

УДК 616.12-009.72-06:616.329/.33-002-008.17]-036.1-07-0

О. С. ХУХЛІНА, В. Ю. ДРОЗД

/Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна/

## Корекція психосоматичного стану хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу

### Резюме

Взаємозв'язок стресу, тривоги і депресії у пацієнтів із серцево-судинними патологіями, особливо в умовах коморбідності, є актуальною темою для досліджень і потребує вивчення з позицій доказової медицини.

**Мета** – визначити зміну психоемоційного стану та рівня пролактину у хворих на стабільну стенокардію напруги (ССН) та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) у динаміці лікування.

**Матеріали та методи.** У дослідження включено 88 хворих на ССН І-ІІ ФК із коморбідною ендоскопічно позитивною ГЕРХ. Усім хворим, які були включені у дослідження, до початку лікування та через 30 днів було проведено визначення сироваткового рівня пролактину, опитування для виявлення наявності тривоги та депресії за допомогою опитувальника «Госпітальна шкала тривоги та депресії» (HADS) та оцінку якості життя за допомогою опитувальника SF-36. Хворих було поділено на дві групи, залежно від того, яку терапію вони отримували. Пацієнти 1 групи (43 особи) отримували базисне лікування ССН та ГЕРХ, 2 групи (45 осіб) – базисну терапію ССН та ГЕРХ, за винятком прокінетиків та донаторів NO, лише нітрогліцерин, за потреби, та, додатково, мельдоній (Вазонат) капсули 500 мг 2 р/д протягом 30 днів. Усі препарати призначали у середніх терапевтичних дозах, за індивідуальною потребою у них.

**Результати.** У хворих на ССН із коморбідною ГЕРХ встановлено підвищений рівень пролактину, який прямо та сильно корелює із отриманими балами як за підшкалою тривоги (у середньому клінічно виражена тривога), так і депресії (субклінічно виражена депресія) опитувальника HADS. До лікування якість життя пацієнтів загалом була низькою. На 30 день лікування у 2 групі рівень пролактину знизився практично до норми, чого не було виявлено у 1 групі, як і бали за даними опитувальника HADS, що відображає позитивний вплив корекції базисної терапії на тенденцію зниження тривоги та депресії серед пацієнтів, хворих на ССН та ГЕРХ. Результати групи, яка додатково приймала Вазонат, за усіма підшкалами SF-36 статистично достовірно були вищими, порівняно із тотожними показниками 1 групи, що свідчить про покращення якості життя пацієнтів.

**Висновки.** Корекція базисної терапії ССН та ГЕРХ із виключенням призначення прокінетиків, нітратів пролонгованої дії, та додатковим призначенням мельдонію (Вазонат) у дозі 500 мг 2 р/д, приводить до статистично достовірно вираженішого зниження рівня пролактину сироватки крові, зменшення тривоги та депресії, за даними опитувальника HADS, та підвищення якості життя пацієнтів, хворих на ССН та ГЕРХ, порівняно з базисною терапією цих захворювань.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, стабільна стенокардія напруги, пролактин, депресія, тривога, мельдоній, Вазонат

Епідеміологічні дані останніх десятиліть свідчать про високу поширеність психосоматичних розладів, зокрема, депресивних та тривожних, серед населення. Майже третині пацієнтів літнього віку із захворюваннями міокарда притаманні симптоми депресії та тривоги [9, 10]. Наявність депресивної симптоматики у пацієнтів з стабільною стенокардією напруги (ССН) є потужним незалежним фактором госпіталізацій, підвищення ризику смерті, характеризується нижчими показниками виживання, зниженням ефективності реабілітаційних програм [10, 22]. При ІХС одним із найпоширеніших коморбідних захворювань є гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) [6, 8, 11]. Існує ряд можливих причин для виникнення цієї коморбідності – негативний вплив базисного медикаментозного супроводу ІХС (ацетилсаліцилова кислота, донатори NO) на функціональну спроможність нижнього стравохідного сфінктера та репаративну здатність слизової оболонки

стравоходу, порушення мікроциркуляції, і, як наслідок, порушення міцності епітеліального шару стравоходу – найважливішого фактора захисту від агресивного впливу шлункового рефлюктанту, та зниження його протекторних можливостей [6].

