ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ И АКТИВНОГО АМБУЛАТОРНОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.

**Цель:** Оценка влияния депрессии на результативность программы обучения и активного амбулаторного контроля (далее воздействие) у пациентов с сердечной недостаточностью III-IV ФК.

**Материал и методы:**

По данным вторичного (Post-hoc) анализа исследования ШАНС (**Ш**кола и **А**мбулаторное **Н**аблюдение больных с **С**Н), организованного Обществом специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), оценивалось отношение шансов наступления первичных конечных точек (смертность по всем причинам, сердечно-сосудистая госпитализация, комбинированная конечная точка – смертность плюс госпитализация) у пациентов группы воздействия в зависимости от наличия у них депрессивной симптоматики (HADS(d) >11 баллов). Так как подгруппы пациентов с депрессией и без депрессии различались по функциональному классу и возрасту, методом Мантеля-Хензеля проводилась коррекция по двум этим признакам. Рассчитывались показатели средней выживаемости пациентов от момента обследования до момента смерти с последующим построением кривых выживаемости Каплана–Мейера.

**Результаты:** Воздействие показало эффективность в отношении всех конечных точек как в подгруппе пациентов с депрессией, так и у пациентов без депрессии. Пациенты с депрессией несколько хуже реагировали на программу, однако не по одной конечной точке не было достигнуто статистически достоверной разницы в риске наступления первичных конечных точек. Скорректированная комбинированная конечная точка: пациенты без депрессии ОШ = 0,3806 (95% ДИ 0,2107- 0,6876), пациенты с депрессией ОШ - 0,4699 (95% ДИ 0,3128-0,7058) p = 0,5651. При анализе кривых дожития Каплана Мейера было показано, что пациенты, рандомизированные в группу воздействия, имели меньший риск смерти. Снижение относительного риска было больше у пациентов без депрессии (RRR = 25% [95% ДИ 0,61; 0,94], p <0,001), чем у пациентов с депрессией (RRR = 17% [95% ДИ 0,68; 0,99], p =0,036). Однако эффективность вмешательства сохранялась в обеих подгруппах**.**

**Заключение:** Программа обучения и активного амбулаторного контроля по данным вторичного анализа показала эффективность у пациентов с симптомами депрессии. Для обеспечения большей воспроизводимости подобных исследований необходимо использование более четких диагностических критериев депрессии.

**Ключевые слова**: сердечная недостаточность, обучение, контроль, депрессия, госпитализация, смертность.

**Список сокращений:**

УБ - Программы управления болезнью

DMP - Disease management programs

СН - Сердечнаянедостаточность

ДИ – Доверительный интервал

ОШ- Отношение шансов

RRR - RelativeRiskReduction (Снижение относительного риска)

ИМ -Инфарктмиокарда

ФК-Функциональный класс

МКБ – Международная классификация болезней

Программы управления болезнью (УБ) /Disease management programs(DMP), представляющие собой обучение пациентов и активный амбулаторный контроль, получили широкое распространение в общей структуре медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью (СН) в развитых странах и рекомендованы ведущими профессиональными сообществами. [1,2,3,4]. Однако, исследования показывают, что эффективность таких программ может широко варьировать в зависимости от их структуры и содержания, а также в зависимости от базовых характеристик включенных пациентов. Наличие депрессии у пациентов с СН может негативно влиять на прогноз, количество госпитализаций и способность пациентов к самопомощи и самоконтролю.[5,6,7]Вероятно, наличие депрессии у пациентас СНможет оказывать негативное воздействие и на его восприимчивость к различным воздействиям в рамках программ управления болезнью и снижать их эффективность. Этот вопрос очень мало изучен, а имеющиеся данные о воздействии депрессии на эффективность программ обучения и активного амбулаторного контроля у пациентов с сердечной недостаточностью противоречивы. По нашим данным такой анализ у пациентов с СН и сопутствующими симптомами депрессии был проведен только в двух работах. Во вторичном анализе исследованияCOACH[8]было показано, что пациенты СН с сопутствующей депрессией хуже реагировали на участие в программе, что выражалось в увеличении первичной комбинированной конечной точки - смертности и госпитализации по причине СН. У пациентов без симптомов депрессии (с учетом коррекции по полу и функциональному классу) участие в программе управления заболеванием приводило к снижению первичной комбинированной конечной точки (смерть и госпитализации) - HR = 0.8, 95% [ДИ: 0.61 -1.04] p -0,11), тогда как у пациентов с симптомами депрессии в группе активного ведения(с учетом коррекции по полу и функциональному классу) наблюдалось увеличение количества комбинированной первичной точки-HR: 1.3, 95% [ДИ: 0.95 to 1.98](p=0,12). В тоже время во вторичном анализеисследования HeartNetCare-HF[9] Было продемонстрировано более выраженное воздействие программы у пациентов с депрессией, по сравнению с пациентами без депрессии.

