

Rolands Ivanovs

**DEPRESIJAS UN TRAUKSMES SAISTĪBA AR
KARDIOVASKULĀRĀM SLIMĪBĀM UN
KARDIOVASKULĀRĀS MIRSTĪBAS RISKU TUVĀKO
10 GADU LAIKĀ (SCORE) PRIMĀRAJĀ APRŪPĒ LATVIJĀ**

Promocijas darbs medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – psihiatrija

Darba zinātniskais vadītājs: *Dr. med.* profesors Elmārs Rancāns

Darba zinātniskā konsultante: *Dr. med.* Iveta Mintāle



Izglītības un zinātnes
ministrija

Promocijas darbs veikts ar Valsts pētījumu programmas “Biomedicīna sabiedrības veselībai (BIOMEDICINE)” projekta “Nozīmīgāko psihisko slimību un kognitīvās disfunkcijas radīto veselības problēmu izpēti un sloga samazināšana” apakšprojekta Nr. 5.8.1. finansiālu atbalstu

Rīga, 2019

ANOTĀCIJA

Ievads. Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas datiem kardiovaskulāras slimības (KVS) un depresija ir divas galvenās neinfekciju slimību grupas, kas kopā rada vislielāko slogu sabiedrības veselībai, izraisot darba nespēju un mirstību. Latvijā mirstības no KVS (turpmāk – kardiovaskulārās (KV) mirstības) rādītāji ir vieni no augstākajiem Eiropas Savienībā. Pēdējos gados depresija un trauksme ir atzīti par neatkarīgiem riska faktoriem, kas veicina KVS rašanos, pasliktina to prognozi un palielina mirstību. Tomēr Latvijā ir nepietiekama izpratne par šo KVS riska faktora nozīmīgumu. Līdz šim plašākajos Latvijas iedzīvotāju kardiovaskulāro un citu neinfekcijas slimību riska faktoru epidemioloģiskos šķēsgriezuma pētījumos depresija un trauksme kā riska faktori netika iekļauti.

Darba mērķis bija noskaidrot depresijas un trauksmes saistību ar KVS un KV mirstības risku tuvāko 10 gadu laikā primārās aprūpes populācijā Latvijā.

Materiāls un metodes. Šajā šķēsgriezuma pētījumā tika izmantota Valsts pētījumu programmas BIOMEDICINE datubāze, kas tika izveidota, lai novērtētu biežāko psihisko traucējumu izplatību 24 primārās aprūpes praksēs visā Latvijā. Visi pilngadīgie pacienti, kuri vērsās pēc jebkāda rakstura medicīniskās palīdzības vienas nedēļas laikā, tika aicināti aizpildīt depresijas (*The Patient Health Questionnaire-9* jeb PHQ-9) un trauksmes (*Generalized Anxiety Disorder scale-7* jeb GAD-7) skrīninga anketas. Pēc tam tika aizpildīta sociāldemogrāfisko rādītāju aptaujas anketa un veikti auguma, garuma, vidukļa apkārtmēra, svara, arteriālā asinsspiediena un kopējā holesterīna līmeņa mērījumi. Divu nedēļu laikā pēc sākotnējās apskates telefoniski tika veikta diagnostiska MINI intervija (*the Mini International Neuropsychiatric Interview*), kas izstrādāta izplatītāko psihisko traucējumu atklāšanai. KVS esamība tika apstiprināta, izmantojot medicīnisko dokumentāciju. KV mirstības risks tika novērtēts, izmantojot SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) sistēmu augsta riska populācijai. Izmantojot hierarhiskā ietvara modeli, tika veikta vienfaktora un daudzfaktoru loģistiskās regresijas analīze.

Rezultāti. No 1756 uzrunātajiem indivīdiem 152 atteicās piedalīties pētījumā. Vidējā respondentu atsaucība bija 91,3% (no 86,3% līdz 93,7%) 24 primārās aprūpes iestādēs visā Latvijas teritorijā. Nerespondentu grupā netika konstatētas statistiski nozīmīgas sociāldemogrāfisko rādītāju atšķirības. Kopumā 1604 indivīdiem tika piedāvāts aizpildīt depresijas (PHQ-9) un trauksmes (GAD-7) skrīninga anketas, no kuriem abas anketas aizpildīja 1585 dalībnieki. Pētījuma analīzē tika iekļauti 1565 pacienti: 489 (31,2%) vīrieši un 1076 (68,8%) sievietes. Kardiovaskulāra slimība tika apstiprināta 17,1% (n = 268) pacientu, nedaudz biežāk vīriešiem nekā sievietēm, attiecīgi 18,4% un 16,5%. Ļoti augsts risks tuvāko

10 gadu laikā nomirt no KVS saskaņā ar SCORE rādītāju ($\geq 10\%$) tika konstatēts 23,4% ($n = 367$) pētījuma dalībnieku. Klīniski nozīmīgi depresijas simptomi ($\text{PHQ-9} \geq 10$) bija 14,7% ($n = 228$) indivīdu. Saskaņā ar MINI intervijas rezultātiem 10,3% ($n = 149$) pacientu depresijas epizode bija apskates brīdī, savukārt 28,1% ($n = 407$) pacientu depresijas epizodi piedzīvoja dzīves laikā. Apskates brīdī 16,1% ($n = 233$) bija kāda no trauksmes diagnozēm, tostarp ģeneralizēta trauksme, panika, agorafobija, sociālās fobijas, obsesīvi kompulsīvi traucējumi un posttraumatiskā stresa sindroms. Izplatītākās trauksmes diagnozes bija agorafobija un ģeneralizēta trauksme, attiecīgi 8,1% un 6,1%.

Pētījuma populācijā saslimstība ar KVS bija atkarīga no vecuma, izglītības līmeņa, nodarbinātības stāvokļa, ģimenes stāvokļa, vidukļa apkārtmēra un depresijas. Samērojot ar sociāldemogrāfiskiem faktoriem, tika saglabāta statistiski nozīmīga saistība starp depresijas simptomiem un KVS. Indivīdiem ar klīniski nozīmīgiem depresijas simptomiem ($\text{PHQ-9} \geq 10$) izredžu attiecība bija 2,08 (95% ticamības intervāls (CI) 1,30–3,32, $p = 0,002$). Depresijas epizode dzīves laikā (MINI) bija saistīta ar 1,52 (95% CI: 1,02–2,25, $p = 0,04$) reizes lielākām izredzēm saslimt ar KVS. Neviena no trauksmes rādītājiem ($\text{GAD-7} \geq 10$ vai ģeneralizēta trauksme saskaņā ar MINI interviju) neuzrādīja statistiski nozīmīgu saistību ar KVS.

Samērojot ar sociāldemogrāfiskiem faktoriem un tradicionālajiem KV riska faktoriem, tika saglabāta statistiski nozīmīga saistība starp depresijas simptomiem un trauksmes diagnozi un KV mirstības risku. Klīniski nozīmīgi depresijas simptomi ($\text{PHQ-9} \geq 10$) 1,57 reizes (95% CI: 1,06–2,33, $p = 0,03$) palielināja izredzes, ka tuvāko 10 gadu laikā būs ļoti augsts KV mirstības risks ($\text{SCORE} \geq 10\%$), savukārt trauksmes diagnoze bija saistīta ar pazeminātu risku nomirt no KVS, to izredžu attiecība bija 0,58 (95% CI: 0,38–0,90, $p = 0,02$). Visaugstākais KV mirstības risks bija indivīdiem, kas dzīvoja Latvijas galvaspilsētā Rīgā (izredžu attiecība bija 4,00 (95% CI: 2,62–6,10, $p < 0,001$), salīdzinot ar indivīdiem no lauku reģioniem.

Secinājumi. Pētījums atklāja statistiski nozīmīgu depresijas (PHQ-9 , MINI) saistību ar KVS un ļoti augstu risku tuvāko 10 gadu laikā nomirt no KVS. PHQ-9 vērtējums ≥ 10 punktiem un depresijas epizode dzīves laikā saskaņā ar MINI palielina KVS izredzes, attiecīgi 2,08 un 1,52 reizes. Klīniski nozīmīgi depresijas simptomi ($\text{PHQ-9} \geq 10$) 1,57 reizes palielināja izredzes, ka būs ļoti augsts risks ($\text{SCORE} \geq 10\%$) nomirt no KVS, savukārt trauksmes diagnoze bija saistīta ar pazeminātu risku nomirt no KVS, ar izredžu attiecību 0,58. Pētījuma rezultāti norāda uz nepieciešamību uzsākt depresijas skrīningu un ārstēšanu indivīdiem ar KVS un $\text{SCORE} \geq 10\%$, lai aizkavētu KVS rašanos un uzlabotu to prognozi, īpaši sievietēm. Trauksmei, iespējams, ir preventīva ietekme uz KV mirstības prognozi. Dzīve pilsētā tika konstatēta kā nozīmīgs KVS un KV mirstību ietekmējošs faktors.

ANNOTATION

ASSOCIATION OF DEPRESSION AND ANXIETY WITH CARDIOVASCULAR CO-MORBIDITY AND THE 10-YEAR RISK OF CARDIOVASCULAR MORTALITY (SCORE) IN A PRIMARY CARE POPULATION OF LATVIA

Background: Depression and cardiovascular (CV) diseases (CVD) are the two most common non-communicable diseases causing disability and mortality worldwide. In Latvia, the mortality rate from CVD is among the highest in the European Union (EU). Depression and anxiety have been recognized as independent risk factors for both the development and prognosis of CVD. The role of these CV risk factors have been underrecognized in Latvia. The largest national epidemiological surveys which were previously carried out to assess cardiovascular risk factors prevalence in Latvian adults have not included depression and anxiety as risk factors.

The aim of this study was to examine the association of depression and anxiety with CV comorbidity and the 10-year CV mortality risk in a primary care population of Latvia.

Material and methods: This cross-sectional study was carried out within the framework of the National Research Program BIOMEDICINE to assess the prevalence of mental disorders at 24 primary care facilities. During one week period in 2015 all consecutive adult patients were invited to complete a nine-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and a seven-item Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-7) followed by socio-demographic questionnaire and measurements of height, weight, waist circumference, blood pressure, total cholesterol. The diagnostic Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) was conducted over the telephone within 2 weeks after the visit to general practitioner. Diagnoses of CVD were confirmed using medical records. The measurement of CV mortality risk was based on the SCORE (The Systematic Coronary Risk Evaluation) system for high risk countries which estimates the 10-year risk of a fatal atherosclerotic CV event. An univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted using the conceptual hierarchical framework model.

Results: From 1756 approached subjects 152 declined to participate in this study. The mean response rate was 91.3%, it varied between 86.3–93.7% across 24 primary care facilities all over the country. Those who declined did not significantly differ in the basic sociodemographic characteristics from the study sample. In total, 1604 patients were approached to complete the PHQ-9 and the GAD-7 questionnaires, which were completed by

1585 of participants. In the final analysis 1565 subjects were included, 489 (31.2%) men and 1076 (68.8%) women. CVD was detected in 17.1% ($n = 268$) and a very high 10-year CV mortality risk according to the SCORE $\geq 10\%$ was detected in 23.4% ($n = 367$) of study population. Depression screening was positive (PHQ-9 ≥ 10) for 14.7% ($n = 228$), and anxiety screening was positive (GAD-7 ≥ 10) for 10.1% ($n = 156$) of the study subjects. According to the MINI, 10.3% ($n = 149$) had current and 28.1% ($n = 407$) had lifetime depressive episode, and 16.1% ($n = 233$) had an anxiety disorder.

After adjustment for socio-demographic, lifestyle and traditional CV risk factors, depression was statistically significantly related to CVDs with an odds ratio (OR) of 1.52 ($p = 0.04$) for current depressive symptoms (PHQ-9 ≥ 10) and 2.08 ($p = 0.002$) for lifetime depressive episode (MINI). None of the anxiety measures (MINI and GAD-7) showed statistically significant associations with CVD in either the univariate or the multivariate analyses.

After adjustment for socio-demographic, lifestyle and traditional CV risk factors depression and anxiety was statistically significantly related to a very high CV mortality risk (SCORE $\geq 10\%$). Depressive symptoms (PHQ-9 ≥ 10) were associated with a 1.57 ($p = 0.03$) times higher odds of a very high CV mortality risk, but current anxiety disorder (MINI) reduced the CV mortality risk with an odds ratio of 0.58 ($p = 0.02$). The strongest association with the SCORE indicator was found for individuals living in the urban capital of Latvia with an OR of 4.00 ($p < 0.001$) compared to those living in rural areas.

Conclusions: This study found a statistically significant relationship of depression and anxiety with CV comorbidity and the 10-year CV mortality risk in a primary care population of Latvia. Current depressive symptoms (PHQ-9 ≥ 10) and a lifetime depressive episode (according to the MINI) were significantly associated with increased risk of CV morbidity with an OR of 2.08 and 1.52, respectively. Depressive symptoms (PHQ-9 ≥ 10) were associated with a 1.57 times higher odds of a very high CV mortality risk, but current anxiety disorder (MINI) reduced the CV mortality risk with an odds ratio of 0.58. Our findings suggest that individuals with CVD and SCORE $\geq 10\%$ should be screened and treated for depression to potentially delay the development and improve the prognosis of CVD, especially in women. Anxiety could possibly have a protective influence on CV prognosis. Place of residence has been established as an important factor associated with CVD and SCORE $\geq 10\%$.

SATURS

Darbā izmantotie saīsinājumi.....	8
Ievads	11
Darba mērķis	14
Darba uzdevumi.....	14
Darba hipotēzes	15
Zinātniskā novitāte	15
Darba praktiskā nozīme	16
Ētiskie apsvērumi	16
Promocijas darba apjoms un struktūra	16
1. LITERATŪRAS APSKATS	17
1.1. Depresija un trauksme – jauni kardiovaskulārie riska faktori līdztekus tradicionālajiem	17
1.1.1. Depresijas saistība ar kardiovaskulārām slimībām un kardiovaskulāro mirstību	17
1.1.2. Trauksmes saistība ar kardiovaskulārām slimībām un kardiovaskulāro mirstību	19
1.2. Depresijas un trauksmes izplatība pacientu ar kardiovaskulārām slimībām populācijā	21
1.2.1. Depresijas izplatība pacientu ar kardiovaskulārām slimībām populācijā.....	21
1.2.2. Trauksmes izplatība pacientu ar kardiovaskulārām slimībām populācijā.....	21
1.3. Depresijas un trauksmes saistības ar kardiovaskulārām slimībām patofizioloģiskie mehānismi	22
1.3.1. Depresijas un trauksmes saistība ar neveselīgu dzīvesveidu.....	23
1.3.2. Depresijas un trauksmes patofizioloģiskie mehānismi.....	24
1.4. Depresijas un trauksmes simptomi un diagnostiskie kritēriji.....	31
1.4.1. Depresijas klīniskās izpausmes	31
1.4.2. Depresijas klasifikācija saskaņā ar SSK-10	34
1.4.3. Trauksmes klīniskās izpausmes.....	36
1.4.4. Trauksmes traucējumu klasifikācija saskaņā ar SSK-10.....	38
1.5. Depresijas un trauksmes mērinstrumenti.....	43
1.5.1. Depresijas skrīninga instrumenti	43
1.5.2. Trauksmes skrīninga instrumenti	46
1.5.3. Depresijas un trauksmes diagnostiskie instrumenti.....	48
1.6. Instrumenti kardiovaskulārās mirstības prognozēšanai.....	51
2. PĒTĪJUMA MATERIĀLS UN METODES.....	54
2.1. Depresijas un trauksmes saistības ar kardiovaskulārām slimībām noteikšana.....	55
2.2. Depresijas un trauksmes saistības ar kardiovaskulārās mirstības risku noteikšana, izmantojot SCORE	56
3. REZULTĀTI.....	58
3.1. Depresijas un trauksmes saistība ar kardiovaskulārām slimībām	58
3.1.1. Pētījuma populācijas raksturojums.....	58
3.1.2. Ar kardiovaskulārām slimībām saistītie faktori	61
3.2. Depresijas un trauksmes saistība ar kardiovaskulārās mirstības risku (SCORE) primārās aprūpes pacientu kopā	65

