЛПНП в основной группе по сравнению с контрольной снизился в среднем на 0,6 ($p<0,0001$), ЛПВП повысился в среднем на 0,2 ($p<0,0001$), а общий холестерин снизился в среднем на 0,9 ($p<0,0001$).

В основной группе показатели Холестерин, ЛПВП, ЛПНП статистически значимо изменились (ЛПНП в среднем на 1,1; $p<0,0001$; холестерин в среднем на 1,6; $p<0,0001$; ЛПВП в среднем на 0,18; $p=0,0028$). В контрольной группе мы видим статистически значимые изменения только по холестерину (в среднем на 0,04; $P=0,0110$). Показатель Холестерин за указанный период снизился в основной и контрольной группах на 27,4% и 7,2%, соответственно. Также, при анализе разницы различий «до и после» между 2-мя группами - обнаружено дополнительно влияние вмешательства для общего холестерина (-0,85; $p=0,001$), ЛПНП (-0,7; $p=0,001$) и ЛПВП (-0,67; $p=0,001$).

Приверженность к медикаментозной терапии

На момент выписки из стационара пациенты обеих групп имели одинаковый комплайнс к ЛС. Использование иАПФ, статинов и аспирина было 100%-м в обеих группах, ББ – чуть ниже, но достаточно высокое в обеих группах ($p=0,797$). В качестве второго антитромботического средства использовался либо клопидогрел, либо тикагрелор и после выписки их тоже применяли почти все пациенты. Блокаторы кальциевых каналов и диуретики назначались реже, но и по их применению после выписки группы между собой не различались. Через год статистически значимая разница между основной и контрольной группами выявилась по использованию ББ, иАПФ, статинов, аспирина, клопидогрела (в контрольной ниже) и БКК (в контрольной выше). В основной группе

через год по бета-блокаторам и аспирину снижения приверженности не наблюдалось, по иАПФ и статинам снизилась незначительно (на 5,3% и 7,9% соответственно). Использование клопидогрела (+1,7%) и тикагрелора (5,5%) особо не изменилось (одного пациента перевели с тикагрелора на клопидогрел). В контрольной группе отмечалось большее снижение приверженности в терапии. Основное снижение произошло по тикагрелору (-61,8%; $p=0,003$) и статинам (-46,4%; $p=0,000$), в меньшей степени – по бета-блокаторам (-33,9%; $p=0,000$), клопидогрелу (-32,7%; $p=0,038$) и иАПФ (-23,2%; $p=0,000$).

В обеих группах отмечалось увеличение использования БКК (+49,4% в основной и +112,1% в контрольной; $p=0,028$) и тиазидоподобных препаратов (+50% в основной и +34,9% в контрольной). Использование петлевых диуретиков больше снизилось в основной группе (-49,5% против -30,3%), что можно объяснить снижением потребности в них, а использование калийсберегающих диуретиков – больше снизилось в контрольной группе (-66,7% против -33,3%; $p=0,008$).

Таким образом, при сравнении До/После в контрольной группе статистически значимо снизилась приверженность к медикаментозной терапии по ББ, иАПФ, статинам, клопидогрелу, тикагрелору и антагонистам альдостерона, повысилась по БКК. Повышение использования БКК в группе сравнения можно объяснить тем, что препараты этой группы врачи ВОП назначают с целью снижения АД, которое в этой группе контролируется хуже, чем в основной.

Психическое здоровье

В начале исследования по возрасту ($p=0,243$), модифицируемым факторам риска (курение, абдоминальное ожирение, АГ, СД, гиперлипидемия), тяжести состояния (тяжесть по Killip, Q-образующий ИМ, повторный ИМ), а также по распространенности психических расстройств сравниваемые группы также сопоставимы. Депрессивного расстройства крайне тяжелой степени не было ни в одной из групп.

Баллы депрессии HADS в обеих группах до вмешательства были статистически схожими (3,04(3,7) в основной группе против 3,83(3,89) в контрольной, $p=0,07$), равно как и баллы HRDS (4,2(4,7) против 4,5(5,3), $p=0,5$). Баллы тревоги HADS также не различались (3,9(3,2) против 4,5(3,4), $p=0,35$, в основной и контрольной группах, соответственно). Через 12 месяцев средние баллы депрессии HADS составили 1,1(1,7) в основной группе против 2,6(2,9) в контрольной, $p<0,0001$, баллы HRDS составили 1,5(1,7) против 3,1(4,3), $p=0,0086$, баллы тревоги HADS составили 1,9(1,5) против 3,0(1,8), $p=0,0002$, в основной и контрольной группах, соответственно.

В основной группе снижение тревоги и депрессии по обеим шкалам превышало снижение в контрольной, однако сравнение разниц не было статистически значимым. Групповая разница по шкале Гамильтона через 12 месяцев составила -1,29 в пользу основной (95% ДИ, от -0,7 до -1,88); SMD 0,36 (95% ДИ, от 0,03 до 0,69). Групповая разница по шкале HADS-тревога через 12 месяцев составила -0,5 в пользу основной (95% ДИ, от -0,09 до -0,9); SMD 0,2 (95% ДИ, от -0,13 до 0,5). Групповая разница по шкале HADS-депрессия через 12 месяцев составила -0,7 в пользу основной (95% ДИ, от -0,22 до -1,17); SMD 0,24 (95% ДИ, от -0,09 до 0,56).