***Целью нашего исследования*** была оценка влияния депрессии на результативность программы обучения и активного амбулаторного контроля у пациентов, включенных в исследование ШАНС [10]

**Материалы и методы.**

***Дизайн исследования***

По данным вторичного (Post-hoc) анализа исследования ШАНС оценивалось отношение шансов наступления первичных конечных точек (смертность по всем причинам, сердечно-сосудистая госпитализация, комбинированная конечная точка – смертность плюс госпитализация) у пациентов группы воздействия по сравнению с контрольной группой в зависимости от наличия или отсутствия у них депрессивной симптоматики (HADS(d) >10 баллов) в начале исследования. Также строились кривые выживаемости больных на основании тех же параметров.

Схема организации и характеристики исследования ШАНС были подробно описаны нами ранее[10] . Исследование ШАНС – это рандомизированное, контролируемое мультицентровое исследование влияния структурированного обучения и амбулаторного контроля у больных сердечной недостаточностьюIII-IV ФК, на клинические исходы. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.В представленном анализе подсчитано отношение шансов ОШ по наступлению конечных точек исследования (смертность, госпитализация, комбинированная конечная точка - смертность плюс госпитализация) для пациентов активной группы по сравнению с пациентами группы контроля в зависимости от наличия у них симптомов депрессии в начале лечения.

***Популяция исследования***.

Популяцию исследования ШАНС составили пациенты, госпитализированные с диагнозом сердечная недостаточность III-IV ФК в соответствии с Классификацией ОССН.

Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

***Группа воздействия***

С пациентами группы воздействия во время пребывания в стационаре после стабилизации состояния проводились структурированные занятия.За время наблюдения у них было 4 контрольных визита. Активный амбулаторный контроль проводился с помощью телефонных контактов. Еженедельно в течение первого месяца после выписки из стационара, раз в 2 недели течение последующих 2-х месяцев и далее ежемесячно. Телефонный контакт осуществлялся лечащим врачом- кардиологом. По результатам телефонного контакта мог быть назначен дополнительный визит.

***Группа контроля.***

Пациенты этой группы, наблюдались так, как обычно принято в условиях практического здравоохранения. За время наблюдения у них было 4 контрольных визита к врачу.

**Методика выявления депрессии и тревоги**.

Наличие симптоматики депрессии и тревожности оценивалось с помощью теста HADS/14Госпитальная шкала депрессии и тревоги (HospitalAnxietyandDepressionScale) Шкала предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов в стационаре. Шкала состоит из 2 подшкал: А (anxious) – «тревога»: D (depression) – «депрессия»: Каждому утверждению соответствуют 3 варианта ответа с использованием шкалы Ликерта. Максимальное значение для каждой из подшкал – 21 балл. Сумма баллов по каждой из подшкал >10 принималась как критерий наличия клинически выраженной депрессии и/или тревоги. Анкетирование проводилось на 0, 24 и 52 неделе исследования, что позволило оценить динамику симптомов депрессии и тревоги на протяжении всего периода наблюдения. Шкала (HADS) была валидирована у пациентов с ИМ[11,12] перевод шкалы был также валидирован у российских пациентов c ИБС и в общесоматическом стационаре[13]

В настоящий анализ вошли пациенты, которым был сделан опрос по шкале депрессии и тревожности HADS на первом визите исследования, всего 737 пациентов.

**Статистический анализ** Статистический анализ проводился с применением пакетов статистических программ STATISTICA v.10 и R ("The R Project for Statistical Computing"). **Описательная статистика**. Непрерывные признаки представлены числом наблюдений, средним значением и стандартным отклонением. Категориальные признаки представлены абсолютными и относительными частотами. Сравнение непрерывных признаков по группам проводилось с помощью t-критерия Стьюдента и с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнение категориальных признаков по группам проводилось с помощью критерия хи-квадрат. ***Расчёт отношения шансов(OШ)*** был произведён для 3 конечных точек: наличие общих госпитализаций, общая смертность и комбинированная конечная точка. Так как подгруппы пациентов с депрессией и без депрессии различались по функциональному классу и возрасту, методом Мантеля-Хензеля (Mantel–Haenszel) проводилась коррекция по двум этим признакам.Результаты представлены в следующем виде. Для каждой группы (с симптомами депрессии и без симптомов депрессии) приведено значение Отношения Шансов (OR) и доверительный интервал для этого показателя. Значение p-value – сравнение OR для двух групп с помощью z теста. Для конечной точки «Смертность» в связи с малым количеством исходов, коррекцию OR проводились отдельно по каждому признаку.Рассчитывались показатели средней выживаемости пациентов от момента обследования до момента смерти с последующим построением кривых выживаемости Каплана–Мейера.