3.2.1. Pētījuma populācijas raksturojums.....	65
3.2.2. Ar palielinātu kardiovaskulārās mirstības risku (SCORE) saistītie faktori.....	68
4. DISKUSIJA	73
4.1. Depresijas un trauksmes saistība ar kardiovaskulārām slimībām	73
4.1.1. Depresijas saistība ar kardiovaskulārām slimībām	73
4.1.2. Trauksmes saistība ar kardiovaskulārām slimībām	75
4.1.3. Kardiovaskulāro slimību saistība ar citiem kardiovaskulārā riska faktoriem	75
4.2. Depresijas un trauksmes saistība ar kardiovaskulārās mirstības risku (SCORE) primārās aprūpes pacientu kopā un ar to saistītie faktori	77
4.2.1. Depresijas saistība ar kardiovaskulārās mirstības risku (SCORE)	77
4.2.2. Trauksmes saistība ar kardiovaskulārās mirstības risku (SCORE).....	78
4.3. Depresijas un kardiovaskulāro slimību savstarpējā saistība.....	79
4.4. Pētījuma priekšrocības un trūkumi	81
5. SECINĀJUMI	83
LITERATŪRAS SARAKSTS.....	85
PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU	104
PATEICĪBAS	109
PIELIKUMI	110

DARBĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

ASV	Amerikas Savienotās Valstis
BAI	Beka trauksmes skala (angl. <i>Beck Anxiety Inventory</i>)
BAT	bipolāri afektīvi traucējumi
BDI	Beka depresijas skala (angl. <i>Beck Depression Inventory</i>)
CES-D	epidemioloģisko pētījumu depresijas skala (angl. <i>Center for Epidemiological Studies – Depression scale</i>)
CIDI	salikta starptautiska diagnostiska intervija (angl. <i>Composite International Diagnostic Interview</i>)
CNS	centrālā nervu sistēma
CRP	C reaktīvais proteīns
DALY's	pēc darba nespējas samērotie dzīves gadi (angl. <i>Disability adjusted life years</i>)
DSM	Diagnostiskā un statistiskā psihisko traucējumu rokasgrāmata, 4. un 5. redakcija (angl. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th/5th Edition</i>)
ES	Eiropas Savienība
GAD-7	ģeneralizētas trauksmes skala-7 (angl. <i>Generalized Anxiety Disorder scale-7</i>)
ĢĀ	ģimenes ārsti
HADS	hospitālā trauksmes un depresijas skala (angl. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>)
HDRS	Hamiltona depresijas novērtēšanas skala (angl. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>)
HHV ass	hipotalāma-hipofīzes-viersnieru ass
HR	draudu attiecība (angl. <i>Hazard ratio</i>)
ID	depresijas aptauja (angl. <i>Inventory for Depression</i>)
IL-1, IL-6	interleikīns-1 un interleikīns-6
KSS	koronārā sirds slimība
KV	kardiovaskulāras, kardiovaskulārais
KVS	kardiovaskulāra slimība

ĶMI	ķermeņa masas indekss
MADRS	Montgomerija Asberga depresijas skala (angl. <i>Montgomery Asberg Depression Rating Scale</i>)
MI	miokarda infarkts
MINI	īsa starptautiska neiropsihiatriska intervija (angl. <i>The Mini International Neuropsychiatric Interview</i>)
n	skaitis
NVD	Nacionālais veselības dienests
OKT	obsesīvi kompulsīvi traucējumi
OR	izredžu attiecība (angl. <i>Odds ratio</i>)
p	būtiskuma līmenis
PAR	populācijas atributējamais risks
PHQ-9	pacientu veselības aptauja-9 (angl. <i>The Patient Health Questionnaire-9</i>)
PHQ-2	pacientu veselības aptauja-2 (angl. <i>The Patient Health Questionnaire-2</i>)
PVO	Pasaules Veselības organizācija
PTSS	posttraumatiskais stresa sindroms
Reģistrs	ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu, kam ir psihiski un uzvedības traucējumi, reģistrs
RF	riska faktori
RR	relatīvais risks
SCORE	sistemātiska koronārā riska izvērtēšana (angl. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>)
SD	standartnovirze (angl. <i>Standard deviation</i>)
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs
SPSS	statistikas programma sociālajām zinātnēm (angl. <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>)
SSK-10	Pasaules Veselības organizācijas Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija, 10. redakcija
SSAI	Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori
CI	ticamības intervāls (angl. <i>Confidence interval</i>)
TNF- α	tumora nekrozes faktors-alfa
VEC	Veselības ekonomikas centrs
VNC	Veselības norēķinu centrs
VPP	Valsts pētījumu programma

WHO-5	PVO-5 labklājības skala (angl. <i>WHO-5 Well-Being Index</i>)
ZAS	Cunga trauksmes skala (angl. <i>Zung Anxiety Rating Scale</i>)
α	Kronbaha alfa (angl. <i>Cronbach's alpha</i>)
χ^2	Hī kvadrāta tests

IEVADS

Depresija un trauksme ir izplatītākie psihiskās veselības traucējumi Eiropas Savienībā (ES), kas katru gadu ietekmē 20,9% (99,4 miljonus cilvēku) populācijas (Wittchen, Jacobi, Rehm et al., 2011). Izmantojot DALY's rādītāju (slimībā pavadītie dzīves gadi; angl. *Disability Adjusted Life Years*), konstatēts, ka mūsdienās depresija ir galvenais darbnespējas cēlonis ne tikai ES, bet arī visā pasaulē (WHO, 2018b; Wittchen, Jacobi, Rehm et al., 2011). Savukārt trauksmes traucējumi ES ietekmē 14% populācijas (Wittchen, Jacobi, Rehm et al., 2011).

Psihiskie traucējumi, īpaši trauksme un depresija, ir ļoti bieža hronisku somatisku slimību komorbiditāte, kas skar līdz pat 50% primārās aprūpes populācijas (Gili, Comas, García-García et al., 2010; Roca, Gili, Garcia-Garcia et al., 2009) un pasliktina somatisko slimību prognozi, pacientu līdzestību, darbības, palielina ārstēšanas izmaksas, veselības aprūpes resursu izmantošanu un invaliditātes risku (Egede, 2007; Scott, Bruffaerts, Tsang et al., 2007). Depresijas, trauksmes un kardiovaskulāro slimību (KVS) komorbiditāte ir nozīmīga sabiedrības veselības problēma, jo KVS ir galvenais mirstības cēlonis visā pasaulē, kas sasniedz 31% no visiem nāves gadījumiem (WHO, 2018a). Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) datiem depresija un KVS mūsdienās ir divi galvenie darbnespējas un mirstības iemesli neinfekcijas slimību grupā, kas rada vislielāko slogu sabiedrības veselībai visā pasaulē (Wang, Naghavi, Allen et al., 2016; WHO, 2018a). Latvijā mirstības no kardiovaskulārām slimībām rādītāji ir vieni no augstākajiem ES, turklāt 2015. gadā tie bija 57% no visiem (16 161) nāves gadījumiem (SKPC, 2015a, b). Priekšlaicīgas mirstības no KVS rādītājs ir vidēji trīs reizes lielāks nekā vidēji ES (Eurostat, 2013).

Pēdējos gados pieaug interese par netradicionāliem KVS riska faktoriem (RF), tādiem kā psihosociālie faktori, kas ietver arī depresiju un trauksmi. Apjomīgajā INTERHEART pētījumā, kurā tika iekļauti 15 152 pacienti ar miokarda infarktu (MI) no 52 pasaules valstīm, tika atklāts, ka deviņi riska faktori bija atbildīgi par 90% populācijas atributējamā riska (PAR) (Yusuf, Hawken, Ounpuu et al., 2004). Psihosociālie faktori, tostarp depresija un trauksme, veidoja 32,5% no PAR, kas norādīja, ka šo faktoru loma MI ierosināšanā bija līdzvērtīga smēķēšanas ietekmei (PAR, 35,7%) un pat nozīmīgāka nekā cukura diabētam (PAR, 9,9%) un arteriālai hipertensijai (PAR, 17,9%) (Yusuf, Hawken, Ounpuu et al., 2004). Mūsdienās depresija un trauksme ir atzīti kā neatkarīgi KVS riska faktori, kas gan veicina KVS attīstību, gan arī pasliktina to prognozi (Lichtman, Froelicher, Blumenthal et al., 2014; Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016), lai gan trauksmes ietekme uz KVS joprojām ir neskaidra (Meyer, Buss and Herrmann-Lingen, 2010; Meyer, Hussein, Lange et al., 2015).

Depresija un trauksme ir izplatītākie psihiskie traucējumi arī pacientu ar KVS populācijā, kas ļoti bieži ir komorbīdi stāvokļi (Goodwin, Davidson and Keyes, 2009; Pajak, Jankowski, Kotseva et al., 2013). Vidēji 15–20% pacientu ar KVS atbilst klīniskas depresijas diagnostiskajiem kritērijiem, tomēr vēl lielākam pacientu īpatsvaram (40–65%) tiek novēroti subklīniski depresīvi simptomi, kas arī var negatīvi ietekmēt KVS prognozi (Pogosova, Kotseva, De Bacquer et al., 2017; Thombs, Bass, Ford et al., 2006). Šie depresijas prevalences rādītāji ir aptuveni trīs reizes augstāki nekā vispārējā populācijā (Kessler, Berglund, Demler et al., 2003; Wittchen, Jacobi, Rehm et al., 2011). Klīniski nozīmīgi trauksmes simptomi tiek novēroti aptuveni 30% pacientu ar KVS populācijā (Pajak, Jankowski, Kotseva et al., 2013; Pogosova, Kotseva, De Bacquer et al., 2017).

Klīniska depresija un depresijas simptomi, īpaši somatiskie depresijas simptomi (nespēks, enerģijas trūkums, nogurums, apetītes un miega traucējumi), ir saistīti ar lielāku KVS incidenci (relatīvais risks (RR) atbilstoši 1,6 un 1,9) un sliktāku KVS prognozi (RR atbilstoši 1,6 un 2,4) (Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016; Pogosova, Saner, Pedersen et al., 2015).

Ir apstiprināts, ka arī trauksme veicina koronāro sirds slimību (KSS) attīstību (draudu attiecība (HR) = 1,26), kā arī tai ir negatīva ietekme uz prognozi pēc MI un mirstību KVS dēļ (HR = 1,48) (Celano, Millstein, Bedoya et al., 2015; Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016; Roest, Martens, De Jonge et al., 2010; Roest, Martens, Denollet et al., 2010). Šī saistība tiek skaidrota ar neveselīga dzīvesveida faktoriem (smēķēšanu, pārmērīgu alkohola lietošanu, neveselīgu uzturu un mazkustīgu dzīvesveidu), zemāku līdzestību (ārstēšanās režīma neievērošanu, smēķēšanas turpināšanu, nepiedalīšanos kardioloģiskā rehabilitācijā), kā arī vairākiem patofizioloģiskiem procesiem (hipotalāma-hipofīzes-virsnieru ass un veģetatīvās nervu sistēmas darbības traucējumi, kā arī metaboli un imunoloģisku iekaisuma reakciju regulācijas traucējumi) (Pogosova, Saner, Pedersen et al., 2015).

Eiropā lielākie KVS riska faktoru izplatības šķērsriezuma pētījumi ar nosaukumu *European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events* (EUROASPIRE) tika veikti, lai novērtētu, vai Eiropas KVS profilakses vadlīnijas tiek pielietotas klīniskajā praksē (Ian, Dan, Knut et al., 2007; Perk, De Backer, Gohlke et al., 2012). EUROASPIRE III and IV aptaujas dati liecina, ka liela daļa pacientu ar KVS Eiropā nebija sasnieguši vadlīnijās izvirzītos dzīvesveida, KVS riska faktoru un ārstēšanās mērķus. Pētījumā norādīts, ka ES dalībvalstu vidū pastāv ievērojamas atšķirības attiecībā uz KVS riska faktoru prevalenci un kardioprotektīvo medikamentu lietošanu (Kotseva, De Bacquer, De Backer et al., 2016; Kotseva, Wood, De Backer et al., 2009).

Baltijas valstis (Latvija, Igaunija un Lietuva) tika atzītas kā vienas no valstīm, kuras visvairāk skar KVS un kurās ir ļoti augsti KV mirstības rādītāji, salīdzinot ar citām ES valstīm (Eurostat, 2013; Kotseva, Wood, De Backer et al., 2009). Tas tika skaidrots ar augstu KVS riska faktoru (dislipidēmijas, aptaukošanās, cukura diabēta un arteriālās hipertensijas) prevalenci, kas, iespējams, saistīta ar lielāku vecu, nabadzīgu, mazāk izglītotu cilvēku un cilvēku bez sociāla atbalsta īpatsvaru populācijā, kā arī problēmām ārsta un pacienta attiecībās, neatbilstošu medikamentu devu nozīmēšanu un neveselīgu dzīvesveidu (Erglis, Dzerve, Pahomova-Strautina et al., 2012; Viigimaa, Erglis, Latkovskis et al., 2014). Depresijas un/vai trauksmes komorbiditāte ar KVS kā nelabvēlīgās situācijas iespējamaais skaidrojums Baltijas reģionā līdzšinējos pētījumos nav pietiekoši analizēts (Ivanovs and Rancans, 2016). Veicot literatūras apskatu par šo tēmu, tika atklāti vien daži pētījumi Lietuvā un Igaunijā, taču tiem bija pretrunīgi rezultāti (Burokienė, Karčiauskaitė, Kasiulevičius et al., 2014; Suija, Kalda and Maaroos, 2009). Nesen veiktā pētījumā konstatēts, ka starp valstīm pastāv nozīmīgas atšķirības to riska faktoru profilos, kas ierosināja darbnespēju pacientiem ar KVS. Tajā norādīts, ka valstīm nepieciešams izstrādāt specifiskas programmas, lai mazinātu invaliditātes risku šo pacientu populācijā (Assari, 2015). Tādēļ vietēja mēroga dati ir ļoti būtiski, lai attīstītu katrai valstij atbilstošas KVS profilakses, ārstēšanas un rehabilitācijas programmas, kā arī veidotu ārstniecības personu apmācības programmas un veselības aprūpes politiku Latvijā.

Amerikas Sirds asociācija (*American Heart Association*) bija pirmā profesionālā organizācija, kas aktualizēja depresijas lomu pacientu ar KVS aprūpē un 2008. gadā rekomendēja veikt depresijas skrīningu visiem kardioloģiskiem pacientiem (Huffman and Celano, 2015; Lichtman, Bigger, Blumenthal et al., 2008). Piecus gadus vēlāk veicot sistemātisku pētījumu pārskatu ar mērķi novērtēt šīs rekomendācijas efektivitāti, netika rasts apstiprinājums, ka šī stratēģija būtu uzlabojusi depresijas vai KVS ārstēšanas rezultātus (Huffman and Celano, 2015; Thombs, Roseman, Coyne et al., 2013). Turklāt pacientiem ar jau diagnosticētu koronāro sirds slimību depresijas ārstēšanas pamatmetodes (psihoterapija un/vai farmakoterapija) uzrādīja mērenu efektivitāti attiecībā uz jaunu KV notikumu profilaksi, tomēr nesniedza pārliecinošus rezultātus attiecībā uz kopējās mirstības mazināšanu (Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016; Rutledge, Redwine, Linke et al., 2013). Šīs norādes izceļ KVS primārās profilakses nozīmi un nepieciešamību atklāt augsta riska populāciju, kas iegūtu visvairāk no depresijas un trauksmes skrīninga un ārstēšanas, īpaši primārajā aprūpē.

Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) algoritms ļauj novērtēt letāla aterosklerotiska notikuma (miokarda infarkta, insulta, aortas aneirismas plīsuma) risku tuvāko 10 gadu laikā. SCORE tabulas tika izstrādātas, lai ātri un precīzi novērtētu mirstības no KVS

risku gan augsta, gan zema riska Eiropas valstu populācijās. Kopš 1994. gada SCORE algoritms ir kļuvis par pamatu Eiropas Kardiologu biedrības, Eiropas Hipertensijas biedrības un Eiropas Aterosklerozes biedrības kopīgi izstrādātajām Eiropas KVS prevencijas vadlīnijām, kas tiek stingri ieteiktas izmantošanai ikdienas praksē (Conroy, Pyorala, Fitzgerald et al., 2003; Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016). Tagad ir pieejama arī algoritma elektroniskā un interaktīvā versija, kas padara SCORE par vēl ērtāk lietojamu instrumentu ikdienas klīniskajā darbā (ESC, 2012).