Доля пациентов, имеющих тревожность по шкале HADS, в основной группе снизилась с 18,4% до 1,3% ($p=0,0002$), в контрольной – с 18,8% до 5,8% ($p=0,001$). Доля пациентов, имеющих депрессию в основной группе снизилась с 15,8% до 0 ($p=0,0007$) и с 14,5% до 2,6% ($p=0,002$), в контрольной – с 14,5% до 4,4% ($p=0,04$) и с 14,5% до 4,4% ($p=0,19$), по шкалам HADS и HDRS, соответственно. Обнаружено развитие депрессии в течение года у двух пациентов контрольной группы, исходно не имевших депрессии, в отличие от основной, в которой положительная динамика наблюдалась в 100% случаев, однако значимых различий между изменениями не обнаружено.

Через год в основной группе тревожность и депрессия по шкале HADS снизились на 2,0 и 1,9 баллов, соответственно ($p<0,05$). Депрессия по шкале HDRS снизилась в среднем на 1,29 балл ($p<0,05$), тогда как в контрольной группе клинически значимого снижения не

произошло, причем в контрольной группе у 5,8% пациентов сохранялась депрессия средней и тяжелой степени. Величина эффекта по депрессии HDRS через 12 месяцев (SMD) составила 0,36. Характер результатов показывает небольшое улучшение показателей в контрольной группе CR, что контрастирует с более значительным улучшением в основной группе.

Выводы:

- 10-летняя выживаемость пациентов составила 38,7% (95% ДИ 34-42%), что ниже показателя развитых европейских стран.
- Разработанная реабилитационная программа включает в себя клинический протокол реабилитации пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, основанный на современных научных данных, учитывающий местные ресурсы ПМСП, и план структурированных домашних визитов к пациентам. Программа показала приемлемость для внедрения в практическое здравоохранение.
- Вмешательство снижает показатели экстренной госпитализации (ОР 0,19 (95%ДИ 0,04-0,82), $p=0,01$; ЧБНЛ 8,9) и прогрессирования ХСН (ОР 0,15 (95%ДИ 0,02-1,25), $p=0,04$; ЧБНЛ 14,3), АД, ЧСС, уровень общего холестерина, ХС ЛПНП, курение, избыточный вес и повышает толерантность к физической нагрузке ($p<0,05$), улучшает профиль КЖ, депрессии, тревоги, приверженности к лечебным рекомендациям.

Научная новизна

В рамках данного исследования впервые в Актобе:

- Проведена оценка и показана низкая 10-летняя выживаемость пациентов после инфаркта миокарда
- Изучен и показан неоптимальный контроль факторов риска ССЗ (гиперлипидемия, артериальная гипертензия, курение, избыточный вес) у пациентов после ИМ в текущей практике
- Изучена и показана высокая частота неблагоприятных исходов в течение года у пациентов после ИМ в текущей практике
- Проведена оценка и показана эффективность доступных вмешательств разработанной программы и стратегии амбулаторной реабилитации пациентов после ИМ

Практическая значимость

- На основании полученных данных разработан СОП по амбулаторной реабилитации пациентов с ИМ (внедрен в работу КСМ)
- На основании полученных данных разработаны учебные материалы и сертификационные курсы повышения квалификации врачей общей практики, терапевтов
- На основании полученных данных разработаны Методические рекомендации для врачей практического здравоохранения по Реабилитации пациентов после инфаркта миокарда в амбулаторных условиях

Формы внедрения

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

1. The III International scientific and educational conference «The Internationalization of Continuing Medical Education. Prospection», (25-26 апреля 2019г) Aktobe, Kazakhstan
2. 12 Международной научной конференции «Challenges and Needs of the society in the area of prevention and promotion of health at all levels of health care» (6 июня 2019г), Блед, Словения.
3. Leiden International (Bio) Medical Student Conference, (11 март 2019 г.), Лейден, Нидерланды
4. 42nd International medical scientific Congress», (май 2019г.), Охрид, Северная Македония
5. XIII Российской научной конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии, (октябрь 2019г), Нижний Новгород, Россия

6. European Conference of family doctors Degam Annual Congress. (December 15-19, 2020) Berlin, Germany
7. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием. (6 ноября 2020 года), г. Семей, Казахстан
8. IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» IV Всероссийского форума медицинских и фармацевтических вузов «За качественное образование, (апрель 2019 г.), Екатеринбург, Россия
9. II студенческой научно-практической конференции, посвященной Всемирному Дню Семейного Врача «Вклад студентов в развитие ПМСП и семейной медицины», (май 2019г), Актобе, Казахстан.
10. III международной научно-практической конференции, посвященной Всемирному дню семейного врача «Вклад студентов в развитие ПМСП и Семейной медицины», (14-15 мая 2020г). Актобе, Казахстан.