**Результаты.**

**Исходные характеристики пациентов.**

Среди пациентов, включенных в конечный анализ, тест HADS на 0 неделе исследования был проведен у 737 пациентов. Выраженная депрессивная симптоматика (≥11 баллов по шкале HADS(D)) наблюдалась у 272 (37%) число пациентов без депрессии составило 465 (63%) человек. Пациенты с симптоматикой депрессии, составляли более тяжелую группу больных. Средний возраст пациентов с депрессией был выше, чем у пациентов без депрессии - 65,0 ± 10,7 и 61,3 ± 11,0, соответственно (p < 0,001). Среди них было больше больных с IV ФК сердечной недостаточности. Симптомы депрессии и тревоги чаще наблюдались у женщин.Статистически достоверной разницы по другим параметрам, таким, как сердечный выброс и, встречаемость сахарного диабета, медикаментозная терапия сердечно-сосудистой патологии и использование антидепрессантов, выявлено не было. (табл.1).

**Связь между наличием депрессии и эффектом вмешательства**

Так как именно депрессия в силу присущей ей нарушений волевой сферы личности, потенциально может повлиять на эффективность программ УБ, мы анализировали эффективность программы у пациентов с выраженной депрессивной симптоматикой (>11 баллов по шкале HADS (D)) по сравнению с пациентами без выраженной депрессивной симптоматики. Было вычислено отношение шансов (ОШ) наступления конечных точек (госпитализации по любой причине, смертности и комбинированной конечной точки госпитализации по любой причине и смертность) для пациентов группы воздействия по сравнению с группой контроля. Воздействие показало эффективность в отношении всех конечных точек.Пациенты с депрессией несколько хуже реагировали на программу, однако не по одной конечной точке не было достигнуто статистически достоверности. (табл.2).Скорректированная комбинированная конечная точка: пациенты без депрессии ОШ = 0,3806 (95% ДИ 0,2107- 0,6876), пациенты с депрессией ОШ - 0,4699 (95% ДИ 0,3128-0,7058) p= 0,5651.

При анализе кривых дожития Каплана Мейера было показано, что пациенты группы воздействия имели меньший риск смерти. Снижение относительного риска было больше у пациентов без депрессии(RRR = 25% [95% ДИ 0,61; 0,94], p <0,001), чем у пациентов без депрессии против RRR = 17% [95% ДИ 0,68; 0,99], p =0,036. Эффективность вмешательства сохранялась в обеих группах (рис. 4,5).

# Выводы и обсуждение результатов:

К сожалению, на сегодняшний день, в трех крупных исследованиях влияния обучения и активного амбулаторного контроля на клинические исходы у пациентов с СН и сопутствующей депрессией получены разнонаправленные результаты. В дополнительном анализе исследования HeartNetCare-HF пациенты, с депрессией из группы воздействия демонстрировали даже большее снижение смертности, чем пациенты без депрессии. В cубанализе исследования COACH пациенты с сопутствующей депрессией, включенные в группу воздействия, имели большее количество госпитализаций и смертей по сравнению с контрольной группой. И, наконец, в нашем исследовании пациенты с депрессией несколько хуже отвечали на воздействие, однако различие между пациентами с наличием депрессивной симптоматики по сравнению с пациентами без нее не достигало статистической значимости ни по одной из конечных точек (табл. 2). С чем же могут быть связаны различия в результатах? Повторное (на 24 и 52 неделе) изучение депрессивной и тревожной симптоматики пациентов, позволило сделать предположения не только о динамике психических нарушений у пациентов в исследовании ШАНС, но и их структуре. В предыдущей статье [14] мы сообщали, что у больных в популяции ШАНС преобладали стабильные депрессивные симптомы, сопровождавшиеся менее выраженными проявлениями тревоги, выраженность рассматриваемых симптомов прямо зависела от тяжести ФК ХСН. Изученные симптомы были обратимы, выраженно и статистически значимо снижались без назначения психотропных препаратов на фоне эффективного лечения. Все это позволило предположить, что симптомы депрессии у подавляющего большинства пациентов ШАНС могли соответствовать критериям расстройства приспособительных реакций - F43.2 по МКБ-10, которое характеризуется, как *«…Состояние субъективного дистресса и эмоционального расстройства, создающее трудности для общественной деятельности и поступков, возникающее в период адаптации к значительному изменению в жизни или стрессовому событию..»* В данном случае, в качестве «значительного травмирующего изменения» выступает тяжелое соматическое страдание - хроническая СН. Хотелось бы еще раз привлечь внимание читателя, к тому, что во всех трех исследованиях диагноз депрессивного расстройства не был верифицирован психиатром, а базовые характеристики пациентов во всех трех исследованиях были очень схожими. Что касается в структуры и характера и эффективности программ, то даже при поверхностном анализе воздействий, применяемых в исследованиях можно заметить существенную разницу. В исследовании ШАНС все воздействия (обучение и телефонные контакты) осуществлялись врачами, что, несомненно повышалоих эффективность, хотя и увеличивало его стоимость. В исследованиях HeartNetCare-HFи COACH – основные мероприятия программы осуществлялись медицинскими сестрами. Однако, существенным отличием этих двух программто, что в исследовании COACH, количество и характер контактов были детерминированы протоколом исследования, тогда как в исследовании HeartNetCare-HF медицинские сестры сами определяли количество и характер контактов. В результате, среднее количество контактов с медицинскими и социальными работниками на протяжении исследования было существенно выше в группе пациентов с депрессией. Иными словами, более тяжелые пациенты получили более активное вмешательство и, соответственно, более выраженный эффект воздействия.