Aprūpes uzlabošana pacientiem ar KVS un komorbīdu depresiju, un/vai tauksmi un agrīns riska novērtējums primārās aprūpes centros būtu nozīmīgs solis ceļā uz adekvātu aprūpi pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku. Lokālie epidemioloģiskie dati ir vitāli svarīgi, lai plānotu šīs pacientu grupas veselības aprūpi, profilaksi un pilnveidotu pacientu ar KVS aprūpes stratēģiju Latvijā. Šis ir aktuāls pētījums, jo Latvijā mirstības no KVS rādītāji ir vieni no augstākajiem ES (Eurostat, 2013), turklāt līdz šim Latvijā nav publicēti pētījumi, kuros būtu bijusi novērtēta depresijas un trauksmes izplatība un to ārstēšanas prakse pacientiem ar KVS un augstu KV mirstības risku (Ivanovs and Rancans, 2016).

Darba mērķis

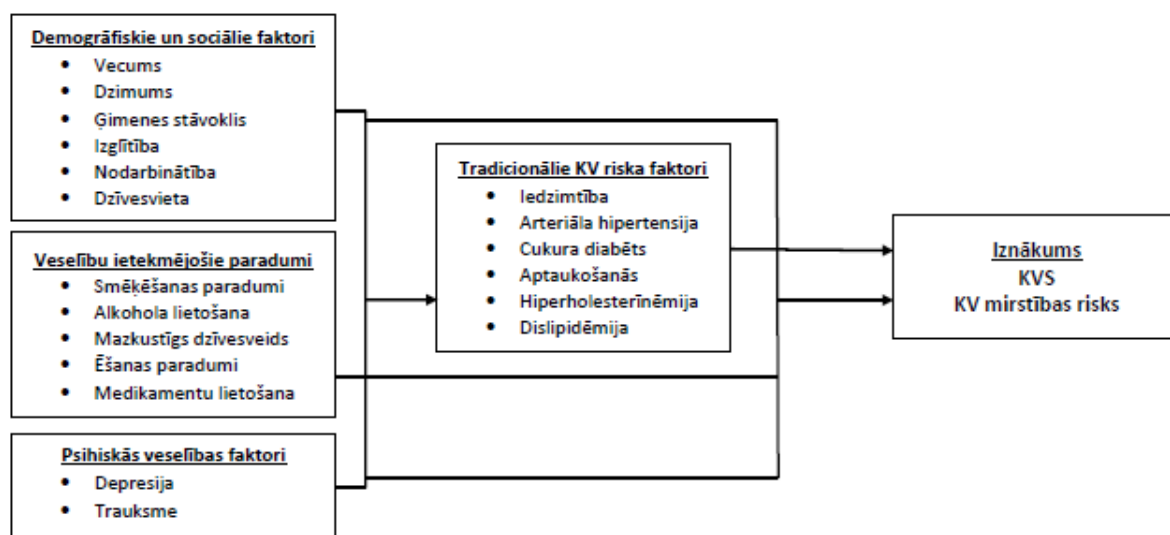
Noskaidrot depresijas un trauksmes saistību ar KVS un kardiovaskulās mirstības risku tuvāko 10 gadu laikā (SCORE) primārajā aprūpē Latvijā.

Darba uzdevumi

1. Salīdzināt KVS izplatību pacientiem, kuriem konstatēta depresija vai trauksme, ar indivīdiem bez depresijas vai trauksmes primārās aprūpes populācijā Latvijā.
2. Salīdzināt ļoti augsta KV mirstības riska tuvāko 10 gadu laikā (SCORE) prevalenci pacientiem, kuriem konstatēta depresija vai trauksme, ar indivīdiem bez depresijas vai trauksmes primārās aprūpes populācijā Latvijā.
3. Noskaidrot depresijas un trauksmes saistību ar KVS daudzfaktoru analīzē primārās aprūpes populācijā Latvijā.
4. Noskaidrot depresijas un trauksmes saistību ar ļoti augstu KV mirstības risku tuvāko 10 gadu laikā (SCORE) daudzfaktoru analīzē primārās aprūpes populācijā Latvijā.

Darba hipotēzes

1. KVS izplatība ir lielāka pacientiem ar depresiju vai trauksmi nekā indivīdiem bez depresijas vai trauksmes primārās aprūpes populācijā Latvijā.
2. Ļoti augsta KV mirstības riska tuvāko 10 gadu laikā (SCORE) prevalence ir augstāka pacientiem ar depresiju vai trauksmi nekā indivīdiem bez depresijas vai trauksmes primārās aprūpes populācijā Latvijā.
3. Novērojama no sociāli demogrāfiskiem, KV veselību ietekmējošiem dzīvesveida un tradicionāliem KV riska faktoriem neatkarīga depresijas un trauksmes saistība ar KVS un ļoti augstu KV mirstības risku tuvāko 10 gadu laikā (SCORE).



1. attēls. Promocijas darba pētniecības konceptuālais modelis

Zinātniskā novitāte

Pirmo reizi Latvijā apkopoti epidemioloģiskie dati par depresijas un trauksmes izplatību pacientu ar KVS populācijā primārajā aprūpē, kā arī analizēta depresijas un trauksmes saistība ar KVS un KV mirstības risku šajā populācijā, izmantojot SCORE algoritmu (Ivanovs and Rancans, 2016). Līdz šim pasaulē veikts tikai viens pētījums, kurā tika novērtēta depresijas saistība ar KV mirstības risku, izmantojot SCORE (Koponen et al., 2010). Pētījumā trauksme un depresija tika analizēta saistībā ar citiem KV riska faktoriem, salīdzināta KVS izplatība pacientiem ar depresiju vai trauksmi un pacientiem bez depresijas vai trauksmes primārās aprūpes populācijā. Līdz šim plašākajos Latvijas iedzīvotāju KV un citu neinfekcijas slimību riska faktoru epidemioloģiskos šķērsgrīzuma pētījumos depresija un trauksme kā riska faktori netika iekļauti (Erglis, Dzerve, Pahomova-Strautina et al., 2012;

Kalvelis, Stukena, Bahs et al., 2011). Kaut gan ir pietiekami daudz datu par situāciju Eiropā, līdz šim par promocijas darba tēmu ir publicēti tikai daži zinātnieku no Baltijas valstīm pētījumi (Burokienė et al., 2014; Butnoriene et al., 2015; Suija et al., 2009; Uuskula, 1996). Eiropas datu tieša attiecināšana uz Latviju varētu būt problemātiska, jo 2009. gadā publicētais pētījums par depresijas izplatību primārajā aprūpē un komorbīdām saslimšanām Igaunijā neapstiprināja uzskatu, ka pacientiem ar depresiju ir augstāks risks salimt ar KVS (Suija, et al., 2009). Tas norāda uz iespējamām atšķirībām Baltijas valstu, tostarp Latvijas, populācijā.

Darba praktiskā nozīme

Aprūpes uzlabošana pacientiem ar KVS un komorbīdu depresiju, un/vai tauksmi un agrīns riska novērtējums primārās aprūpes centros būtu nozīmīgs solis ceļā uz adekvātu aprūpi pacientiem ar augstu KV risku. Lokālie epidemioloģiskie dati ir vitāli svarīgi, lai plānotu šīs pacientu grupas veselības aprūpi, prevenciju un pilnveidotu pacientu ar KVS aprūpes stratēģiju Latvijā. Šis ir aktuāls pētījums, jo Latvijā KV mirstības rādītāji ir vieni no augstākajiem ES (Eurostat, 2013) un līdz šim Latvijā nav publicēti pētījumi, kuros novērtēta depresijas un trauksmes izplatība un to saistība pacientiem ar KVS un augstu KV mirstības risku (Ivanovs and Rancans, 2016). Pētījuma rezultāti varētu kalpot kā indikatori skrīninga mērķpopulācijas identificēšanai primārajā aprūpē.

Ētiskie apsvērumi

Visi pacienti pirms iekļaušanas pētījumā tika informēti par pētījumu un brīvprātīgi apstiprināja piekrišanu dalībai tajā ar savu parakstu. Visi pētījuma posmi tika veikti atbilstoši ētikas principiem, saglabājot respondentu konfidencialitāti un anonimitāti. Pētījuma veikšanai tika iegūta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja (Nr. 8/ 18.06.2015.).

Promocijas darba apjoms un struktūra

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā uz 116 lappusēm pēc klasiskas darba struktūras. Darbs ir strukturēts desmit nodaļās: ievads; literatūras apskats; materiāli un metodes; rezultāti; diskusija; secinājumi; publikācijas; pateicības; literatūras saraksts; pielikumi. Promocijas darbā ir iekļautas 6 tabulas, 1 attēls un 7 pielikumi. Literatūras sarakstā ir 304 autoru un autoru kolektīvu darbu.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Depresija un trauksme – jauni kardiovaskulārie riska faktori līdztekus tradicionālajiem

Pēdējo 25 gadu laikā pieaudzis to pētījumu skaits, kas norāda, ka depresija un trauksme ne vien ir biežāk novērojama pacientu ar KVS populācijā, bet arī ir riska faktori KVS incidencei, jauniem KV notikumiem un mirstībai no KVS, neatkarīgi no tādiem labi zināmiem tradicionālajiem riska faktoriem kā arteriālā hipertensija, dislipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana, neveselīgs uzturs un mazkustīgs dzīvesveids (Gan, Gong, Tong et al., 2014; Mahmood, Levy, Vasan et al., 2014; Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016).

Viens no plašākajiem KV riska faktoru pētījumiem (INTERHEART), kurā tika iekļauti 15 152 pacienti ar miokarda infarktu (MI) no 52 pasaules valstīm, parādīja, ka psihosociālie faktori (tostarp depresija un trauksme) bija atbildīgi par 32,5% no PAR, kas bija līdzvērtīgs smēķēšanas ietekmei (PAR, 35,7%) un pat izrādījās nozīmīgāks riska faktors par cukura diabētu (PAR, 9,9%) un arteriālo hipertensiju (PAR, 17,9%) (Yusuf, Hawken, Ounpuu et al., 2004). Balstoties uz šiem pierādījumiem, depresija un trauksme kā neatkarīgi KV riska faktori tika iekļauti Eiropas KV slimību profilakses vadlīnijās (Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016).

Šī tēma joprojām ir aktuāla pasaules zinātnē, par ko liecina 2014. gada februārī publicētais Amerikas Sirds asociācijas zinātniskais paziņojums, kas aktualizēja depresijas lomu un pirmo reizi izdalīja to kā neatkarīgu riska faktoru paaugstinātai mirstībai un jauniem kardioloģiskiem notikumiem pacientiem pēc akūta koronāra sindroma (Lichtman, Froelicher, Blumenthal et al., 2014).

1.1.1. Depresijas saistība ar kardiovaskulārām slimībām un kardiovaskulāro mirstību

Depresija palielina incidenci KSS (RR = 1,9, 95% CI: 1,49–2,42) (Nicholson, Kuper and Hemingway, 2006) un insultiem (HR = 1,45, 95% CI: 1,29–1,63) (Pan, Sun, Okereke et al., 2011). Pārskatā par 59 prognostiskiem pētījumiem no 3 metaanalīzēm, kuras vērtēja depresijas ietekmi uz jaunu KV notikumu risku un mirstību pacientiem ar jau diagnosticētām KVS, secināts, ka depresija 1,6 līdz 2,6 reizes palielina jaunu KV notikumu, KV un kopējās mirstības risku (Frasere-Smith and Lesperance, 2010; Meijer, Conradi, Bos et al., 2011). Šī ietekme ir pielīdzināma tādiem tradicionāliem KV riska faktoriem kā samazināta kreisā kambara izviedes frakcija un cukura diabēts (Rozanski, Blumenthal, Davidson et al., 2005). Jaunāka metaanalīze, ko veica Gan et al., ietvēra 30 prospektīvus pētījumus (n = 893 850),

kas tika publicēti līdz 2014. gada aprīlim un ilga no 2 līdz 37 gadiem. Šī analīze atklāja mērenāku depresijas saistību ar KSS un MI, kur RR attiecīgi bija 1,30 (95% CI: 1,22–1,40) un 1,30 (95 %CI: 1,18–1,44) (Gan, Gong, Tong et al., 2014).

Dati par depresijas un KVS komorbiditāti Baltijas valstīs ir skopi un pretrunīgi. Šķersgriezuma pētījumā Lietuvā, kas iekļāva 317 dalībniekus no primārās aprūpes centriem 20 pilsētās, tika aplūkota KVS saistība ar depresiju un trauksmi, izmantojot trauksmes un depresijas simptomu skrīninga instrumentu Hospitalo trauksmes un depresijas skalu (*Hospital Anxiety and Depression Scale* jeb HADS) (Burokienė, Karčiauskaitė, Kasiulevičius et al., 2014). Burokiene un kolēģi pētījumā atklāja vieglu, bet statistiski ticamu depresijas simptomu korelāciju ar KVS (izredžu attiecība (OR) = 1,18; 95% CI: 1,07–1,31). Savukārt Igaunijā veiktā līdzīgā šķersgriezuma pētījumā, kurā tika iekļauti 1094 dalībnieki no 23 primārās aprūpes praksēm ar mērķi atklāt ar depresiju komorbīdas slimības, izmantojot psihiatrisko slimību diagnostiskā instrumenta *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI) sadaļu depresijai, netika apstiprināta augstāka KVS prevalence pacientiem ar depresiju, salīdzinot ar pētījuma dalībniekiem bez depresijas (Suija, Kalda and Maaroos, 2009).

Līdz šim publicēts tikai viens pētījums, kurā analizēta depresijas ietekme uz KV mirstību, izmantojot SCORE sistēmu (Koponen, Jokelainen, Keinanen-Kiukaanniemi et al., 2010). Šis pētījums parādīja, ka klīniski nozīmīgi depresijas simptomi, kas noteikti, izmantojot depresijas skrīninga instrumentu *Beck Depression Inventory* (BDI), bija saistīti ar 2,9 reizes augstāku (95% CI 1,4–5,7) KV mirstības risku tuvāko desmit gadu laikā vīriešiem un 1,4 reizes augstāku (95% CI: 1,1–4,2) risku sievietēm (Koponen, Jokelainen, Keinanen-Kiukaanniemi et al., 2010).

Baltijas reģionā līdz šim veikts tikai viens prospektīvs kohortas pētījums, kurā tika novērtēta depresijas ietekme uz KV mirstību. Šis pētījums tika veikts Lietuvā laika posmā no 2003. līdz 2014. gadam primārās aprūpes centros, iekļaujot 1115 pacientus, ar mērķi novērtēt metabolā sindroma, depresijas epizodes (šobrīd, pagātnē) un ģeneralizētas trauksmes ietekmi uz KV un kopējās mirstības rādītājiem tuvāko desmit gadu laikā, izmantojot diagnostisko instrumentu MINI (Butnorienė, Bunevicius, Saudargiene et al., 2015). Šis pētījums parādīja, ka depresijas epizode pagātnē pēc samērošanas ar tradicionālajiem KV riska faktoriem bija saistīta ar augstāku KV mirstības risku sievietēm (HR = 1,86, 95% CI: 1,11–3,12), tomēr vīriešiem depresijas epizode ne pētījuma brīdī, ne pagātnē neietekmēja mirstības risku (Butnorienė, Bunevicius, Saudargiene et al., 2015).

1.1.2. Trauksmes saistība ar kardiovaskulārām slimībām un kardiovaskulāro mirstību

Pretstatā depresijai, kuras loma attiecībā uz KVS morbiditāti un mirstību ir pārliecinoši pierādīta, mazāk ir zināms par trauksmes simptomu un trauksmes traucējumu ietekmi uz KVS. Trauksme var būt dabiska un normāla reakcija uz stresa situāciju, piemēram, miokarda infarktu vai insultu, un, ja trauksme motivē pacientu aktīvāk iesaistīties ārstēšanās procesā (piemēram, regulāri veikt fiziskās aktivitātes, mainīt uztura paradumus, būt līdzestīgam zāļu lietošanā), tā var labvēlīgi ietekmēt veselības stāvokli. Tomēr, ja tā ir ļoti izteikta un/vai ilgstoša, tā var negatīvu ietekmēt ne tikai KV veselību, bet arī kopējo veselības stāvokli (Celano, Daunis, Lokko et al., 2016).