Взаємозв'язок стресу, тривоги і депресії у пацієнтів із серцево-судинними патологіями давно відомий дослідникам, але лише останніми роками його почали підтверджувати з позицій доказової медицини. Відомо, що подібні розлади є однією з причин значного погіршення якості життя хворих, знижують їхню прихильність до лікування та впливають на працездатність. Одним із основних посередників та, відповідно, індикаторів як гострого, так і хронічного стресу, є гормон пролактин (ПЛ) [19, 22, 23]. Він виділяється разом із іншими гормонами гіпофіза у відповідь на вплив того чи іншого стрес-фактора та має протекторний ефект, змінюючи нейрональну кооперацію. Зростання рівня пролактину у крові

пацієнтів із ССН, на нашу думку, зумовлене постійним перебуванням хворих в умовах як психологічного (усвідомлення наявності захворювання, потреба у постійному прийомі медикаментів, регулярне відвідування дільничного терапевта та/або кардіолога, потреба у постійному контролі захворювання та страх наступного нападу за грудничного болю, страх смерті), так і фізичного стресу (біль за грудничною). За умов коморбідної ГЕРХ кількість як психологічних (усвідомлення наявності двох патологій, тривожні та нав'язливі думки про можливу ятрогенну дію ліків, прийом великої кількості медикаментів), так і фізіологічних стресорів, зростає за рахунок клінічних проявів захворювання (печія, регургітація кислим, дисфагія, одиофагія, біль за грудничною, який може імітувати напад стенокардії тощо). Власне все вищесказане й призводить до виникнення хронічного стресу та гіперпролактинемії. Транзиторне зростання рівня пролактину є фізіологічною реакцією на стресовий чинник, але якщо чинник є постійними або повторюваними, рівень ПЛ може залишатися довгий час на високому рівні, внаслідок виснаження гальмівних механізмів контролю рівня ПЛ, адже пролактин секретується безперервно при відсутності дофаміну [17], рівень якого виснажується в умовах хронічного стресу. Незалежно від причини, на фоні підвищеного рівня пролактину у крові зростає рівень гормону вазоінгібіну, що є протеолітично розщепленим ферментом пролактином, який втрачає можливість взаємодіяти із пролактиновими рецепторами, але пригнічує ангиогенез, неоваскуляризацію, зводить до прохідності судин, сприяючи виникненню чи прогресуванню ендотеліальної дисфункції [20, 24, 26]. В умовах хронічного стресу підвищені рівні пролактину стимулюють функціональну активність фібробластів у міокарді, на поверхні яких експресується рецептор до ПЛ, що призводить до виникнення кардіосклерозу та аритмій. Довготривала гіперпролактинемія може посилювати агрегацію тромбоцитів, викликати дисліпідемію [18, 15], посилювати негативний вплив оксидативного та нітрозитивного стресу [18], що, у кінцевому результаті, призведе до виникнення або посилення проявів ендотеліальної дисфункції. Встановлено й інгібувальний вплив гіперпролактинемії на проліферацію та регенераторні властивості епітелію шлунково-кишкового тракту (ШКТ). До того ж, хронічний стрес провокує персистування гіпералгезії запалених ділянок ШКТ [16], що може посилювати прояви психологічного болю в міру стимуляції сприйняття та відчуття фізичного болю та дискомфорту за грудничною. Як свідчать дані аналізу літератури, зростання рівня пролактину у межах 25–80 нг/мл є наслідком стрес-індукції. Аналіз досліджень показує, що низькі дози ПЛ викликають регіональну вазоконстрикцію у міокарді через гальмування NO-опосередкованої вазодилатації, тоді як високі дози цього ж гормону (>100 нг/мл) індукують системну депресорну активність у серці [12]. Отже, довготривала гіперпролактинемія може свідчити про перебування людини в умовах хронічного стресу, а підвищення рівня ПЛ у крові може призводити до розвитку патологічних змін, викликаних гіперпролактинемією. Окрім цього, однією з причин зростання рівня пролактину сироватки крові може бути вживання хворими прокінетиків, що впливають на дофамінову ланку регуляції моторики ШКТ і застосовуються з метою усунення ГЕР, хоча комітет фармакологічного нагляду Європейського агентства лікарських засобів рекомендує вико-

ристовувати домперидон лише для полегшення симптомів нудоти та блювання, обмежуючи дозу до 30 мг/добу тривалістю до 1 тижня, та забороняє використовувати цей препарат для усунення симптомів здуття та печії [14].

**Мета** – визначити зміни психоемоційного стану та рівня пролактину у хворих на стабільну стенокардію напруги (ССН) та гастро-езофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) у динаміці лікування.

## Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 88 хворих на ССН I-II ФК із коморбідною ендоскопічно позитивною ГЕРХ. Діагнози встановлювали згідно з наказами МОЗ України № 152 від 02.03.2016 [2], № 943 від 31 жовтня 2013 року [3] та згідно з рекомендаціями Ліонського консенсусу [13]. Усім хворим, які були включені у дослідження, до початку лікування та через 30 днів було проведено визначення сироваткового рівня пролактину за допомогою імунолюмінесцентного аналізу типу «сандвіч» у навчально-науковій лабораторії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (свідоцтво про підтвердження технічної компетентності № 005/17 від 14.09.2017 р., видане ГОМС МОЗУ ТДМУ імені І. Я. Горбачевського). Збір крові для визначення рівня пролактину здійснювали у ранкові години, відразу після сну, з літкової вени, у мінімально стресових умовах. Верхньою межею норми рівня пролактину вважали середнє значення між верхньою межею норми чоловіків та жінок, яке становить 22,5 нг/мл [3]. Усі жінки, які брали участь у дослідженні, перебували у постклімактеричному періоді. Для оцінки рівня тривоги та депресії користувалися опитувальником «Госпітальна шкала тривоги та депресії» HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), що містить 14 запитань та складається із двох підшкал по 7 запитань у кожній: HADS-D (depression) – на виявлення депресії, та HADS-A (anxiety) – на виявлення тривожності. Кожен пункт пацієнти оцінювали балами від 0 до 3 за вираженістю симптомів протягом останнього тижня. Загальний бал обраховували шляхом додавання балів за всіма відповідями окремо для підшкал HADS-D та HADS-A. Якщо сума балів, набрана за підшкалою тривоги/депресії, знаходилася в діапазоні 0–7 балів – депресія відсутня, 8–10 балів – субклінічно виражена, більше 11 балів – клінічно виражена. [4, 25]. Оцінку якості життя (ЯЖ) проводили за допомогою опитувальника Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [21], який складається з 36 запитань, сформованих у 8 шкал (2–10 запитань у кожній). Аналіз ЯЖ проводили за наступними шкалами: фізичне функціонування (PF), рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (RP), інтенсивність болю (BP), загальний стан здоров'я (GH), життєва активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE), та психічне здоров'я (MH). Показники за кожною із шкал оцінювали в балах від 0 до 100: вища оцінка вказувала на вищий рівень ЯЖ. Усі шкали формували два загальних показники: фізичне (PH – physical health) (шкали 1–4) і психологічне (MH<sub>2</sub> – mental health) (шкали 5–8) здоров'я [5]. Після проведення діагностичної долікувальної частини дослідження для оцінки ефективності запропонованої методики лікування було сформовано дві репрезентативні групи. Пацієнти 1 групи (43 особи) отримували лікування ССН

згідно з рекомендаціями [2]: антиагрегант (клопідогрель),  $\beta$ -адреноблокатор (бісопролол), статин (аторвастатин), пролонгований донатор НО та нітрогліцерин при нападах стенокардії; а також лікування GERX [3]: інгібітор протонної помпи (ІПП) (рабепразол), прокінетик (домперидон) та антацид за потреби. Пацієнти другої групи (45 осіб) отримували базисну терапію ССН та GERX, за винятком прокінетиків та донаторів НО, лише нітрогліцерин, за потреби та, додатково, мельдоній (Вазонат) капсули 500 мг 2 р/д протягом 30 днів. Усі препарати призначали в середніх терапевтичних дозах, за індивідуальною потребою у них.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2013. Дані представлені у вигляді  $M \pm m$ . Розподіл вибірок перевіряли на нормальність за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Вибірки, що мали нормальний розподіл, перевіряли за допомогою параметричного методу з використанням  $t$ -критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Достовірними вважали відмінності при рівні  $p < 0,05$ . Кореляційний та регресійний аналізи проводили між усіма досліджуваними показниками відповідно до їх закону розподілу за допомогою програми MedCalc. Вираховували коефіцієнт детермінації та прямої кореляції Пірсона ( $r$ ) та його достовірність ( $p$ ). Якщо коефіцієнт лінійної кореляції дорівнював 0 – зв'язок відсутній, 0–0,3 – слабка кореляція, 0,3–0,7 – зв'язок середньої сили, а інтервал 0,7–1,0 вказував на значну кореляційну взаємодію. Для побудови шкали чутливості та специфічності зростання рівня пролактину залежно від рівня тривоги та депресії проводили ROC-аналіз (receiver operating characteristic) та визначали площу під ROC-кривою (area under ROC curve (AUC)). При цьому чим ближче розташовувалася крива до верхнього лівого кута графіка, тим вищою була передбачуваність зростання пролактину. Чим вищий показник AUC, тим краща прогностичність зростання. При цьому прогностичність вважали достатньою, коли показник AUC перевищував 0,7.