Таким образом, на основании результатов нашего исследования и анализа литературных данных можно предположить, что программа обучения и активного амбулаторного контроля может быть эффективной и у пациентов с симптомами депрессии.Очевидно также, что для подтверждения этого вывода необходимо проведение дополнительных специально спланированных проспективных рандомизированных исследований. Для обеспечения воспроизводимости будущих исследований и их экстраполяции на более широкие популяции больных в клинической практике, требуется разработка и использование четких диагностических критериев депрессии и депрессивных реакций. Такие критерии должны позволять исследователям разграничивать нормальные психологические реакции («горе», депрессивное «совладание»), расстройства приспособительных реакций и депрессии, что невозможно сделать только на основании баллов опросников.

**Ограничения исследования.**

Прежде всего, как уже было упомянуто, наше исследование имело характер вторичного (post-hoc), анализа, который предназначен для формулировки гипотез для будущих исследований, и его выводы следует интерпретировать с осторожностью, не расценивая в качестве доказательной базы. Кроме того, в ШАНС, диагноз депрессии не выставлялся на основании критериев МКБ-10, а только на основании определенного числа баллов шкалы диагностического опросника HADS.

**Список литературы.**

1. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure 2013; 12 (7). Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению Хронической Сердечной Недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность 2013; 12 (7)).
2. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal 2012; 33: 1787–1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
3. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. Journal of Cardiac Failure 2010; 16 (6).
4. Savard L, Thompson D, Clark A. A meta-review of evidence on heart failure disease management programs: the challenges of describing and synthesizing evidence on complex interventions Trials. 2011; 12: 194. Published online 2011 August 16.
5. Wu JR, Lennie TA, Dekker RL et al. Medication adherence, depressive symptoms, cardiac event-free survival in patients with heart failure. J Card Fail 2013;19(5):317-324. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.03.010.
6. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med 2000;160:2101–2107.
7. Pihl E, Jacobsson A, Fridlund B et al. Depression and health-related quality of life in elderly patients suffering from heart failure and their spouses: a comparative study. Eur J Heart Fail 2005;7:583–589.
8. Jaarsma T, Lesman-Leegte IL, Hillege H. Depression and the Usefulness of a Disease Management Program in Heart Failure Insights From the COACH (Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart failure) Study. Journal of the American College of Cardiology 2010; 55(17).
9. Gelbrich G, Störk S, Kreißl-Kemmer et al. Effects of structured heart failure disease management on mortality and morbidity depend on patients’ mood: results from the Interdisciplinary Network for Heart Failure Study. European Journal of Heart Failure 2014; 16: 1133–1141. doi:10.1002/ejhf.150.
10. Mareev VYu., Begrambekova YuL, Danielyan MO et al. What questions are asked and answered by studies of non-drug treatment in patients with heart failure. Lessons from the CHANCE study. Russian Heart Failure Journal 2014;15 (6):383–396. Russian (Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л. Даниелян М.О и др. Какие вопросы задаются и на какие вопросы способны ответить исследования по немедикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС. Журнал сердечная недостаточность 2014; 15(6): 383-396).