Roest un kolēģu veiktā metaanalīzē, kas tika veikta 2010. gadā un aptvēra 20 prospektīvus pētījumus, secināts, ka trauksme par 26% palielināja KSS incidenci (HR = 1,26; 95% CI: 1,15–1,38) un par 48% mirstību no kardioloģiskām slimībām (HR = 1,48; 95% CI: 1,14–1,92) neatkarīgi no demogrāfiskajiem rādītājiem, bioloģiskiem un dzīvesveida riska faktoriem (Roest, Martens, De Jonge et al., 2010). Tomēr šajā pētījumā korelācija starp trauksmi un KSS netika samērota ar depresiju, kas bieži pavada trauksmi (Vogelzangs, Seldenrijk, Beekman et al., 2010).

2010. gadā tika publicēti jauni pētījumi, kas norādīja, ka trauksmei var būt atšķirīga prognostiska ietekme atkarībā no kardioloģiskās saslimšanas veida un smaguma un dažos gadījumos tā uzrāda arī aizsargājošu ietekmi (Meyer, Buss and Herrmann-Lingen, 2010; Meyer, Hussein, Lange et al., 2015). Kreisā kambara funkcija tika minēta kā nozīmīgs faktors, kas modulē trauksmes ietekmi uz KVS prognozi un var palīdzēt uzlabot riska stratifikāciju pacientu ar KVS populācijā.

Vienā no jaunākajām metaanalīzēm, ko *Celano* un kolēģi veica 2015. gadā, secināts, ka trauksme 1,21–1,25 reizes palielina jaunu KV notikumu un mirstības risku nesamērotajās analīzēs (Celano, Millstein, Bedoya et al., 2015). Samērošanas rezultātā ar nozīmīgākajiem KV riska faktoriem trauksme zaudēja statistiski ticamu saistību ar KV mirstības risku (OR = 1,08; 95% CI: 0,90–1,30). Viens no skaidrojumiem, ko autori piedāvāja šim novērojumam, bija depresijas iekļaušana statistiskajā modelī, kas vājināja trauksmes saistību ar iznākuma rādītājiem (Celano, Millstein, Bedoya et al., 2015). Lielākajā daļā iepriekš veikto metaanalīžu pārsvarā tika apskatīta psihosociālo faktoru saistība tikai ar KSS. Vienā no jaunākajām metaanalīzēm, kas tika veikta 2016. gadā, apkopojot 37 pētījumus ar 1 565 699 pacientiem, tika iekļauts arī pētījums par dažāda veida insultu un perifēro artēriju slimību (Batelaan, Seldenrijk, Bot et al., 2016). Minētajā pētījumā *Batelaan* un kolēģi konstatēja, ka

trauksme par 52% palielina KVS incidenci (HR = 1,52, 95% CI: 1,36–1,71) neatkarīgi no tradicionāliem KV riska faktoriem un depresijas (Batelaan, Seldenrijk, Bot et al., 2016). Vēl kādā nesen publicētā metaanalīzē norādīts, ka trauksmei ir stiprāka saistība ar insultu risku (RR = 1,71, 95% CI: 1,18–2,50) nekā ar KSS risku (RR = 1,41, 95% CI: 1,23–1,61) (Emdin, Odutayo, Wong et al., 2016). Lai gan pētījumi par trauksmes ietekmi uz KVS prognozi ir pretrunīgi, vairums publikāciju apstiprina trauksmi kā neatkarīgu riska faktoru, kas veicina KVS morbiditāti un mirstību, bet mazākā mērā nekā depresija (Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016; Pogossova, Saner, Pedersen et al., 2015). No trauksmes traucējumiem visvairāk pierādījumu par nelabvēlīgu ietekmi uz KV veselību un KVS prognozi ir ģeneralizētai trauksmei, panikai un posttraumatiskajam stresa sindromam (PTSS) (Celano, Daunis, Lokko et al., 2016).

Trauksmes saistība ar KVS ir pētīta arī Baltijas valstīs, taču rezultāti ir pretrunīgi. Iepriekš minētajā šķērsriezuma pētījumā, kas tika veikts Lietuvā primārās aprūpes populācijā ar 317 dalībniekiem, kuriem trauksmes simptomi tika novērtēti ar skrīninga instrumentu HADS, netika apstiprināta statistiski nozīmīga trauksmes korelācija ar KVS (Burokienė, Karčiauskaitė, Kasiulevičius et al., 2014). Savukārt nelielā pētījumā Igaunijā, kas tika veikts 64 pacientu izlasē un tika realizēts 1996. gadā, tika norādīts uz atšķirībām starp gados jauniem vīriešiem un sievietēm, kas pārcietuši MI (Uuskula, 1996). Šajā pētījumā tika konstatēts, ka sievietēm MI prodromālajā periodā bija augstāks kognitīvās trauksmes līmenis, biežāka aizkaitināmība un lielākas grūtības atslābināties, salīdzinot ar vīriešiem (Uuskula, 1996).

Baltijas reģionā ir veikts tikai viens pētījums par trauksmes saistību ar KV mirstību. Lietuvā veikts prospektīvs pētījums ar 1115 dalībniekiem no primārās aprūpes centriem, kas tika realizēts ar mērķi novērtēt ģeneralizētas trauksmes ietekmi uz KV un kopējās mirstības tuvāko desmit gadu laikā rādītājiem, izmantojot diagnostisko instrumentu MINI (Butnorienė, Bunevicius, Saudargiene et al., 2015). Šajā pētījumā tika norādīts uz dzimumu atšķirībām. *Butnorienė* un kolēģi konstatēja, ka neatkarīgi no metabolā sindroma un citiem tradicionāliem KV riska faktoriem ģeneralizēta trauksme veicināja KV mirstību sievietēm (HR = 1,86–1,99; $p \leq 0,025$), bet ne vīriešiem (Butnorienė, Bunevicius, Saudargiene et al., 2015).

1.2. Depresijas un trauksmes izplatība pacientu ar kardiovaskulārām slimībām populācijā

1.2.1. Depresijas izplatība pacientu ar kardiovaskulārām slimībām populācijā

Aptuveni vienam no pieciem pacientiem, kas tiek hospitalizēti ar akūtu koronāru sindromu, ir klīniska depresija, kas atbilst diagnostiskajiem kritērijiem, un aptuveni pusei pacientu (40–60%) ir vieglāk izteikti depresijas simptomi (Lichtman, Froelicher, Blumenthal et al., 2014). Pacientiem ar insultu klīnisku depresiju novēro vēl biežāk – vienam no trim (Hackett, Yapa, Parag et al., 2005; Hackett and Pickles, 2014). Šie rādītāji ir vismaz trīs reizes lielāki nekā vispārējā populācijā (Kessler, Berglund, Demler et al., 2003). Plašajā EUROASPIRE III šķērsriezuma pētījumā, kas aptvēra 8580 dalībniekus no 22 Eiropas valstīm, depresijas simptomi tika atklāti 8,2–35,7% vīriešu un 10,3–62,5% sieviešu, izmantojot HADS skrīninga instrumentu (Pajak, Jankowski, Kotseva et al., 2013). ENRICHED (*The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*) pētījumā, kurā tika aplūkoti pacienti pēc MI, depresija tika diagnosticēta pat 74% gadījumu (Carney, Blumenthal, Freedland et al., 2004). Augsta depresijas prevalence līdz pat 50% gadījumu konstatēta arī pacientiem ar KSS, kas hospitalizēti, lai veiktu koronāro artēriju šuntēšanas operācijas (Dhar and Barton, 2016).

1.2.2. Trauksmes izplatība pacientu ar kardiovaskulārām slimībām populācijā

Pacientiem ar KVS klīniski nozīmīgi trauksmes simptomi ir novērojami 20 līdz 40% gadījumu (Campbell Burton, Murray, Holmes et al., 2013; Lane, Carroll, Ring et al., 2002; Todaro, Shen, Raffa et al., 2007), tātad trauksmes simptomi ir vidēji katram trešajam pacientam ar KVS (Pajak, Jankowski, Kotseva et al., 2013; Pogossova, Kotseva, De Bacquer et al., 2017), kas ir divas reizes biežāk nekā vispārējā ES populācijā (Wittchen, Jacobi, Rehm et al., 2011).

Zinātniskajā literatūrā vairāk pētīta trauksmes izplatība pacientu ar KSS populācijā. Pēc akūta koronāra sindroma 20–30% pacientu novēro palielinātu trauksmes līmeni (Grace, Abbey, Irvine et al., 2004; Hanssen, Nordrehaug, Eide et al., 2009). Lai gan daļai pacientu pēc akūta koronāra sindroma trauksmes simptomi var būt pārejoši, aptuveni pusē gadījumu tie saglabājas līdz pat vienam gadam pēc akūtā stāvokļa (Grace, Abbey, Irvine et al., 2004). Tas norāda, ka pacientiem ar KSS trauksme bieži ir hronisks pavadošs stāvoklis. Līdzīgi trauksmes prevalences rādītāji konstatēti arī pacientiem ar KSS pirms aortokoronārās šuntēšanas. Šajā pacientu grupā 25% gadījumu novēro klīniski nozīmīgus trauksmes simptomus pirms operācijas, kas vairākus mēnešus vēlāk daudziem pacientiem var mazināties

(Koivula, Tarkka, Tarkka et al., 2002; Modica and Castiglioni, 2018). Visaugstākie trauksmes prevalences rādītāji tika konstatēti EUROASPIRE III pētījumā, kas atkarībā no valsts bija no 12,0 līdz 41,8% vīriešu un no 21,5 līdz 63,7% sieviešu (Pajak, Jankowski, Kotseva et al., 2013).

Sistemātiskā pārskatā par trauksmes izplatību pacientiem pēc insulta, kurā tika analizēti 44 pētījumi ar 5760 dalībniekiem, trauksmes traucējumus konstatēja 18% pacientu, izmantojot diagnostisko interviju rezultātus, savukārt klīniski nozīmīgi trauksmes simptomi tika atklāti 25% gadījumu, izmantojot skrīninga instrumentus (Campbell Burton, Murray, Holmes et al., 2013). Biežākās trauksmes traucējumu diagnozes bija ģeneralizēta trauksme un fobijas. Pētījumā tika norādīts arī uz to, ka šajā pacientu populācijā trauksmei ir tendence pāriet hroniskā formā, prevalences rādītājam pieaugot no 20% pirmajā mēnesī pēc insulta līdz 24% sešus vai vairāk mēnešus pēc insulta (Campbell Burton, Murray, Holmes et al., 2013).

1.3. Depresijas un trauksmes saistības ar kardiovaskulārām slimībām patofizioloģiskie mehānismi

Ir zināmi vairāki depresijai un trauksmei kopīgi ģenētiski, uzvedības un patofizioloģiski mehānismi, ar kuru starpniecību depresija un trauksme veicina aterotrombotisku KVS rašanos un pasliktina to prognozi. Uzvedības faktori, kas saistīti ar neveselīgu dzīvesveidu (smēķēšanu, pārmērīgu alkohola lietošanu, neveselīgu uzturu, fizisko aktivitāšu trūkumu) un sliktu līdzestību ārstēšanās procesā (ārstnieciskā režīma neievērošana, lietojot medikamentus, dzīvesveida nemainīšana, neatturēšanās no smēķēšanas, neiesaistīšanās rehabilitācijas programmās) (DiMatteo, Lepper and Croghan, 2000; Doyle, Rohde, Rutkowska et al., 2014; Gehi, Haas, Pipkin et al., 2005; Goldstein, Gathright and Garcia, 2017; Swardfager, Herrmann, Marzolini et al., 2011). Patofizioloģiskie mehānismi, kas veicina KVS, ietver veģetatīvās nervu sistēmas un hipotalāma-hipofīzes-viersnieru ass regulācijas traucējumus, kā arī metabolus un imūnsistēmas un iekaisuma reakcijas traucējumus. Šie patofizioloģiskie mehānismi tālāk ierosina koronāro vazokonstrikciju, arteriālu hipertensiju, kreisā kambara hipertrofiju, samazinātu sirds ritma variabilitāti, endotēlija disfunkciju, trombocītu aktivāciju, hiperkoagulāciju un pastiprinātu iekaisumu veicinošu citokīnu (C reaktīvā proteīna (CRP), interleikīna-6 (IL-6) un intracelulārās adhēzijas molekulas-1) izdalīšanos. Šīs reakcijas palielina sirds kambaru aritmiju, MI un insulta risku (Dhar and Barton, 2016; Penninx, 2017; Pogossova, Saner, Pedersen et al., 2015).

1.3.1. Depresijas un trauksmes saistība ar neveselīgu dzīvesveidu

Dzīvesveida faktori var palīdzēt izskaidrot daļu no depresijas un trauksmes ietekmes uz KV veselību. Tādiem paradumiem kā veselīgs uzturs, fiziskās aktivitātes, atturēšanās no smēķēšanas, līdzestība medikamentozai terapijai un dalībai rehabilitācijas programmās ir pārliecinoši pierādīts labvēlīgs efekts uz pacientu ar KVS dzīves kvalitāti un KVS prognozi (Anderson and Taylor, 2014; Kronish and Ye, 2013; McDermott, Schmitt and Wallner, 1997; Sofi, Abbate, Gensini et al., 2010). Savukārt neveselīgi paradumi var novest pie tādu tradicionālu riska faktoru parādīšanās vai pasliktināšanās kā cukura diabēts, arteriālā hipertensija, paaugstināts holesterīna līmenis un aptaukošanās, kas kopā ar smēķēšanu ir saistīti ar nelabvēlīgu KVS gaitu un mirstības pieaugumu (Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016; Stamler, Vaccaro, Neaton et al., 1993).

Daudzos pētījumos norādīts, ka pacientiem, kam ir depresija un trauksme, ir grūtāk mainīt savu dzīvesveidu un ieviest tajā veselību uzlabojošus paradumus. Pacientiem ar trauksmaini depresīviem stāvokļiem ir tendence pastiprināti lietot uzturā produktus ar augstu holesterīna un kaloriju līmeni (Bauer, Caro, Beach et al., 2012; Kinley, Lowry, Katz et al., 2015; Simon, Von Korff, Saunders et al., 2006; Ziegelstein, Fauerbach, Stevens et al., 2000), biežāk novērojams mazkustīgs dzīvesveids un regulāru fizisko aktivitāšu trūkums (Bonnet, Irving, Terra et al., 2005; Prugger, Wellmann, Heidrich et al., 2017; Whooley, De Jonge, Vittinghoff et al., 2008; Ziegelstein, Fauerbach, Stevens et al., 2000), kā arī pastiprināts alkohola patēriņš (Khalid, Kunwar, Rajbhandari et al., 2000; Pacek, Storr, Mojtabai et al., 2013) un smēķēšana (Luger, Suls and Vander Weg, 2014; Ziedonis, Hitsman, Beckham et al., 2008). Šo neveselīgo paradumu kombinācija noved pie augstākas tādu metabolo traucējumu prevalences kā hiperholesterinēmija, dislipidēmija, hiperglikēmija, aptaukošanās un saistās ar biežāku metabolā sindroma un cukura diabēta komorbiditāti (Anderson, Freedland, Clouse et al., 2001; Kinley, Lowry, Katz et al., 2015; Renn, Feliciano and Segal, 2011; Simon, Von Korff, Saunders et al., 2006; Smith, Béland, Clyde et al., 2013). Savukārt minētie metabolie traucējumi kopā ar smēķēšanu ir vieni no nozīmīgākajiem KV riska faktoriem, kas veicina aterosklerozes attīstību un KVS rašanos (Tsao and Vasan, 2015)

Pacientiem ar jau diagnosticētu KVS pavadīša depresija un trauksme ir saistīta ar mazākām izredzēm iesaistīties dažādās KV risku mazinošās aktivitātēs. Šiem pacientiem biežāk novēro līdzestības grūtības attiecībā uz medikamentu lietošanu, uztura un fizisko aktivitāšu paradumu maiņu, smēķēšanas atmešanu, sociālā atbalsta izmantošanu un iesaistīšanos rehabilitācijas programmās (Bauer, Caro, Beach et al., 2012; Kuhl, Fauerbach, Bush et al., 2009; McGrady, McGinnis, Badenhop et al., 2009; Simon, Von Korff, Saunders

et al., 2006; Ziegelstein, Fauerbach, Stevens et al., 2000). Nespēja izmantot ārstēšanās iespējas veicina KVS progresēšanu, kuras dēļ sākas jauni KV notikumi un paaugstinās mirstības rādītāji (Pogosova, Saner, Pedersen et al., 2015). Pētījumā ar hospitalizētiem pacientiem, kuriem, iestājoties slimnīcā, tika konstatēta KVS, kā arī klīniska depresija un/vai trauksme, novēroja līdzestības uzlabošanas attiecībā uz uztura maiņu, fizisko aktivitāšu paradumiem un medikamentu lietošanu, tiklīdz uzlabojās viņu psihiskais stāvoklis (Bauer, Caro, Beach et al., 2012). Tas norāda, ka, ārstējot depresijas un trauksmes simptomus, tiek ietekmēta līdzestība galvenajām sekundārās prevencijas aktivitātēm (Huffman, Celano, Beach et al., 2013).