## Результати та їх обговорення

Згідно з отриманими результатами дослідження, частота виявлення гіперпролактинемії у вибірці становила 70,4 %, тобто у 62 із 88 хворих на ССН із коморбідною GERX було виявлено сироватковий рівень пролактину, який перевищував показник норми у 2,06 раза із середнім значенням у вибірці 59,3 нг/мл (рис. 1). Клінічний рівень тривоги було виявлено у 74 хворих на ССН та GERX (84 %) із середнім балом  $13,6 \pm 0,33$ . У решті 14 осіб мала місце субклінічно виражена тривога або її не було (рис. 2). За даними кореля-

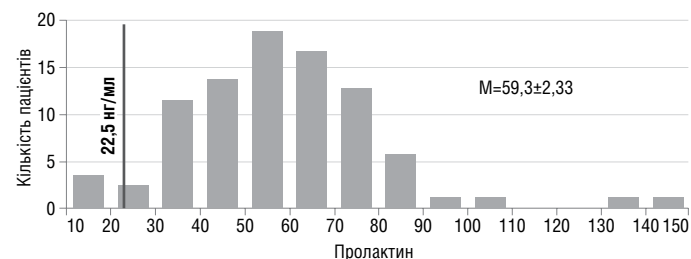


Рис. 1. Розподіл виявленого рівня пролактину (нг/мл) серед пацієнтів,  $M \pm m$

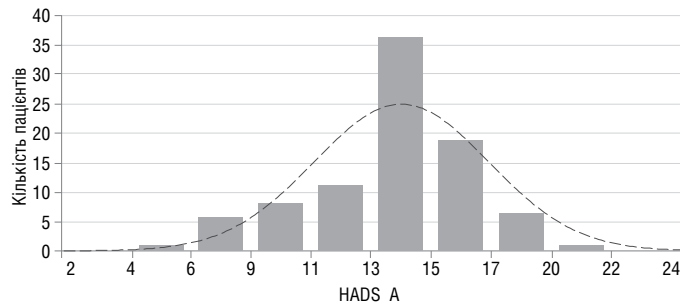


Рис. 2. Розподіл отриманих балів за шкалою тривоги (HADS-A) опитувальника HADS серед пацієнтів,  $n=88$

ційно-регресійного аналізу ми встановили високий прямий кореляційний зв'язок між бальною оцінкою рівня тривоги та рівнем пролактину сироватки крові, про що свідчать значення коефіцієнтів кореляції ( $r=0,9$ ) ( $p < 0,0001$ ) та детермінації ( $r^2=0,82$ ) ( $p < 0,0001$ ) (рис. 3). Тобто зростання рівня пролактину сироватки крові із високою вірогідністю залежить від рівня тривожності пацієнтів, хворих на ССН та GERX.

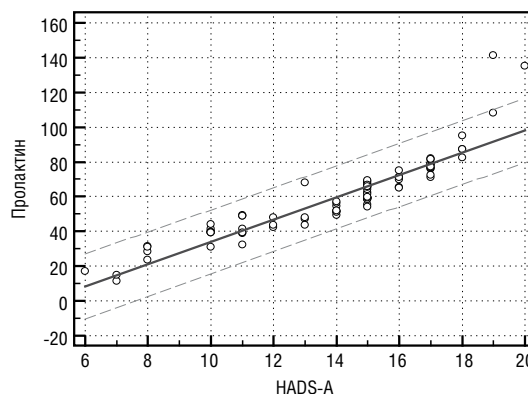


Рис. 3. Кореляційно-регресійний аналіз рівня пролактину та балів за шкалою тривоги (HADS-A)

За результатами РОК-аналізу було встановлено, що рівень пролактину зростає у сироватці крові хворих на ССН та GERX із високою специфічністю і чутливістю до проявів тривоги (рис. 4). Про що й свідчить AUC – 0,97. За даними шкали HADS-D, середній бал рівня депресії становив 9,6, що відповідає субклінічно вираженій депресії у вибірці. При цьому рівень клінічної депресії спостерігали у 37 (42 %) обстежених. Рівень субклінічної депресії спостерігали у 31 хворого. У решті 20 обстежених прояви депресії були відсутні. За даними кореляційно-регресійного аналізу було встановлено сильний зв'язок між рівнем пролактину та кількістю балів за даними шкали депресії опитувальника HADS ( $r=0,78$ ,

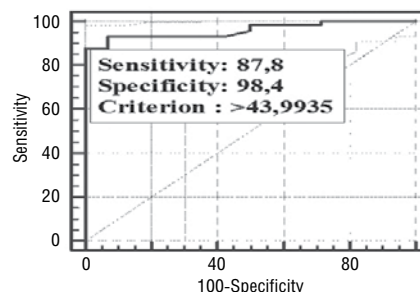


Рис. 4. Результати ROC-аналізу рівня пролактину залежно від наявності проявів тривоги за даними HADS

$r^2=0,62$ ), але він був слабшим за зв'язок рівня пролактину із рівнем тривоги. При цьому чутливість зростання рівня пролактину залежно від вираженості депресії становила 97,3 та була високою, а специфічність складала 64,7. AUC становила 0,88 та була меншою за площу під кривою рівня тривоги на 9,3 %, що свідчить про те, що зростання рівня пролактину сироватки крові хворих на ССН та ГЕРХ є більш чутливим до наявності клінічної тривоги, ніж до клінічної депресії.