11. Bjelland I, Dahl AA, Haug T et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review J Psychosom Res 2002;52(2):69-77.
12. Hunt-Shanks T, Blanchard C, Reid R et al. A psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in cardiac patients: Addressing factor structure and gender invariance. British Journal of Health Psychology 2010; 15: 97–114. doi: 10.1348/135910709X432745.
13. Andrushenko AV, Drobizhev MY, Dobrovolskii AV. Comparative assessment scale CES-D, BDI and HADS (d) in the diagnosis of depression in general practice. Zhurnal nevrlogii I pskhiatrii imeni S.S. Korsakova 2003;5:11–17. Russian (Андрюшенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS (d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. Журнал невр и психиат 2003;5:11–17).
14. Begrambekova Yu L, Drobizhev M Yu, Mareev VYu et al. Is it possible to say something new about depressions in patients with chronic heart failure? Russian Heart Failure Journal 2015;16 (6):360–367. Russian (Беграмбекова Ю. Л., Дробижев М. Ю., Мареев В. Ю. и др. Можно ли сказать что-то новое о депрессиях у больных хронической сердечной недостаточностью? Журнал Сердечная Недостаточность 2015;16 (6):360–367).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Без симптомов депрессии (HADS <=10) N=465** | **C депрессией (HADS > 10)N=272** |
| **Всего по группе** | **Группа воздействия** | **Группа контроля** | **Всего по группе** | **Группа воздействия** | **Группа контроля** |
| Возраст | 61,3 ± 11,0 | 62,0 ± 10,1 | 60,7 ± 11,8 | 65,0 ± 10,7 | 64,9 ± 10,7 | 65,1 ± 10,8 |
| Женский пол (%) | 28,4 | 28,8 | 28,0 | 47,1 | 44,9 | 49,3 |
| Курение (%) | 31,6 | 27,3 | 31,5 | 19,9 | 20,6 | 19,1 |
| Сахарный диабет (%) | 13,5 | 14,8 | 12,8 | 16,9 | 17,6 | 16,2 |
| ФВ (%) | 42,0 ± 11,9 | 41,9 ± 12,5 | 42,1 ± 11,3 | 41,3 ± 12,5 | 40,9 ± 12,5 | 41,8 ± 12,6 |
| III ФК | 80,6 | 82,4 | 79,0 | 57,0 | 55,1 | 58,8 |
| IV ФК | 17,4 | 16,7 | 18,1 | 42,6 | 44,9 | 40,4 |
| ТЕРАПИЯ |
| ИАПФ | 98,7 | 98,6 | 98,8 | 99,3 | 99,3 | 99,3 |
| Диуретики | 99,8 | 99,5 | 100,0 | 99,3 | 98,5 | 100,0 |
| Б-Блокаторы | 79,8 | 76,6 | 82,7 | 77,6 | 80,1 | 75,0 |
| Депрессия -(Кол-во баллов по шкале HADS (d) |  7,14±2,4 |  7,3±2,4 |  7,0±2,4 |  13,7±2,3 |  13,8±2,3 |  13,6±2,2 |
| Тревожность -(Кол-во баллов по шкале HADS (d) | 7,3±3,7  |  7,5±3,8 |  7,1±3,5 | 10,9±3,8 |  11,3±4,0 |  10,5±3,6 |
| Антидепрессанты (%) | 0,9 | 1,8 | 0,0 | 1,5 | 2,2 | 0,7 |

Таблица 2. Влияние наличия депрессии на эффективность программы.

|  |
| --- |
| Госпитализации |
|  | **Без депрессии** | **С депрессией** | **p-value** |
| **ОШ** | **Д.И.** | **ОШ** | **Д.И.** |
| Скорректированная ФК и по возрасту | 0,3970 | [0,2253-0,6993] | 0,5317 | [0,335-0,8427] | 0,4328 |
| Смертность |
|  | **Без депрессии** | **С депрессией** | **p-value** |
| **ОШ** | **Д.И.** | **ОШ** | **Д.И.** |
| Коррекция по ФК | 0,5096 | [0,3731-0,6961] | 0,6125 | [0,4655-0,8059 | 0,3857 |
| Коррекция по возрасту | 0,5381 | [0,112-2,5692] | 0,6475 | [0,565-0,7416] | 0,8173 |
| Комбинированная конечная точка: смертность + госпитализации по всем причинам |
|  | **Без депрессии** | **С депрессией** | **p-value** |
| **ОШ** | **Д.И.** | **ОШ** | **Д.И.** |
| Коррекция по ФК и по возрасту | 0,3806 | [0,2107-0,6876] | 0,4699 | [0,3128-0,7058] | 0,5651 |