1.3.2. Depresijas un trauksmes patofizioloģiskie mehānismi

Bez iepriekš aprakstītajām uzvedības izmaiņām depresija un trauksme ierosina arī vairākus bioloģiskus mehānismus, kas veicina KVS. Visvairāk pētītie patofizioloģiskie mehānismi ietver veģetatīvās nervu sistēmas un hipotalāma-hipofīzes-viersnieru ass regulācijas traucējumus, kā arī metabolus un imūnsistēmas darbības traucējumus, endotēlija un trombocītu disfunkciju.

Veģetatīvās nervu sistēmas regulācijas traucējumi

Sen zināms, ka stress ir saistīts ar sirds slimībām (Lane, Carroll, Ring et al., 2001). Tādi stresu ierosinoši notikumi kā terorakti (Steinberg, Arshad, Kowalski et al., 2004), dabas katastrofas (Leor, Poole and Kloner, 1996) un pat nozīmīgi sporta notikumi, piemēram, Pasaules čempionāts futbolā, palielina akūtu KV notikumu risku (Wilbert-Lampen, Leistner, Greven et al., 2008). Psihoemocionāls stress ir galvenais trauksmes traucējumu simptoms un viens no depresijas kognitīvajiem simptomiem. Tiek uzskatīts, ka depresijas un trauksmes ietekmē pieaug simpātiskās nervu sistēmas aktivitāte un samazinās parasimpātiskās nervu sistēmas aktivitāte (Celano, Daunis, Lokko et al., 2016; Penninx, 2017). To apstiprina pētījumi, kuros vairāk nekā trešdaļai pacientu, kas sirgst ar klīnisku depresiju un trauksmi, tika konstatēta izteikta simpātiskās nervu sistēmas pārslodze, nosakot paaugstinātu noradrenālīna līmeni asins plazmā un cerebrospinalajā šķidrumā, noradrenālīna atpakaļsaisti miokardā un simpātiskās nervu sistēmas aktivitāti, kas ir atgriezeniska un normalizējas pēc antidepressantu terapijas (Barton, Dawood, Lambert et al., 2007; Esler, 2017; Gold, Wong, Goldstein et al., 2005; Veith, Lewis, Linares et al., 1994). Laboratorijas apstākļos pierādīts, ka psihoemeocionāls stress aktivizē simpātiskās nervu sistēmas darbību ar sekojošu

noradrenalīna izdali. Interesanti, ka psihoemocionālais stress no visām orgānu sistēmām visvairāk skar tieši sirds simpātisko nervu sistēmu (Bunker, Colquhoun, Esler et al., 2003; Esler, 2017). Gan dzīvnieku modeļos, gan pētījumos ar cilvēkiem pierādīts, ka sirds simpātiskās nevu sistēmas aktivācija var ierosināt sirds ritma traucējumus, palielinot kambaru aritmijas risku (Kaye, Lefkovits, Jennings et al., 1995; Meredith, Broughton, Jennings et al., 1991; Zhang, Tu, Wadman et al., 2018), vazokonstrikciju un miokarda išēmiju (L'Abbate, Simonetti, Carpeggiani et al., 1991; Pimple, Shah, Rooks et al., 2015), kreisā kambara hipertrofiju (Schlaich, Kaye, Lambert et al., 2003), MI un pēkšņu nāvi (Roth, Rombouts, Schrijvers et al., 2015; Tofield, 2014). Simpātiskās nervu sistēmas pārslodze saistīta arī ar tādiem KV simptomiem kā renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivācija, palielināta sirds darbības frekvence miera stāvoklī, paaugstināts asinsspiediens un metaboliskiem traucējumiem, kas pasliktina KVS prognozi (Bohm, Swedberg, Komajda et al., 2010; Frenneaux, 2004; Licht, de Geus and Penninx, 2013). Paaugstinātu adrenalīna un noradrenalīna līmeni novēro arī sirds mazspējas gadījumā, īpaši pacientiem ar dekompensētu sirds mazspēju, kas ievērojami palielina mirstības risku, ja kateholamīnu rādītāji pārsniedz normu par vairāk nekā 40% (Anand, Fisher, Chiang et al., 2003; Cohn, Levine, Olivari et al., 1984; Prando, Da Broi, Franzoso et al., 2018). Pierādījumi liecina, ka pacientiem ar trauksmi un depresiju noradrenalīns asins plazmā un cerebrospinalajā šķidrumā sasniedz kritisko līmeni, pie kura pieaug mirstība pacientiem ar sirds mazspēju (Celano, Daunis, Lokko et al., 2016; Gold, Wong, Goldstein et al., 2005).

Negatīvu ietekmi uz KV veselību rada ne tikai pastiprināta simpātiskās nervu sistēmas aktivitāte, bet arī vājāka parasimpātiskās nervu sistēmas funkcija, kas izpaužas kā pazemināta sirds barorefleksu jutība un samazināta sirds ritma variabilitāte, ko novēro pacientiem ar KSS un sirds mazspēju (Frenneaux, 2004). Samazināta sirds ritma variabilitāte ir saistīta ar lielākiem kambaru fibrilācijas un mirstības draudiem miokarda išēmijas gadījumā gan dzīvnieku modeļos (Del Rio, Clymer and Billman, 2015; Liao, Yu, He et al., 2014; Schwartz, Vanoli, Stramba-Badiale et al., 1988), gan pacientiem pēc MI (Huikuri and Stein, 2013; Kleiger, Miller, Bigger et al., 1987; La Rovere, Bigger, Marcus et al., 1998). Samazinātu sirds ritma variabilitāti novēro arī depresijas slimniekiem ar vai bez pavadošas KVS (Glassman, Bigger, Gaffney et al., 2007; Kemp, Quintana, Gray et al., 2010), kas norāda uz depresijai un KVS kopīgiem simpātiskās un parasimpātiskās nervu sistēmas līdzsvara traucējumiem. Pastāv lineāra sakarība starp šo rādītāju un depresijas simptomu izteiktību: jo smagāka depresija, jo zemāka sirds ritma variabilitāte (Kemp, Quintana, Gray et al., 2010). Turklāt pacientiem, kuriem vienlaicīgi ir depresija un KSS, sirds ritma variabilitāte ir zemāka nekā pacientiem, kuriem ir tikai depresija vai KSS, kas norāda uz to, ka abiem šiem stāvokļiem ir neatkarīga un

papildinoša ietekme uz sirds ritma variabilitāti (Dao, Youssef, Gopaldas et al., 2010). Šis rādītājs ir pazemināts ne tikai depresijas gadījumā, bet arī trauksmes stāvokļu, piemēram, fobiskas trauksmes (Kawachi, Sparrow, Vokonas et al., 1995), ģeneralizētas trauksmes (Thayer, Friedman and Borkovec, 1996), panikas lēkmes (Klein, Cnaan, Harel et al., 1995) un PTSS gadījumā (Cohen, Kotler, Matar et al., 1998).

Hipotalāma-hipofīzes-viersnieru (HHV) ass regulācijas traucējumi

Palielināta HHV ass aktivitāte depresijas un trauksmes stāvokļos ir viena no visvairāk apstiprinātajām hipotēzēm bioloģiskajā psihiatrijā (Chen, Zhou, Bai et al., 2015; Penninx, 2017). Hronisks stress tiek uztverts ar smadzeņu garozu, tālāk pārraidīts uz hipotalāmu, kas izstrādā kortikotropo atbrīvotājfaktoru, kas, piesaistoties hipofīzes receptoriem, ierosina kortizola izdali asinīs (Penninx, 2017). Traucējumi minerālkortikoīdu un glikokortikoīdu receptoru sistēmā (glikokortikoīdu rezistence), kas modulē kortizola ietekmi uz organisma stresa reakcijas ieslēgšanu vai izslēgšanu, var radīt hronisku stresa atbildes reakciju. Tās ietekmē notiek hipokampa šūnu atrofija, pasliktinās neuroģenēze un sinaptiskā plasticitāte, kā arī rodas traucējumi monoamīnu signālsistēmā, kas savukārt ierosina depresiju un trauksmi (De Kloet, Joels and Holsboer, 2005). Citi faktori, kas rada epigēnētisku ietekmi uz glikokortikoīdu gēniem agrīnajā dzīves posmā, arī var būt iesaistīti HHV ass darbības traucējumos (Silverman and Sternberg, 2012). Paaugstināts kortizola līmenis pacientiem ar depresiju ir apstiprināts atkārtotos pētījumos (Dinan, 1994; Gold and Chrousos, 2002; Knorr, Vinberg, Kessing et al., 2010; Stetler and Miller, 2011; Wong, Kling, Munson et al., 2000). Hiperkortizolēmija kopā ar citām HHV ass hiperaktivitātes izpausmēm ierosina insulīna rezistenci, glikozes tolerances traucējumus, hiperlipidēmiju, centrālu aptaukošanos un asinsspiediena paaugstināšanos (Bjorntorp, 1995; Bjorntorp and Rosmond, 2000; Hamer and Steptoe, 2012). Šie patofizioloģiskie procesi kopā veido metabolo sindromu, kas prognostiski saistīts ar lielākām izredzēm saslimt ar KVS (Malik, Wong, Franklin et al., 2004) un cukura diabētu (Haffner, Valdez, Hazuda et al., 1992). Jaunākajos pētījumos apstiprināts, ka augstāks kortizola saturs siekalās biežāk konstatēts pacientiem ar KVS un preklīnisku metabolo sindromu (Bradley and Rumsfeld, 2015; Cohen, Edmondson and Kronish, 2015). Divos prospektīvos kohortas pētījumos tika konstatēts, ka augstāks rīta un bazālais kortizola līmenis bija saistīts ar lielāku KV mirstības risku (Kumari, Shipley, Stafford et al., 2011; Vogelzangs, Beekman, Milaneschi et al., 2010).

Imūnsistēmas un iekaisuma reakcijas traucējumi

Iekaisuma reakcija gan veicina KVS rašanos, gan arī pasliktina to prognozi (Ross, 1999). Iegūti pierādījumi par vairākiem iekaisuma marķieriem, no kuriem galvenie ir interleikīns-1 (IL-1), interleikīns-6 (IL-6), tumora nekrozes faktors-alfa (TNF- α) un C reaktīvais proteīns (CRP), kas visi ir iesaistīti aterosklerozes procesā un KVS patoģenēzē, jo veicina pangu rašanos, augšanu un plīsumu (Hohensinner, Niessner, Huber et al., 2011; Moyer, Sajuthi, Tulli et al., 1991). Pat neliels hronisks šo iekaisuma marķieru pieaugums organismā rada negatīvu ietekmi uz veselību, palielinot KV morbiditāti un mirstību gan veseliem indivīdiem (Cesari, Penninx, Newman et al., 2003), gan arī pacientiem ar jau esošu KVS (Kaptoge, Di Angelantonio, Lowe et al., 2010). Pacientiem ar nestabilu KSS palielināts CRP līmenis prognostiski bija saistīts ar lielāku mirstību (Lindahl, Toss, Siegbahn et al., 2000). Līdzīgi iekaisuma marķieri bija saistīti ar biežāku hospitalizāciju un sliktāku prognozi arī pacientiem ar sirds mazspēju (Hasper, Hummel, Kleber et al., 1998; Vasan, Sullivan, Roubenoff et al., 2003).

Trīs nesen veiktās metaanalīzēs tika konstatēti ievērojami augstāki iekaisuma marķieru (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 un CRP) rādītāji pacientiem ar depresiju, kas vēl nekad nebija ārstēti medikamentozi, salīdzinot ar kontroles grupu (Dowlati, Herrmann, Swardfager et al., 2010; Howren, Lamkin and Suls, 2009; Liu, Ho and Mak, 2012). Prospektīvā kohortas pētījumā tika konstatēts, ka CRP un IL-6 ir cieša saistība ar depresiju (jo lielāks CRP un IL-6 līmenis, jo izteiktāki depresijas simptomi), un šī saistība bija raksturīgāka vīriešiem (Vogelzangs, Duivis, Beekman et al., 2012). Pētījumi liecina, ka, līdzīgi kā depresijas gadījumā, iekaisuma marķieri ir paaugstināti arī klīnisku trauksmes simptomu un traucējumu gadījumā. Pētījumā ar 853 dalībniekiem novēroja, ka indivīdiem ar palielinātu trauksmi biežāk novēroja lielākus CRP, TNF- α , IL-6, homocisteīna un fibrinogēna rādītājus, salīdzinot ar indivīdiem bez klīniski nozīmīgiem trauksmes simptomiem (Pitsavos, Panagiotakos, Papageorgiou et al., 2006). Tāpat vairāki trauksmes traucējumi, tostarp panikas lēkmes, ģeneralizēta trauksme un PTSS, bija saistīti ar iekaisuma procesu, ko galvenokārt atspoguļoja CRP rādītājs (Bankier, Barajas, Martinez-Rumayor et al., 2008; Vogelzangs, Beekman, De Jonge et al., 2013). Pētījumos ar PTSS pacientiem konstatēja arī paaugstinātus TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 β un interferona- γ marķierus (Passos, Vasconcelos-Moreno, Costa et al., 2015; Von Kanel, Hepp, Kraemer et al., 2007).

Endotēlija disfunkcija

Endotēlijam ir būtiska loma efektīvas asinsrites nodrošināšanā, regulējot trombocītu aktivitāti, trombu veidošanos, asinsvadu tonusu un leukocītu adhēziju (Heitzer, Schlinzig, Krohn et al., 2001). Normas gadījumā, reaģējot uz serotonīnu, endotēlijs izdala slāpekļa monoksīdu, kas paplašina koronārās artērijas un nodrošina pietiekošu asinsapgādi miokardā. Savukārt patoloģijas gadījumā endotēlija funkcija ir traucēta, kas veicina aterosklerozes attīstību (Drexler, 1997). Aterosklerozes skartajos artēriju posmos novēro vazokonstrikciju ar sekojošu miokarda išēmiju un koronāro artēriju trombozi (Huffman, Celano, Beach et al., 2013). Iekaisuma reakcija, kas tika aprakstīta iepriekš, arī mazina endotēlija spēju atbrīvot slāpekļa monoksīdu un, iespējams, ir mehānisms, kas izskaidro augstāku endotēlija disfunkcijas prevalenci pacientu ar kardioloģiskām slimībām populācijā (Verma, Wang, Li et al., 2002). Endotēlija disfunkcija ir saistīta ar augstāku hospitalizācijas, sirds transplantācijas un mirstības incidenci pacientiem ar sirds mazspēju (Drexler, 1997; Heitzer, Schlinzig, Krohn et al., 2001; Narita, Murata, Hamada et al., 2007).

Depresijas gadījumā arī novēro endotēlija darbības traucējumus gan indivīdiem bez pavadošas KVS (Chrysohoou, Kolli and Tousoulis, 2018; Cooper, Milic, Tafur et al., 2010; Tomfohr, Murphy, Miller et al., 2011), gan indivīdiem ar palielinātu KVS risku (Pizzi, Manzoli, Mancini et al., 2008), gan arī pacientiem ar komorbīdu KVS (Sherwood, Hinderliter, Watkins et al., 2005). Depresijas ārstēšana ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) uzlabo endotēlija funkciju depresijas slimniekiem ar pavadošu KSS, kas norāda uz to, ka endotēlija disfunkcija var būt viens no patofizioloģiskiem mehānismiem, ar kura starpniecību depresija ietekmē KV veselību (Pizzi, Mancini, Angeloni et al., 2009).