Оцінюючи якість життя хворих на ССН та ГЕРХ можна зробити висновок, що вона є низькою, про що свідчать середні значення кількості балів, набраних хворими за даними шкал опитувальника SF-36 (рис. 5)

На 30 день лікування ми отримали наступні результати досліджень. Рівень пролактину сироватки крові пацієнтів обох груп знизився. При цьому середнє значення рівня пролактину в пацієнтів 2 групи, які не приймали прокінетиків та отримували, додатково до базисної терапії, мельдоній, знизилася більш ніж удвічі, порівняно з рівнем до лікування, і перевищувало таке в пацієнтів 1 групи, які приймали базисну терапію, на 25,4 %, що було статистично достовірно кращим результатом ( $p<0,05$ ). Отримані результати свідчать про те, що корекція схем лікування хворих на ССН та ГЕРХ із виключенням прокінетиків та донаторів NO й призначенням мельдонію (Вазонат) позитивно впливає на динаміку зниження рівня пролактину, що зумовлено, на нашу думку, ефективним медикаментозним супроводом ССН та ГЕРХ, завдяки якому зменшується клінічна вираженість симптомів патологій, покращуються гемодинамічні показники і функціональна здатність міокарда та нижнього стравохідного сфінктера й поліпшується психологічний стан пацієнтів.

Це підтверджує статистично достовірно вираженіше зниження кількості балів за даними шкали тривоги у пацієнтів, що додатково застосовували Вазонат, що у відсотковому співвідношенні перевищувало аналогічний показник пацієнтів 1 групи на 22,3 %, як і результати за шкалою депресії, за даними якої через 30 днів лікування у пацієнтів 2 групи середнє значення кількості балів відображало відсутність депресії, як синдрому, чого не можна сказати про результати 1 групи, у якій базисна терапія знизилася прояви депресії лише на 1 бал і не дозволила пацієнтам позбутися субклінічної депресії. Результат групи, у якій додатково застосовували мельдоній, був достовірно кращим ( $p<0,05$ ) за результат групи порівняння, що у відсотковому співвідношенні становило 20 %. Якість життя пацієнтів обох груп за даними опитувальника SF-36 також зазнала позитивних змін (табл. 1). Результати аналізу психологічного компонента здоров'я пацієнтів 2 групи за кожною з підшкал були статистично достовірно

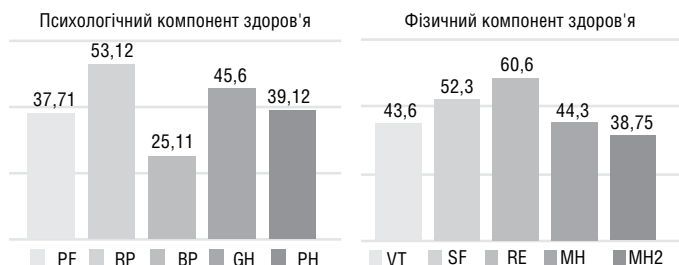


Рис. 5. Результати оцінки якості життя за даними опитувальника SF-36, n=88

ліпшими, як у порівнянні із результатами до лікування, так і в порівнянні із результатами групи, що приймала базисну терапію. Про це свідчить і сумарний бал за шкалою психологічного компонента здоров'я, який у динаміці лікування збільшився у 1 групі на 9,05 % (4,1 бала), а у другій групі – на 24,6 % (13,5 бала), що є істотно кращим результатом ( $p<0,05$ ) і може свідчити про те, що додаткове призначення мельдонію до базисної терапії, завдяки психостимулювальним властивостям препарату, має позитивний вплив на психологічний компонент здоров'я хворих на ССН та ГЕРХ. Аналізуючи результати за підшкалою SF-36, яка характеризує фізичний компонент здоров'я, ми виявили, що кількість балів за усіма пунктами субшкали зросла в обох групах, як і психологічного компонента здоров'я.

Але більшу кількість балів набрали пацієнти 2 групи, їх сумарний показник фізичного здоров'я був на 18,7 % кращим за тотожний показник групи, яка мельдоній не приймала. Привертає увагу шкала болю, оскільки саме вона характеризує інтенсивність болювого синдрому і його здатність впливати на можливість вести звичайний спосіб життя, а біль – це основна скарга пацієнтів, хворих на ССН та ГЕРХ, за результатами якої у 2 групі кількість балів зросла на 63,44 балів, що було на 37,98 балів більше ніж у 1 групі (див. табл. 1).