Ссылки на источники информации

1. Clark H. NCDs. A challenge to sustainable human development // *Lancet*. – 2013. – 381 - p: 510–511.
2. Khan Moien Ab, Hashim Muhammad Jawad, Mustafa Halla et all. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study // *Cureus*. - 2020. - Jul 23 - 12(7). - p9349.
3. Roth GA., Johnson C., Abajobir A., et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015 // *J Am Coll Cardiol*. - 2017 - 70(1).
4. Finegold Judith A, Asaria Perviz, Francis Darrel P. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations // *Int J Cardiol*. - 2013 Sep 30. - 168(2). - p:934-45.
5. Nowbar Alexandra N, Gitto Mauro, Howard James P, Francis Darrel P, Al-Lamee Rasha. Mortality From Ischemic Heart Disease // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. - 2019 - 12(6).
6. M. Pivina, Zh. T. Moldagalieva, Zh. E. Muzdubayeva, T. I. Belikhina, A. M. Markabayeva, T. Zhunussova. Medical and social problem of cardiovascular diseases in Kazakhstan // *Science & Healthcare*. –2015.- 50 UDC 616.12 – 008 (574).
7. Altyn Aringazina, Tleuberdi Kuandikov, and Viktor Arkhipov. Burden of the Cardiovascular Diseases in Central Asia // *Cent Asian J Glob Health*. -2018. - 7 (1). - p321.
8. Jayaraj J.C., Davatyan K., Submanian S.S. Epidemiology of Myocardial Infarction // Submitted: September 26th 2017 Reviewed: February 1st 2018
9. А.Д. Садыкова, А.А. Смаилова, Д.М. Шалапов, С.К. Саттиева, А.А. Ауелбекова. Эпидемиология основных фатальных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний // *Эпидемиология*. - 2017. - УДК 616.01.
10. Kim C., Choi I, Cho S., Kim AR., Kim W., Jee S. Do Cardiac Rehabilitation Affect Clinical Prognoses Such as Recurrence, Readmission, Revascularization, and Mortality After AMI // *Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Rehabil Med*. - 2021 Feb. - 45(1). - p57-70.
11. McMahon SR., Ades PA., Thompson PD. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease // *Trends Cardiovasc Med*. – 2017. - 27(6). - p:420–425.
12. Chow CK et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2018 - 121(6) - p:750
13. Lawler Patrick R, Filion Kristian B, Eisenberg Mark J. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *American Heart Journal*. - 2011. - 162(4). – p:571-584. - e2.
14. Urbinati S., Tonet E. Cardiac rehabilitation after STEMI // *Minerva Cardioangiol*. – 2018 - 66(4). - p:464-470.
15. Kotseva K., De Backer G., De Bacquer D., et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of

- Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry // *Eur J Prev Cardiol.* - 2019 - 26(8). - p:824-835.
16. Jorstad HT., von Birgelen C., Alings AM., et al. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial // *Heart.* - 2013. - 99(19). - p:1421-1430.
 17. Allen JK., Dennison CR. Randomized trials of nursing interventions for secondary prevention in patients with coronary artery disease and heart failure: systematic review // *J Cardiovasc Nurs.* - 2010 May-Jun. - 25(3). - p:207-20.
 18. Тулеуова Р.Ш., Гржибовский А.М., Жамалиева Л.М. Адаптация и валидизация русской и казахской версий опросника Food frequency questionnaire // *West Kazakhstan Medical Journal.* - 2019. - 61 (1).
 19. N.V. Pogosova, A.A. Kursakov, I.H. Boycharov. Validation of the macnew questionnaire for the assessment of health-related quality of life in patients with ischemic heart disease // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2014. - 10(6).
 20. Assanovich M.A. Optimization of the Hamilton Depression Rating Scale using Rasc model // *Med. psihol. Ross.* – 2015. - no. 2(31). - p. 7. - Available at: <http://mprj.ru>
 21. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // *J Psychosom Res.* – 2002. 52:69. –77. - doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3
 22. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration // *PLoS Med.* - 2008 Feb. - 5(2). - e45. - doi: 10.1371/journal.pmed.0050045. - PMID: 18303940. - PMCID: PMC2253608.
 23. Hieronymus F, Jauhar S, Østergaard SD, Young AH. One (effect) size does not fit at all: Interpreting clinical significance and effect sizes in depression treatment trials // *Journal of Psychopharmacology.* – 2020. - 34(10). - 1074-1078. - doi:10.1177/0269881120922950.
 24. Lemay KR, Tulloch HE, Pipe AL, Reed JL. Establishing the Minimal Clinically Important Difference for the Hospital Anxiety and Depression Scale in Patients With Cardiovascular Disease // *J Cardiopulm Rehabil Prev.* - 2019 Nov. - 39(6). - E6-E11. - doi: 10.1097/HCR.0000000000000379. - PMID: 30489438.
 25. Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC, et al. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil // *Chest.* – 2009. - 135(1). - 137-42. - DOI:10.1378/chest.07-0275.
 26. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. - 186(5). - 428-33. - DOI:10.1164/rccm.201203-0480OC.
 27. Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials // *Circulation.* – 2012. - 126(3) - 349-56.