Trauksme un trauksmes traucējumi ir saistīti arī ar izmaiņām asinsvadu endotēlija funkcionēšanā. Pacientiem ar trauksmi biežāk novērotas izmaiņas asins plūsmas mediētās asinsvadu dilatācijas testa laikā, kas liecina par lielāku endotēlija disfunkciju šajā populācijā (Mercer, Lavoie, Ditto et al., 2014; Narita, Murata, Hamada et al., 2007; Stillman, Moser, Fiedorowicz et al., 2013). Pacientiem ar ģeneralizētu trauksmi, panikas lēkmēm un obsesīvi kompulsīviem traucējumiem novērots pazemināts cirkulējošo endotēlija cilmes šūnu līmenis, kas ir būtisks priekšnoteikums pilnvērtīgai endotēlija funkcionēšanai un kas aizkavē KSS progresiju (Felice, Di Stefano, Pini et al., 2015). Turklāt PTSS gadījumā, īpaši pacientiem ar izteiktiem trauksmes simptomiem, tika novērots paaugstināts līmenis šķīstošajam audu faktoram un Fon Villebranda (*Von Willebrand*) faktoram, ko ražo endotēlija šūnas un kas ir iesaistīti iekaisuma reakcijā, trombu veidošanās procesā un tādējādi veicina aterosklerozes progresiju (Von Kanel, Hepp, Traber et al., 2008).

Trombocītu disfunkcija

Trombocītu adhēzija, aktivācija un agregācija ir nozīmīgi KVS patoģenēzes komponenti, kas pārmērīgas trombocītu aktivācijas gadījumā var ierosināt aterotrombozi un miokarda išēmiju. Serotonīns spēlē galveno lomu trombocītu aktivitātes regulācijā ar 5-hidroksitriptamīna-2 receptoru starpniecību, kas izvietoti uz trombocītu virsmas. Aterosklerozes skartajās artērijās serotonīns, piesaistoties minētajiem receptoriem, ierosina trombocītu agregāciju un tromboģenēzi (Huffman, Celano, Beach et al., 2013; Miyata, Shimokawa, Higo et al., 2000; Skop and Brown, 1996). Turklāt paaugstināts serotonīna līmenis asinīs saistīts ar lielāku akūtu KV notikumu un KVS risku (Vikenes, Farstad and Nordrehaug, 1999). Veseliem indivīdiem trombu veidošanos novērš endotēlija šūnas, kas izdala slāpekļa oksīdu, ierosinot vazodilatāciju. Tomēr, ja endotēlija šūnas ir bojātas aterosklerozes dēļ, asinsvadi nespēj paplašināties pietiekošā apjomā, un serotonīna ietekme rezultējas vazokonstrikcijā. SSAI, kas samazina trombocītu serotonīna krājumus, inhibējot serotonīna atpakaļsaisti, pierādīta trombocītu agregāciju kavējoša ietekme gan *in vitro*, gan KVS pacientiem (Serebruany, Suckow, Cooper et al., 2005). Šie pierādījumi norāda uz to, ka serotonīnam ir būtiska loma ne tikai depresijas, bet arī KVS patoģenēzē, regulējot trombocītu aktivitāti un agregāciju.

Trombocītu disfunkciju novēro pacientiem ar klīnisku depresiju un depresīviem simptomiem. Šajā populācijā novēro izmaiņas serotonīna līmenī asinīs un trombocītos (Schins, Hamulyak, Scharpe et al., 2004), palielinātu serotonīna receptoru koncentrāciju uz trombocītu virsmas (Hrdina, Bakish, Ravindran et al., 1997) un zemu trombocītu serotonīna transportiera līmeni (Nemeroff, Knight, Franks et al., 1994), kas varētu palielināt trombocītu jutību uz serotonīnu un kavēt tā izvadi no asins plūsmas. Turklāt vairākos pētījumos replicēta atrade par palielinātu trombocītu aktivitāti depresijas slimniekiem (Kuijpers, Hamulyak, Strik et al., 2002; Schins, Hamulyak, Scharpe et al., 2004; Serebruany, Glassman, Malinin et al., 2003).

Izmaiņas serotonīna sistēmā novērotas arī trauksmes traucējumu gadījumā (Garvey, Noyes, Woodman et al., 1995; Neumeister, Bain, Nugent et al., 2004). Indivīdiem, kas pakļauti akūtai stresa reakcijai vai trauksmei, pierādīta lielāka nosliece uz trombocītu agregāciju (Brydon, Magid and Steptoe, 2006; Strike, Magid, Brydon et al., 2004). Pacientiem ar PTSS trombocītu disfunkciju var ierosināt simaptoadrenālās sistēmas aktivācija un asinīs cirkulējošie kateholamīni (Bedi and Arora, 2007). Šajā pacientu grupā novēroja lielāku trombocītu reaktivitāti un agregāciju *ex vivo* pēc ekspozīcijas ar adenoīna difosfātu un adrenalīnu, salīdzinot ar kontroles grupu (Vidovic, Grubisic-Ilic, Kozaric-Kovacic et al.,

2011). Pētījumos ar pacientiem, kuri cieš no panikas lēkmēm, konstatēta pastiprināta trombocītu agregācija, ko saistīja ar slāpekļa monoksīda un homocisteīna līmeņa izmaiņām (Yapisslar, Aydogan and Ozum, 2012), kā arī lielāku vidējo trombocītu tilpumu, kas ir palielinātas trombocītu aktivitātes marķieris (Kokacya, Copoglu, Kivrak et al., 2015).

Metabolās regulācijas traucējumi

Klīniski nozīmīgi metabolās regulācijas traucējumi tiek saistīti ar metabolo sindromu, kas ir vairāku kardiovaskulāru un metabolu riska faktoru sakopojums, kurā ietverts paaugstināts glikozes līmenis asinīs, dislipidēmija, abdomināla aptaukošanās un paaugstināts asinsspiediens (Bozkurt, Aguilar, Deswal et al., 2016). Metabolais sindroms ir preklīnisks stāvoklis, kas progresējot ierosina cukura diabētu un kardiovaskulārās slimības (Mottillo, Filion, Genest et al., 2010).

Sistemātiskā pārskatā, kurā tika ietverti 29 šķērsgrīzuma pētījumi, tika konstatēts, ka depresija par 34% palielina metabolā sindroma izredzes (Pan, Keum, Okereke et al., 2012). Vairākos pētījumos tika norādīta devas atkarīga divvirzienu saistība starp depresiju un metabolo sindromu, jo tika atklāts, ka depresija ierosināja metabolo sindromu, kurš savukārt laika gaitā veicināja depresīvas simptomātikas attīstību (Penninx, 2017; Van Reedt Dortland, Giltay, Van Veen et al., 2010). Divos longitudinālos pētījumos, kuros tika analizēta pacientu ar depresiju populācija, tika atklāts, ka vairāku metabolo riska faktoru komorbiditāte ar depresiju pasliktināja tās prognozi un veicināja depresijas hronificēšanos (Vogelzangs, Beekman, Boelhouwer et al., 2011; Vogelzangs, Beekman, Van Reedt Dortland et al., 2014).

Metaanalīzē, kas tika veikta 2017. gadā, iekļaujot 18 šķērsgrīzuma pētījumus un divus kohortas pētījumus, lai noteiktu trauksmes saistību ar metabolo sindromu, tika secināts, ka trauksme statistiski nozīmīgā veidā palielina metabolā sindroma izredzes (Tang, Wang and Lian, 2017). Nesen publicētā plašā Vācijā veiktā šķērsgrīzuma pētījumā, kurā tika ietverts 4181 dalībnieku vecumā no 18 līdz 65 gadiem, arī tika apstiprināta trauksmes traucējumu saistība ar metaboliem riska faktoriem un KVS (Kinley, Lowry, Katz et al., 2015). Pēc samērošanas ar sociāldemogrāfiskajiem rādītājiem, komorbīdām psihiatriskām un narkoloģiskām diagnozēm, trauksmes traucējumi, kas tika noteikti, izmantojot diagnostisko interviju, bija saistīti ar 1,3–3,3 reizes lielākām izredzēm attiecībā uz metabolo sindromu un KVS (Kinley, Lowry, Katz et al., 2015).

1.4. Depresijas un trauksmes simptomi un diagnostiskie kritēriji

Eiropas iedzīvotāju populācijā visizplatītākie psihiskie traucējumi ir trauksmes traucējumi (14%), bezmiegs (7%), depresija (6,9%), somatoformi traucējumi (6,3%), kā arī alkohola atkarība (> 4%) (Wittchen, Jacobi, Rehm et al., 2011). Plašā PVO pētījumā, kas norisinājās 24 pasaules valstīs un kurā tika iekļauti 74 045 dalībnieki, tika konstatēts, ka depresija un trauksme ļoti bieži ir komorbīdi stāvokļi. Respondentiem, kam pēdējo 12 mēnešu laikā tika diagnosticēta depresija atbilstoši DSM-4 kritērijiem, kādu no trauksmes traucējumiem atklāja 51,7% gadījumu. Trauksmaina depresija saistījās ar lielāku darbaspēju zudumu un lielāku suicīda risku, salīdzinot ar pacientiem, kam depresiju nepavadīja klīniski nozīmīgi trauksmes simptomi (Kessler, Sampson, Berglund et al., 2015).

1.4.1. Depresijas klīniskās izpausmes

Depresija ir klīnisks sindroms, ko ir svarīgi atšķirt no īslaicīgas stresa situācijai atbilstošas garastāvokļa pasliktināšanās; depresija nav tikai nespēja izjust prieku un nomāktību kādā noteiktā situācijā, bet gan noturīgs un ilgstošs stāvoklis. Ja cilvēku skārusi vidēji smaga un smaga depresija, tā rada lielas ciešanas un būtiski pasliktina funkcionēšanas spējas darbā, mācībās un ģimenes dzīvē (ICD-10, 2016).

Depresija ietekmē ne tikai uz emocijas, bet arī kognitīvās funkcijas, uzvedību un ierosina fiziskos jeb somatiskos simptomus. Depresijas gadījumā pacientiem ir raksturīgs negatīvs skatījums uz savu pagātni, tagadni un nākotni, ko bieži pavada bezjēdzības, bezizejas un bezcerības izjūta. Depresijas dēļ pacienti bieži ir nepamatoti paškritiski, ar negatīvu pašnovērtējumu, vainas apziņu un pašapsūdzības idejām. Smagākajos gadījumos tā var novest līdz pašnāvībai. Viena gada laikā aptuveni 800 000 cilvēku beidz savu dzīvi pašnāvībā (WHO, 2018b). Depresijas gadījumā pacienti var sūdzēties par tādiem somatiskiem simptomiem kā enerģijas trūkums, nespēks, cirkadiāno ritmu izmaiņas, apetītes traucējumi un libido pazemināšanās. Šie medicīniski neizskaidrojamie somatiskie simptomi līdz pat 69% gadījumu ir galvenās pacientu ar depresiju sūdzības, vēršoties pie ģimenes ārstiem (Bagayogo, Interian and Escobar, 2013; Greco, Eckert and Kroenke, 2004). Šī iemesla dēļ depresija bieži netiek atpazīta vai tiek diagnosticēta novēloti, salīdzinot ar depresijas skartajiem pacientiem, kam priekšplānā izvirzās psihoemocionāla rakstura sūdzības (Tylee and Gandhi, 2005). Biežākie neizskaidrojamie fiziskie simptomi, par kuriem sūdzās pacienti ar depresiju primārajā aprūpē Latvijā, ir sirdsklauves un enerģijas trūkums (Leff, Vrublevska, Luse et al., 2017).

Parasti depresija ir hroniska slimība ar atkārtotām epizodēm. Atkārtots paasinājums tuvāko 6 mēnešu laikā pēc iepriekšējās depresijas epizodes remisijas ir novērojams 25% slimnieku, 5 gadu laikā tie jau ir 58% pacientu, savukārt turpmāko 15 gadu laikā atkārtotu depresijas epizodi piedzīvo 85% pacientu (Kessler, Birnbaum, Shahly et al., 2010).

Lai gan mūsdienās pieejamas efektīvas depresijas ārstēšanas metodes, vairāk nekā puse pacientu visā pasaulē (daudzās valstīs mazāk nekā 10%) nesaņem atbilstošu ārstēšanu. Šķēršļi efektīvai aprūpei ir resursu trūkums, apmācītu psihiskās veselības speciālistu nepietiekamība, kā arī sociālā stigma, kas sasīta ar psihiskiem traucējumiem. Vēl viens nozīmīgs šķērslis ir neatbilstošs klīniskā stāvokļa novērtējums. Valstīs ar dažādu ienākumu līmeni pacienti, kurus skārusi depresija un trauksme, bieži netiek atpazīti, savukārt pacientiem, kuriem nav šo klīnisko stāvokļu, tiek noteikta nepareiza diagnoze un nozīmēti neatbilstoši antidepresanti (WHO, 2018b).

Saskaņā ar DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) izšķir šādus depresijas veidus: pārejoša garastāvokļa disregulācija (F34.8 pēc SSK-10), lielie depresīvie traucējumi (ieskaitot lielās depresijas epizodi; F32 un F33 pēc SSK-10), persistējošie pervazīvie garastāvokļa traucējumi (F34.1 pēc SSK-10), premenstruālais disforijas sindroms, psihoaktīvu vielu vai medikamentu izraisīti depresīvie traucējumi (F0 vai F1 pēc SSK-10) un citi precizēti un neprecizēti depresīvie traucējumi (F32.8 un F32.9 pēc SSK-10) (DSM-5, 2013).

Pēc SSK-10 klasifikatora (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) garastāvokļa traucējumi tiek iedalīti: mānijas epizode, depresīva epizode, bipolāri afektīvi traucējumi, rekurenti depresīvi traucējumi, distīmija, ciklotīmija un neprecizēti garastāvokļa traucējumi (ICD-10, 2016).

Depresijas kritēriji saskaņā ar SSK-10 (Vadlīnijas, 2009)

Traucējumu ilgums ar dažādu intensitāti lielāko dienas daļu tiek novērots vismaz 2 nedēļas. Ja traucējumi strauji progresē un simptomi ir ļoti smagi, depresijas diagnoze var tikt noteikta arī ātrāk (Vadlīnijas, 2009).

1. Traucējumus neizraisa intoksikācija ar psihoaktīvām vielām vai CNS bojājums.
2. Depresijas pamatsimptomi:
 - pazemināts garastāvoklis lielāko dienas daļu bez noteikta iemesla;
 - pazeminātas intereses un spēja izjust prieku;
 - nogurdināmība, enerģijas trūkums.

3. Depresijas papildu simptomi:

- pašapsūdzības domas, neadekvāta vainas sajūta;
- pazemināts pašvērtējums;
- pašnāvības domas vai uzvedība;
- neizlēmība, grūtības plānot vai koncentrēties;
- psihomotorās aktivitātes traucējumi;
- jebkādi miega traucējumi;
- pazemināta ēstgriba.

Depresijas “somatisko” jeb bioloģisko sindromu raksturo:

- pamošanās vismaz 2 stundas pirms laika;
- pazeminātas intereses un spēja izjust prieku;
- depresija ir smagāka no rīta;
- objektīvas anamnēzes dati par būtisku psihomotoru kavēšanu vai ažitāciju;
- būtiski pazemināta ēstgriba (svara zaudēšana vairāk par 5% mēneša laikā);
- būtiska libido pavājināšanās.

Depresijas somatiskais sindroms raksturo t.s. endogēno depresiju.

Depresijai izšķir trīs smaguma pakāpes.

- Vieglas depresijas epizodes gadījumā jābūt divu nedēļu periodā novērotiem diviem pamatsimptomiem un vismaz trīs papildu simptomiem. Šie simptomi pārsvarā ir viegli izteikti. Vieglas depresijas epizodi var sekmīgi ārstēt tikai ambulatori.
- Vidēji smagai depresijai ir raksturīgi divu nedēļu periodā divi pamatsimptomi un vismaz četri papildu simptomi, un vismaz viens no simptomiem ir smagi izteikts. Pacientam ir traucēta sociālā funkcionēšana, grūtības darbā, kā arī viņš ar grūtībām tiek galā ar ikdienas pienākumiem.
- Smagas depresijas gadījumā ir spilgti izteikti visi trīs pamatsimptomi, kā arī vismaz četri papildu simptomi. Depresijas klīnisko ainu smagāku dara izteikta trauksme vai apātija. Pacients nespēj strādāt un veikt vienkāršus ikdienas darbus.