Таблиця 1. Результати за опитувальником SF-36 хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу в динаміці лікування,  $M\pm m$

	1 група, n=43		2 група, n=45	
	до лікування	30 день лікування	до лікування	30 день лікування
<b>Психологічний компонент здоров'я</b>				
VT	42,88±1,98	53,5±2,07*	43,72±2,03	80,8±1,97**/**
SF	52,4±1,81	70,8±2,01*	52,1±1,94	83,3±2,05**/**
RE	60,8±2,11	71,6±1,68*	60,2±2,06	91,8±2,08**/**
MH	43,86±2,05	53,1±2,10	44,46±2,2	81,5±1,65**/**
MH <sub>2</sub>	41,2±0,96	45,3±1,16	41,3±1,17	54,8±1,05**/**
<b>Фізичний компонент здоров'я</b>				
PF	37,1±1,65	52,1±1,75*	37,21±2,21	81,75±1,93**/**
RP	53,2±1,77	69,5±2,26*	52,8±2,11	85,3±2,35**/**
BP	24,84±2,28	50,3±2,56*	25,36±2,15	88,8±2,79**/**
GH	45,16±2,85	55,8±3,01	45,74±2,79	91,2±2,96**/**
PH	32,9±0,88	40,5±0,98*	33,07±1,18	52,9±1,03**/**

Примітки: 1. – \*різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ( $p<0,05$ ); 2. – \*\*різниця вірогідна у порівнянні з результатом 1 групи на 30 день лікування ( $p<0,05$ ).

Отже базисна терапія ССН та ГЕРХ із додатковим призначенням мельдонію (Вазонат) у дозі 500 мг (2 капс.) 2 р/д протягом 30 днів, з виключенням прийому пролонгованих донаторів NO, прокінетиків та прийомом з кислотосупресивною метою рабепразолу дозволяє ефективно покращити психосоматичний стан пацієнтів, усунути тривогу, депресію, підвищити якість життя хворих, що лабораторно підтверджується зниженням рівня пролактину сироватки крові, рівень якого із високою специфічністю і чутливістю корелює із клінічною вираженістю тривоги та депресії.

## Висновки

1. У хворих на ССН із коморбідною ГЕРХ встановлено підвищений рівень пролактину, що перевищує показник норми у 2,6 раза.

2. За даними госпітальної шкали тривоги і депресії HADS, хворі на ССН та ГЕРХ перебувають, у середньому, в стані клінічно вираженої тривоги та субклінічно вираженої депресії.

3. Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем пролактину та показниками за підшкалами опитувальника HADS, при цьому рівень пролактину у сироватці крові зростає із високою специфічністю і чутливістю до вираженості тривоги і депресії.

3. За даними опитувальника SF-36, психологічний та фізичний компоненти здоров'я пацієнтів, хворих на ССН та ГЕРХ, знаходяться, загалом, на низькому рівні.