Smaga depresijas epizode ar psihotiskiem simptomiem. Klīnisko ainu papildina grēcīguma, izsīkuma, nabadzības murgu idejas, pašapsūdzības murgu idejas; ļauna, izmejoša satura dzirdes halucinācijas. Iespējams arī depresīvs stupors.

Salīdzinot ar SSK-10, DSM-5 klasifikatorā depresijas diagnozes noteikšanai ir par vienu papildu simptomu vairāk un simptoms, kas raksturo nogurdināmību un enerģijas trūkumu, tiek pieskaitīts pie papildu kritērijiem (SSK-10 klasifikatorā ir atzīmēts kā depresijas

pamatsimptoms). Neskatoties uz šīm diagnostiskajām niansēm, abi klasifikatori ir saderīgi un līdzīgi kategorizē depresijas epizodes smagumu vieglā, vidēji smagā un smagā epizodē (Spijker and Claes, 2014). Ikdienas klīniskajā darbā Latvijā tiek pielietots SSK-10 klasifikators, savukārt pētniecībā tiek izmantoti abi klasifikatori.

1.4.2. Depresijas klasifikācija saskaņā ar SSK-10

Depresija SSK-10 slimību klasifikatorā tiek ietverta vairākos diagnostiskos blokos, jo tai ir vairāki nozoloģiski varianti. Izšķir tā saucamo endogēno, organisko un neirotisko depresiju (ICD-10, 2016). Tās klasifikācija ir šāda:

1. F31 Bipolāri afektīvi traucējumi (BAT norisē ir iespējamās hipomānijas, mānijas, jaukti afektīvas epizodes un dažāda dziļuma depresijas epizodes)
 - 1.1. F31.3 patreizējā epizode – viegla vai vidēji smaga depresija
 - 1.2. F31.4 patreizējā epizode – smaga depresija bez psihotiskiem simptomiem
 - 1.3. F31.5 patreizējā epizode – smaga depresija ar psihotiskiem simptomiem
 - 1.4. F31.8 maskētas depresijas epizode BAT ietvaros
2. F32 Depresijas epizode
 - 2.1. F32.0 Viegla depresijas epizode (ar/bez somatiskā sindroma)
 - 2.2. F32.1 Vidēji smaga epizode (ar/bez somatiskā sindroma)
 - 2.3. F32.2 Smaga epizode bez psihotiskiem simptomiem
 - 2.4. F32.3 Smaga epizode ar garastāvoklim atbilstošiem/neatbilstošiem psihotiskiem simptomiem
 - 2.5. F32.8 Cita depresijas epizode (maskēta depresija)
3. F33 Rekurenti depresīvi traucējumi
 - F33.0 Viegla epizode (ar/bez somatiskā sindroma)
 - 3.1. F33.1 Vidēji smaga epizode (ar/bez somatiskā sindroma)
 - 3.2. F33.2 Smaga epizode bez psihotiskiem simptomiem
 - 3.3. F33.3 Smaga epizode ar garastāvoklim atbilstošiem/neatbilstošiem psihotiskiem simptomiem
 - 3.4. F33.4 Remisija
 - 3.5. F33.8. Cita depresijas epizode (atkārtota maskētas depresijas epizode)
4. F06.32 Organiski afektīvi traucējumi, depresīvs tips
5. Adaptācijas traucējumi
 - 5.1. F43.20 Īslaicīga depresīva reakcija
 - 5.2. F43.21 Prolongēta depresīva reakcija
 - 5.3. F43.22 Jaukta trauksmaini depresīva reakcija (ICD-10, 2016).

1. Depresijas epizode (F32, SSK-10)

Depresijas epizode kā diagnostiska kategorija jānosaka tiem cilvēkiem, kam depresija tiek noteikta pirmo reizi mūžā un gadījumā, ja tiek novēroti depresijas diagnostiskie kritēriji. Depresijas epizode var sākties bez acīmredzama iemesla, tomēr tā var attīstīties pēc smagas un ilgas psihotraumējošas situācijas. Bieži vien depresijas epizode ir pirmā rekurento depresīvo traucējumu epizode, un turpmāk pacientam var attīstīties bipolāri afektīvi traucējumi.

2. Rekurenti depresīvi traucējumi (F33, SSK-10)

Tā ir visbiežāk sastopamā depresijas norises forma. Ir svarīgi, ka pacientam anamnēzē nav bijušas mānijas, hipomānijas (patoloģiski paaugstināts garastāvoklis) vai jaukta afektīva stāvokļa epizodes. Rekurenti depresīvi traucējumi var sākties jebkurā vecumā, bet biežāk tie sākas ap 30 gadiem. Vairāk nekā pusei pacientu nākotnē tiks novērotas atkārtotas, recidivējošas depresijas epizodes. Ap 60% depresīvo traucējumu recidivē 15 gadu laikā, ap 30% gadījumu, neskatoties uz ārstēšanu, depresijas epizode beidzas ar reziduālu simptomātiku, un 5–10% gadījumu depresija hronificējas (Lam, 2013). Viens no biežākajiem rekurentās depresijas variantiem ir maskēta depresija. Tās gadījumā pacients bieži konsultējas pie ģimenes ārsta vai citiem speciālistiem ar sūdzībām par fiziskiem simptomiem, kuriem netiek noteikts apstiprinājums nedz analizēs, nedz citos izmeklējumos. Šīs sūdzības bieži vien ir saistāmas ar somatoformiem traucējumiem (somatizāciju, somatoformām sāpēm). Par depresijas masku var būt arī alkohola vai citu psihoaktīvu vielu pārmērīga lietošana vai atkarība, ēšanas traucējumi, seksuāla disfunkcija. Pacienti depresijas simptomus neizjūt un priekšplānā izvirza fiziskās sūdzības. Fizisko simptomu ārstēšana parasti nesniedz stāvokļa uzlabošanos. Pacienta sūdzības ir smagākas dienas pirmajā pusē.

3. Bipolāri afektīvi traucējumi (F31, SSK-10)

Tiem raksturīga pacilātības, paātrinātas domāšanas un paaugstinātas kustību aktivitātes periodi (mānijas vai hipomānijas), kas mijas ar depresijas periodiem. Depresijas klīniskā aina ir līdzīga unipolārai depresijai (F32, SSK-10), taču var būt vērojamas arī t. s. atipiskās depresijas īpatnības, piemēram, apātija, miegainība, paaugstināta ēstgriba. Depresijai bipolāri afektīvo traucējumu ietvaros ir raksturīgs agrāks sākums – visbiežāk ap 20 gadu vecumu (Tondo, Vazquez and Baldessarini, 2017).

4. Organiski afektīvi traucējumi, depresijas epizode (F06.32, SSK-10)

Depresiju sekmē somatisko traucējumu fons un procesi, kas radījuši organiskas izmaiņas CNS. Depresijas attīstību sekmē gan somatiskā stāvokļa pasliktināšanās, gan sociālās funkcionēšanas ierobežojumi slimības dēļ. Organiskai depresijai ir raksturīgi

pieaugoši, subjektīvi smagi atmiņas un koncentrēšanās spēju traucējumi, ko pavada raudulīgums, trauksme un garastāvokļa labilitāte. Klīnisko ainu dara smagāku sāpju esamība un somatiskā stāvokļa pasliktināšanās. Organiskas depresijas gadījumā nereti novēro neiroloģisku simptomātiku, piemēram, jušanas traucējumus, refleksu asimetriju, parēzes, tremoru un gaitas traucējumus. Arī medikamenti, piemēram, beta blokatori, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, kortizols, orālie kontraceptīvie līdzekļi, antineoplastiskie līdzekļi, vairāki antibakteriālie līdzekļi, neiroleptiķi, sedatīvie un miega līdzekļi, var izraisīt depresijas simptomātiku.

5. Reaktīvā depresija (F43.2, SSK-10).

Gan akūtas, gan ilgstošas psihotraumējošas situācijas dēļ cilvēkam var attīstīties dažāda smaguma depresīvs stāvoklis. Mūsdienās ar reaktīvo depresiju apzīmē adaptācijas traucējumus. Adaptācijas traucējumi retos gadījumos var ieilgt līdz pat 12 mēnešiem vai ilgāk. Jau divus mēnešus pēc psihotraumējošas situācijas, ja saglabājas depresīvs stāvoklis, var tikt diagnosticēta depresijas epizode (F32).

1.4.3. Trauksmes klīniskās izpausmes

Trauksme un bailes var būt normāla ikdienas parādība, reaģējot uz bīstamu vai saspringtu situāciju. Taču trauksme un bailes, kas nav adekvātas situācijai vai izpaužas pārāk intensīvi, var liecināt par psihiskiem traucējumiem. Ilgstošs stress veicina patofizioloģiskas un strukturālas izmaiņas gan centrālajā nervu sistēmā, gan organismā kopumā, kuru rezultātā pasliktinās darbaspējas un sociāla funkcionēšana (Bandelow, Baldwin, Abelli et al., 2017). Patoloģisku trauksmi no normālas emocionālas reakcijas atšķir pēc četriem kritērijiem: autonomijas, intensitātes, ilguma un uzvedības. Autonomija saistīta ar trauksmes simptomu šķietamu neatkarību no ārējās vides stimuliem. Intensitāte raksturo trauksmes simptomu izteiktību, kas nozīmīgā veidā pasliktina pacientu funkcionēšanas līmeni un liek vērsties pēc palīdzības. Patoloģisku trauksmi raksturo ilgstoši pastāvīgi vai pārejoši simptomi pretstatā īslaicīgai stresa situācijas ierosinātai trauksmei. Uzvedības traucējumi ir svarīgs kritērijs, kas atspoguļo pacienta nespēju pārvarēt trauksmi, un tiem raksturīga izvairīšanās un izolēšanās reakcijas.

Trauksme ierosina fiziskus simptomus, afektīvus, kognitīvus un uzvedības traucējumus. Trauksmes fiziskie simptomi saistīti ar veģetatīvās nervu sistēmas aktivāciju un var izpausties dažnedažādā veidā (Glass, S. P. et al., 2018):

- apetītes zudums,
- “taureņi” vēderā,

- sāpes vai žņaudzoša sajūta krūtīs,
- pastiprināta svīšana,
- caureja,
- sausuma sajūta mutē,
- smakšanas vai elpas trūkuma sajūta,
- reibonis,
- nosarkšana vai bālums,
- galvassāpes,
- hiperventilācija,
- viegluma sajūta galvā,
- muskuļu sasprindzinājums,
- slikta dūša,
- vemšana,
- sirdsklauves,
- tahikardija,
- parestēzijas,
- seksuāla disfunkcija,
- sāpes vēderā,
- tremors,
- bieža vajadzība urinēt.

Emocionālais stāvoklis var variēt no viegla īgnuma, kairināmības, nemiera līdz izmisumam un panikai. Kognitīvajā jomā novērojamas koncentrēšanās grūtības, raizes, uzmācīgas domas par iespējamu fizisku saslimšanu. Uzvedības traucējumi saistīti ar vēlmi mazināt satraukumu (piemēram, atkārtoti somatiski izmeklējumi panikas lēkmju gadījumā) un izvairīties no stresa situācijām (piemēram, bailes iziet no mājas bez uzticama pavadoņa agorafobijas gadījumā).

Balstoties uz farmakoloģisku un epidemioloģisku pētījumu rezultātiem patoloģisku trauksmi pieņemts iedalīt divās lielās kategorijās (Bandelow, Baldwin, Abelli et al., 2017):

- paroksizmāla trauksme, kas izpaužas kā akūtas, iztensīvas, īslaicīgas trauksmes lēkmes (agorafobija, sociālās fobijas, izolētās fobijas, panika);
- hroniska trauksme, kas izpaužas ar persistējošiem, mazāk izteiktiem trauksmes simptomiem (ģeneralizēta trauksme, trauksme ar depresiju).

Trauksmes diagnostika var būt liels izaicinājums. Trauksmes cēloņa identificēšanu apgrūtina pavadošo somatisko un psihisko simptomu daudzveidība. Bieži vien tā slēpjas aiz

medicīniski neizskaidrojamiem simptomiem. Trauksme var būt kā emocionāla reakcija uz medicīnisku stāvokli un nonākšanu medicīnas iestādē, kā somatiskas slimības izpausme vai arī kā pavadošas psihiatriskas slimības manifestācija. Slimnīcas apstākļos var būt grūti atšķirt trauksmi kā simptomu no trauksmes kā sindroma, kur trauksme un bailes kā normāla reakcija uz hospitalizāciju var pārklāties ar trauksmei līdzīgiem simptomiem, kurus ierosina organiskas slimības un to terapija, un trauksmes traucējumiem raksturīgām izpausmēm. Svarīgs aspekts ir novērtēt, vai pacientam nav kāda nopietna somatiska slimība, kas var provocēt vai veicināt trauksmes attīstību.

Ne reti arī kardioloģiski notikumi var ierosināt trauksmi. Miokarda išēmija, aritmijas un sirds mazspēja provocē trauksmi, aktivējot simpatoadrenālo sistēmu un ierosinot pacientam emocionālu reakciju (piemēram, bailes nomirt, bailes no veselības stāvokļa pasliktināšanās, bailes zaudēt darbaspējas). Citi medicīniski stāvokļi, kas rodas kā kardioloģisko slimību komplikācijas, trauksmi var stimulēt vēl vairāk, piemēram, pulmonāla trombembolija mazaktīviem pacientiem. Trauksmes simptomi var attīstīties arī kā kardioloģisku medikamentu (piemēram, simptomimētisko līdzekļu) blakusparādības. Trauksme var rasties arī kā sekas dažādu psihotropu vielu intoksikācijas vai abstinences stāvokļiem (piemēram, intoksikācija ar kokaīnu, alkohola abstinences sindroms), kas var ierosināt vai pasliktināt kardiovaskulāras problēmas. Visbeidzot, arī neārstēti miega traucējumi hospitalizācijas laikā kā sekas nonākšanai nepazīstamā vietā ar nesaprotamiem trokšņiem, biežām medicīniskām procedūrām var ierosināt vai pasliktināt trauksmi. Novērtējot trauksmi hospitalizētiem pacientiem ar kardioloģiskām problēmām, svarīgi ņemt vērā somatiskās veselības aspektus, īpaši gadījumos, kad trauksme radusies neplānotas hospitalizācijas rezultātā pacientam bez iepriekšējas trauksmes traucējumu pieredzes un kad trauksme nemazinās adekvātas terapijas rezultātā (Glass, S. P. et al., 2018).

1.4.4. Trauksmes traucējumu klasifikācija saskaņā ar SSK-10

Trauksmes traucējumi ir visbiežākie psihiskie traucējumi pasaulē, turklāt ģeneralizēta trauksme, panika, sociālās un izolētas fobijas, agorafobija, obsesīvi kompulsīvi traucējumi un posttraumatiskais stresa sindroms ir visizplatītākās diagnozes (Bandelow, Baldwin, Abelli et al., 2016; Kessler, Angermeyer, Anthony et al., 2007). SSK-10 klasifikatorā trauksmes traucējumi iekļauti “Neirotisku, ar stresu saistītu un somatoformu traucējumu” sadaļā (ICD-10, 2016).