4. Корекція базисної терапії ССН та ГЕРХ із виключенням прокінетиків, нітратів пролонгованої дії та додатковим призначенням мельдонію (Вазонат) у дозі 500 мг 2 р/д приводить до статистично достовірно вираженішого зниження рівня пролактину сироватки крові, зменшення тривоги та депресії за даними опитувальника HADS та підвищення якості життя пацієнтів, хворих на ССН та ГЕРХ, порівняно базисною терапією цих захворювань.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Корж А. Н. Рациональная фармакотерапия больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с тревожными расстройствами / А. Н. Корж, С. В. Краснокутский, О. Ф. Майборода // Лікарська справа. – 2012. – № 8. – С. 101–107.
2. Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Стабільна ішемічна хвороба серця». [інтернет]. 2016; [цитовано 09.09.2018 р.]. Доступно на: <https://goo.gl/1LEB1X>
3. Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги гастроєзофагеальної рефлюксна хвороба» [інтернет]. [цитовано 09.09.2018 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://goo.gl/mh7b59>
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25 грудня 2014 р. №1003 «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)» [інтернет]. [цитовано 15.02.2019 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://goo.gl/RiAKpA>
5. Півторак К. В. Якість життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при наявності ендотеліальної дисфункції / К. В. Півторак // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – № 1 (142). – С. 152–155. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-152-155
6. Коморбидна патологія: ішемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксна болезнь / А. О. Юсупова, М. В. Кожевникова, Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова // Клиническая медицина. – 2017. – № 95 (4). – С. 293–301. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-4-293-301>
7. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial / C. E. Angermann, G. Gelbrich, S. Störk [et al.] // JAMA. – 2016. – No. 315 (24). – P. 2683–2893.
8. Chen C. H. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide populationbased analysis / C. H. Chen, C. L. Lin, C. H. Kao // Medicine (Baltimore). – 2016. – No. 95(27). – P. e4089.
9. Depression and anxiety in ambulatory patients with heart failure / J. A. Cully, M. Johnson, M. L. Moffett [et al.] // Psychosomatics. – 2009. – No. 50(6). – P. 592–598. DOI: 10.1176/appi.psy.50.6.592.
10. Coexisting anxiety and depressive symptoms in patients with heart failure / R. L. Dekker, T. A. Lennie, L. V. Doering [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Nurs. – 2014. – No. 13 (2). – P. 168–176. DOI: 10.1177/1474515113519520.
11. Gesualdo M. The association between cardiac and gastrointestinal disorders: causal or casual link? / M. Gesualdo, P. Scicchitano, S. Carbonara // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2016. – No. 17(5). – P. 330–338.
12. The prolactin family hormones regulate vascular tone through NO and prostacyclin production in isolated rat aortic rings / C. Gonzalez, H. Rosas-Hernandez, B. Jurado-Manzano [et al.] // Acta. Pharmacol. Sin. – 2015. – No. 36 (5). – P. 572–586. DOI: 10.1038/aps.2014.159.
13. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus / C. P. Gyawali, P. Kahrilas, E. Savarino [et al.] // Gut. – 2018. – No. 67. – P. 1351–1362. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722
14. European Medicines Agency. PRAC recommends restricting use of domperidone. EMA 2014. Mar.07; [updated 2014 March 07; cited 2019 Feb 20]. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-restricting-use-domperidone>
15. Hoffmann U. Association Between Prolactin and Incidence of Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study / U. Hoffmann // J. Am. Heart. Assoc. – 2016. – No. 5(2). – P. e002640. DOI: 10.1161/JAHA.115.002640
16. Kapfhammer H. P. The relationship between depression, anxiety and heart disease – a psychosomatic challenge / H. P. Kapfhammer // Psychiatr. Danub. – 2011. – No. 23 (4). – P. 412–424.
17. Risk factors for accelerated atherosclerosis in young women with hyperprolactinemia / M. Medic-Stojanoska, T. Icin, I. Pletkovic [et al.] // Medical Hypotheses. – 2015. – No. 84 (4). – P. 321–326. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.01.024.
18. The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative StressOxid / H. J. Olguin, D. C. Guzman, E. H. Garcia, G. B. Mejia // Med Cell Longev. – 2016. – P. 9730467. DOI: 10.1155/2016/9730467
19. Prolactin mediates effects of chronic psychological stress on induction of fibroblasts in the heart / J. Song, M. Wang, X. Chen [et al.] // Am. J. Transl. Res. – 2016. – No. 8(2). – P. 644–652.
20. Torner L. Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology / L. Torner // Front Endocrinol (Lausanne). – 2016. – No. 30:7. – 25 p. DOI: 10.3389/fendo.2016.00025.
21. Sf-36 Health Survey. Manuel and Interpretation Guide, Lincoln, RI / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek // QualityMetric Incorporated. – 2000. – 150 p.
22. Depressive and cardiovascular disease comorbidity in a rat model of social stress: a putative role for corticotropin-releasing factor / S. K. Wood, K. V. McFadden, D. Grigoriadis [et al.] // Psychopharmacology (Berl). – 2012. – No. 222. – P. 325–336.
23. Prolactin mediates psychological stress-induced dysfunction of regulatory T cells to facilitate intestinal inflammation / W. Wu, M. Sun, H. P. Zhang [et al.] // Gut. – 2014. – No. 63. – P. 1883–1892.
24. Prolactin-derived vasoinhibins increase anxiety- and depression-related behaviors. / M. Zamorano, M. G. Ledesma-Colunga, N. Adán [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2014. – No. 44. – P. 123–132. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.03.006
25. Zigmund A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmund, R. P. Snaith // Acta. Psychiatrica Scandinavica. – 1983. – No. 67 (6). – P. 361–370.
26. Рожкова Н. И. О роли пролактина в генезе заболеваний молочных желёз / Н. И. Рожкова, Н. М. Подзолкова, Т. В. Овсянникова // Status Praesens. – 2016. – № 4 (33). – С. 1–9.

## Резюме

### Коррекция психосоматического состояния больных стабильной стенокардией напряжения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

О. С. Хухлина, В. Ю. Дрозд

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

Взаимосвязь стресса, тревоги и депрессии у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями, особенно в условиях коморбидности, является актуальной темой для исследований и требует изучения с позиций доказательной медицины.

**Цель** – определить изменение психоэмоционального состояния и уровня пролактина у больных стабильной стенокардией напряжения (ССН) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в динамике лечения.

**Матеріали и методи.** В исследование включены 88 больных ССН II-III ФК с коморбидной эндоскопически позитивной ГЭРБ. Всем больным, которые были включены в исследование, до начала лечения и через 30 дней были проведены определение сывороточного уровня пролактина, опрос для выявления наличия тревоги и депрессии с помощью опросника «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS) и оценка качества жизни с помощью опросника SF-36. Больные были поделены на две группы в зависимости от того, какую терапию они получали. Пациенты 1 группы (43 человека) получали базисное лечение ССН и ГЭРБ, 2 группы (45 человек) получали базисную терапию ССН и ГЭРБ, за исключением прокинетики и донаторов НО, только нитроглицерин, при необходимости и, дополнительно, мелдоний (Вазонат) капсулы 500 мг 2 р/с в течение 30 дней. Все препараты назначали в средних терапевтических дозах, в зависимости от индивидуальной потребности в них.

**Результаты.** У больных ССН с коморбидной ГЭРБ установлен повышенный уровень пролактина, который прямо и сильно коррелирует с полученными баллами как по подшкалам тревоги (в среднем клинически выраженная тревога), так и депрессии (субклинически выраженная депрессия) опросника HADS. До лечения качество жизни пациентов в целом было низким. На 30 день лечения во 2 группе уровень пролактина снизился практически до нормы, чего не было обнаружено в 1 группе, как и баллы по данным опросника HADS, что отражает позитивное влияние коррекции базисной терапии на тенденцию снижения тревоги и депрессии среди пациентов с ССН и ГЭРБ. Результаты группы, дополнительно принимавшей Вазонат, по всем подшкалам SF-36 статистически достоверно были выше, по сравнению с тождественными показателями 1 группы, что свидетельствует об улучшении качества жизни пациентов.

**Выводы.** Коррекция базисной терапии ССН и ГЭРБ с исключением назначения прокинетики, нитратов пролонгированного действия, и дополнительным назначением мелдония (Вазонат) в дозе 500 мг 2 р/с приводит к статистически достоверно более выраженному снижению уровня пролактина сыворотки крови, уменьшению тревоги и депрессии, по данным опросника HADS, и повышению качества жизни пациентов с ССН и ГЭРБ, по сравнению базисной терапией этих заболеваний.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стабильная стенокардия напряжения, пролактин, депрессия, тревога, мелдоний, Вазонат

## Summary

### Correction of psychosomatic status of patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease

O. S. Khukhlina, V. Yu. Drozd

Higher State Scientific Establishment "Bukovinian State Medical University" Chernivtsi, Ukraine

The relationship between stress, anxiety and depression in patients with cardiovascular diseases, especially in conditions of comorbidity, is a relevant subject for research, and requires to be studied from the standpoint of evidence-based medicine.

The **aim** of the study. To determine the changes in the psycho-emotional state and prolactin level in patients with stable angina of tension (SAT) and gastroesophageal reflux disease (GERD) in the dynamics of treatment.

**Materials and methods.** The study included 88 patients with SAT of I-II functional class with a comorbid, endoscopically positive GERD. In all of the patients including in the study a serum prolactin level was determined prior the beginning of treatment and 30 days later. To identify the presence of anxiety and depression interviews were conducted using the questionnaire "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HADS), and an assessment of the quality of life of the ShortFormMedicalOutcomesStudy (SF-36) questionnaire was also performed. The patients were divided into 2 groups, depending on treatment. 1 group (43 persons) received baseline treatment of SAT and GERD. Patients from the second group (45 people) received baseline therapy for SAT and GERD, with the exception of prokinetics and NO donors, only nitroglycerin, if needed, and, additionally, meldonium (Vasonat) capsules 500 mg 2 times daily for 30 days. All drugs were prescribed in average therapeutic doses, according to the individual needs.

**Results.** Patients with SAT with comorbid GERD have an elevated level of prolactin, which directly and strongly correlates with the obtained scores of anxiety (anxiety average degree) and depression (subclinical degree depression) of the HADS questionnaire. Before treatment, the quality of life of patients was, in general, at a low level. At day 30 of treatment in group 2, prolactin levels decreased to almost the norm, what was not detected in group 1 as well as scores from the HADS questionnaire, reflecting the positive effect of baseline therapy correction on the tendency for anxiety and depression to decrease among patients with SAT and GERD. The results of the SF-36 group, additionally receiving Vasonat, were significantly higher in all subscales compared to the identical index of group 1, what indicates improvement of quality of patients' life.

**Conclusion.** Correction of the basic therapy of SAT and GERD (no prokinetics and prolonged-acting nitrates; additional administration of meldonium (Vasonat), at a dose of 500 mg 2 times daily) leads to a significant decrease in serum prolactin, reduction of anxiety and depression, according to the HADS questionnaire, as well as improvement of the quality of patients' life with SAT and GERD compared to the patients receiving basic therapy of these diseases.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, stable angina of tension, prolactin, depression, anxiety, meldonium, Vasonat