1. F40 Fobiska trauksmainība
 - 1.1. F40.0 Agorafobija
 - 1.2. F40.1 Sociālas fobijas
 - 1.3. F40.2 Precizētas izolētas fobijas
2. F41 Cita veida trauksme
 - 2.1. F41.0 Panika (epizodiska paroksizma trauksme)
 - 2.2. F41.1 Ģeneralizēta trauksme
3. F42 Obsesīvi kompulsīvi traucējumi
 - 3.1. F42.0 Dominējošas uzmācīgas domas vai uzmācīga spriedelēšana
 - 3.2. F42.1 Dominējošas kompulsīvas darbības (obsesīvi rituāli)
 - 3.3. F42.2 Jauktas obsesīvas domas un rīcība
4. F43 Reakcija uz smagu stresu un adaptācijas traucējumi
 - 4.1. F43.0 Akūta stresa reakcija
 - 4.2. F43.1 Posttraumatiskais stresa sindroms
 - 4.3. F43.2 Adaptācijas traucējumi

1. Fobiska trauksmainība (F40, SSK-10)

Traucējumu grupa, kur trauksmi ierosina skaidri noteiktas situācijas, kas parasti nerada nozīmīgu apdraudējumu. Pacients no šīm situācijām izvairās vai pārdzīvo tās ar spēcīgām, iracionālām bailēm jeb fobiju. Fobija izraisa spēcīgas fizioloģiskas un psiholoģiskas reakcijas: sirdsklauves, tuvojošos ģīboņa sajūtu, bailes nomirt vai zaudēt prātu. Fobiju gadījumā bieži novēro arī depresīvus garastāvokļa traucējumus. Izšķir dažādus fobiju veidus:

- 1.1. Sociālā fobija (F40.1, SSK-10) – bailes nokļūt uzmanības centrā vai tikt pazemotam. Trauksmi pavada sarkšana, trīce, slikta dūša, bailes no vemšanas, vēlme urinēt vai izdarīt defekāciju. Simptomi var progresēt līdz panikas intensitātes trauksmes lēkmei. Trauksme bieži ir saistīta ar noteiktām situācijām (ēdot restorānā, uzstājoties auditorijas priekšā), taču smagākos gadījumos trauksmi var radīt jebkura sociāla saskarsme. Pacients izprot, ka trauksme ir pārmērīga un nepamatota, taču no trauksmi izraisošām situācijām un sociāliem kontaktiem izvairās.
- 1.2. Agorafobija (F40.0, SSK-10) – bailes atrasties vietās, no kurām nav iespējams ātri un viegli izkļūt (piemēram, lielveikals, cilvēku pārpildīta telpa, vilciens). Pacients izvairās no sabiedriskām vietām, tāpēc pakāpeniski sociāli izolējas. Trauksmes, pat panikas lēkme var sākties, arī tikai domājot par iespējamu nokļūšanu šādā situācijā. Biežākie papildu traucējumi ir depresija, uzmācības un sociālas fobijas.

1.3. Izolētās fobijas (F40.2, SSK-10) – pacients izvairās vai ierobežo savas aktivitātes, jo viņam ir izteiktas bailes no noteikta priekšmeta, dzīvnieka, parādības, saslimšanas vai situācijās. Piemēram, bailes no slēgtām telpām (klaustrofobija), bailes no lidošanas (aviofobija), bailes no dzīvniekiem (zoofobija). SSK-10 klasifikācijā atsevišķi izdala un šifrē nemurgainu dismorfofobiju (neadekvātu reakciju un patoloģisku neapmierinātību ar savu ķermeni) un nozofobiju (bailes no slimības). Šie fobiju veidi tiek pieskaitīti pie hipohondriskiem traucējumiem (F 45.2).

2. Panika jeb epizodiska paroksizmaļa trauksme (F41.0, SSK-10)

Panikas lēkmes var būt vienu vai tikai dažas reizes dzīvē, bet bieži šie traucējumi kļūst par panikas traucējumiem jeb epizodisku paroksizmaļu trauksmi, kas ir neprognozējamas, atkārtotas smagas trauksmes lēkmes, kas sākas pēkšņi, it kā bez ārēja provocējoša faktora. Trauksmes jeb panikas lēkme attīstās strauji un ilgst no vairākām minūtēm līdz pusstundai. Lēkme var rasties ne tikai spontāni, bet arī saistībā ar kādu konkrētu situāciju. Dažreiz panikas lēkmes var rasties pat miegā. Trauksmes intensitāte var būt dažāda – no vieglas līdz šausmām. Apkārtējo pieredze un mierināšana nepalīdz. Papildu simptomi ir sirdsklauves, sāpes krūtīs, smakšanas sajūta, smaguma sajūta kuņģī, reibonis, nerealitātes sajūta vai bailes no personiskas katastrofas (kontroles zudums, sajukšana prātā, sirds lēkme, pēkšņa nāve).

Panikas lēkme bieži ir saistīta ar bailēm no nākamās lēkmes. Pacienti ir raksturīgi izvairīties no vietām, kur bijusi panikas lēkme, kā arī no uzdevumiem vai aktivitātēm, kā rezultātā varētu novērot panikas lēkmei līdzīgas sūdzības. Bieži pacienti atzīmē t. s. gaidīšanas trauksmi – vieglu trauksmes fonu, bažas, ka varētu atkārtoties panikas lēkme.

Ja pacientam panikas lēkmes atkārtojas, to biežumam neārstēšanās gadījumā ir tendence pieaugt. Šādos gadījumos runā par panikas traucējumiem. Tie var būt ar mēreni smagu (F 41.00) un smagu (F 41.01) norisi. Smagumu nosaka lēkmju biežums un intensitāte.

Pacienti ar paniku nereti komorbīdi ir arī agorafobija vai citi neirotiski traucējumi, depresija, pastiprināta alkohola lietošana un narkotisko vielu lietošana. Dažādi somatiski traucējumi var būt saistīti ar līdzīgām izpausmēm (aritmiju, cerebrālu išēmiju, koronāru sirds slimību, tireotoksikozi). Svarīga ir anamnēze par somatiskām saslimšanām un pilnvērtīga fiziskā stāvokļa izmeklēšana.

3. Ģeneralizēta trauksme (F41.1, SSK-10)

Pacients, kam ir ģeneralizēta trauksme, ilgstošā laika periodā (vismaz 6 mēnešus) sūdzas par traucējošu dažādas intensitātes trauksmes sajūtu ikdienišķās situācijās. Tiek novērota nozīmīga saspringuma sajūta, nemiers, nelaimes priekšnojauta ikdienišķās situācijās, ko pavada vismaz viens no pamatsimptomiem – sirdsklauves, pastiprināta svīšana, tremors vai sausums mutē. Ģeneralizētas trauksmes pamatsimptomus pavada “mazie simptomi”:

iekšējs nemiers, nespēja relaksēties, nervozitāte, kairināmība, grūtības iemigt trauksmes dēļ, bailes zaudēt kontroli, sajukt prātā, nomirt, apgrūtināta koncentrēšanās, reibšanas, ģērbšanas sajūta, drudzis, tirpšanas sajūta, muskuļu saspringums, kamola sajūta kaklā, grūtības norīt, diskomforts krūšu kurvī, nelabuma sajūta, diskomforts vēderā, elpošanas traucējumi un smakšanas sajūta. Pacients nespēj kontrolēt un apturēt trauksmi un satraucošās domas.

Generalizēta trauksme jādiferencē no medikamentu pārdozēšanas, medikamentu (tostarp nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, orālās kontracepcijas, neiroleptiķu, reti arī antidepressantu) blaknēm vai individuālas nepanesības, psihoaktīvu medikamentu straujas atcelšanas simptomiem, abstinences stāvokļiem, somatiskām slimībām, piemēram, hipertireozes vai hipotireozes, diabēta, koronārās sirds slimības, ļaundabīgiem audzējiem, sistēmas saslimšanām un hipertensijas.

4. Obsesīvi kompulsīvi traucējumi (OKT) (F42, SSK-10)

Tiem raksturīgas uzmācīgas domas (idejas, priekšstati), kuras ir pacientam nepatīkamas, atkārtojas atkal un atkal pret paša gribu, pacients ar tām cenšas cīnīties, bet nesekmīgi. Uzmācīgās domas ir pacientam nepieņemamas pēc satura vai mokošas, tās izraisa trauksmi. Kompulsīvas (uzmācīgas) darbības ir kustības, piemēram, tīrīšana, kārtošana, roku mazgāšana, ģērbšanās, runāšana, skaitīšana un citas rituālas darbības, ko pacients veic atkal un atkal, lai novērstu iedomātu ļaunumu. Šīs darbības pats pacients vērtē kā pārspīlētas, nējēdzīgas un traucējošas. Gandrīz vienmēr šos traucējumus pavada trauksme. OKT bieži ir komorbīdi, ar depresīviem traucējumiem, paniku, fobijām, uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindromu un ēšanas traucējumiem. Interesanta ir OKT saistība ar Tureta sindromu (kombinēta vokāla un motoriska rauste). Vismaz pusei pacientu ar Tureta sindromu atrod OKT. Šos traucējumus bieži manto nākamās paaudzes. OKT jādiferencē no "normālām" uzmācīgām domām, satraukumiem, ieradumiem, kā arī no anankastiskas personības traucējumiem, šizofrēnijas, fobijām, depresīviem traucējumiem un citām iespējamām psihiskām saslimšanām. OKT gaitas slikta prognoze iespējama, ja pacients ļaujas kompulsijām, ja tās ir dīvainas, ja traucējumi ir ilgstoši, sākušies agrīnā vecumā, ja komorbīdi ir arī depresija, pārvērtēšanas idejas, personības traucējumi. Labāka OKT prognoze ir pacientiem, kuriem pirms saslimšanas ir bijusi laba sociālā funkcionēšana, ja traucējumus ir izraisījis kāds konkrēts, identificējams faktors un ja simptomi ir epizodiski.

5. Akūta stresa reakcija (F43.0, SSK-10)

Pārejoši traucējumi, kas rodas indivīdam bez citiem redzamiem psihiskiem traucējumiem kā atbilde uz ārkārtīgi fizisku vai psihisku stresu un kas parasti pāriet dažu stundu vai dienu laikā. Individuālā ievainojamība un potenciālās spējas tikt galā ar situāciju nosaka akūtas stresa reakcijas rašanos un tās smaguma pakāpi. Simptomi liecina par tipiski

jauktu un mainīgu klīnisko ainu un sākotnēju apmulsuma stāvokli ar nelielu apziņas lauka ierobežojumu un uzmanības sašaurināšanos, nespēju izprast ārējās ietekmes un dezorientāciju. Šim stāvoklim var sekot vai nu tālāka atrautība no apkārtējās pasaules, vai arī ažitācija un hiperaktivitāte (bēgšanas reakcija jeb fūga). Parastas ir arī paniskās trauksmes veģetatīvās izpausmes (tahikardija, svīšana, piesarkšana). Simptomi parādās dažas minūtes pēc stresorā stimula vai notikuma iedarbes un izzūd divu vai trīs dienu laikā (bieži pat dažās stundās). Pēc epizodes var būt daļēja vai pilnīga amnēzija. Ja simptomi turpina pastāvēt, jāapsver iespējama diagnozes maiņa.

6. Posttraumatiskais stresa sindroms (F43.1, SSK-10)

Rodas kā novēlota vai ielgusi atbilde uz psihotraumējošu notikumu vai situāciju (kā īslaicīgu, tā ilgstošu), kas ir sevišķi draudoša vai katastrofāla un varētu izraisīt difūzus smagus emocionālus pārdzīvojumus (distresu) ikvienam. Simptomi parasti parādās 2–3 nedēļu laikā pēc psihotraumējošā notikuma, dažkārt PTSS sākums varētu būt pat 6 mēnešu laikā pēc “traumas”. Biežāk tie ir traucējumi ar labu prognozi un ilgst apmēram mēnesi. Tomēr daļai pacientu PTSS ieilgst. Ja traucējumi ir ilgāk par 3 mēnešiem, tad runa ir par hronisku PTSS. Traucējumi var turpināties vairāku gadu garumā, kā arī PTSS var būt saistīti ar paliekošām personības pārmaiņām.

Predisponējoši faktori, kā personības īpatnības (piemēram, kompulsīva, astēniska vai iepriekšēja neirotiska slimība anamnēzē) var veicināt sindroma rašanos vai padarīt tā norisi smagāku, bet paši par sevi tie nav nepieciešami, ne pietiekami, lai izskaidrotu traucējumu rašanos.

Tipiski simptomi ir atkārtota uzmācīga psihotraumējošās epizodes atdzīvošanās atmiņās, pagātnes uzplaisnījumi (*flashback*), sapņi vai nakts murgi, kas rodas pretēji ilgstošam sastinguma stāvoklim un emociju nobālēšanai, atrautība no citiem cilvēkiem, reakcijas trūkums pret apkārtējiem, anhedonija un centieni izvairīties no tādām darbībām un situācijām, kas atgādina psihotraumu. Šim stāvoklim ir raksturīgs pastiprināts veģetatīvs uzbudinājums, pastiprināta satraukuma reakcija, bezmiegs. Parasti trauksme un depresija saistās ar iepriekšminētiem simptomiem un pazīmēm. Nereti ir suicidālas domas. Šiem pacientiem ir paaugstināts risks pastiprināti lietot psihoaktīvas vielas (alkoholu, kanabioīdus u. c.), kas saistīts ar atkarības veidošanās risku.

7. Adaptācijas traucējumi (F43.2, SSK-10)

Subjektīvi smags distress un emocionālu traucējumu stāvoklis, kas parasti traucē sociālās funkcijas un rīcību, rodas adaptācijas periodā, piemērojoties jūtamām pārmaiņām dzīvē vai psihotraumējošiem dzīves notikumiem. Stresors (smags zaudējums, šķiršanās pārdzīvojumi) varētu būt ietekmējis indivīda sociālo sakaru tīklu vai plašāku sociālā atbalsta

un vērtību sistēmu (migrācija, bēgļa statuss), vai arī ir liela pārmaiņa attīstībā vai krīze (iešana uz skolu, kļūšana par tēvu vai māti, piedzīvota neveiksme, tiecoties pēc ilgota personīga mērķa, aiziešana pensijā). Svarīgu lomu spēlē individuālā predispozīcija vai ievainojamība, kas ir riska faktors, lai traucējumi rastos, kā arī nosaka piemērošanās traucējumu izpausmes veidu. Tomēr uzskata, ka traucējumi nevarētu rasties bez stresora. Izpausmes mainās un var būt kā depresīvs garastāvoklis, trauksme vai bažas (vai abi kopā), sajūta, ka nespēs tikt galā, plānot uz priekšu vai turpināt darboties pašreizējā situācijā, kā arī nespēja veikt ierastos ikdienas darbus. Papildu iezīme var būt uzvedības traucējumi, it īpaši pusaudžiem. Dominējošā iezīme var būt īslaicīga vai ieilgusi depresīva reakcija vai citādi emociju un uzvedības traucējumi.

1.5. Depresijas un trauksmes mērinstrumenti

Mūsdienās ir pieejami daudzi klīniskā darbā izmantojami depresijas un trauksmes mērinstrumenti, un vairums no tiem ir veidoti atbilstoši gan DSM, gan SSK-10 klasifikatoru depresijas un trauksmes diagnostiskiem kritērijiem.

1.5.1. Depresijas skrīninga instrumenti

Hamiltona depresijas novērtēšanas skala (*Hamilton Depression Rating Scale* jeb HDRS) (Hamilton, 1960). Šī ir viena no visplašāk lietotām depresijas novērtēšanas skalām, lai gan tā pārsvarā tiek izmantota medikamentozās ārstēšanas pētījumos terapijas efektivitātes izvērtēšanai (Engelhardt, Feiger, Cogger et al., 2006). HDRS veido 17 jautājumi, un katram no tiem ir vērtējums no 0 līdz 4. Skalā ir ietverti arī somatisko simptomu novērtējuma jautājumi, kā arī jautājumi par trauksmi un veģetatīvās nervu sistēmas darbības traucējumiem. Skalas kopējā punktu summa ir no 0 līdz 54; vidēji smaga līdz smaga depresija tiek noteikta, ja kopējā punktu summa ir > 17. Piecdesmit gadu laikā kopš skalas izveidošanas no tās tika atvasinātas 11 citas depresijas novērtēšanas skalas. Lai gan, izmantojot šo skalu, tiek plaši aptverti depresijas simptomi, tai tiek novēroti trūkumi, novērtējot pacientus ar somatisko slimību komorbiditāti un gados vecākus pacientus. Aptauju ar šo skalu un izvērtēšanu var veikt apmācīts intervētājs. Turklāt, neraugoties uz to, ka šī skala bieži vien tiek dēvēta par “zelta standartu”, tās izmantošanu ierobežo visai sarežģītais iegūto punktu summas izvērtējums, kā arī tās validitātes parametru vājums, piemēram, 8 no 12 pētījumiem skalas iekšējās ticamības rādītājs jeb *Cronbach's alfa* bija mazāks par 0,76 (Bagby, Ryder, Schuller et al., 2004).

Beka depresijas skala (*Beck Depression Inventory* jeb BDI-I). Pašnovērtēšanas depresijas skala, veidota no 21 apgalvojuma, ļauj mērīt depresijai raksturīgos domāšanas traucējumus pēc satura, kā arī kognitīvās izmaiņas (Beck, Ward, Mendelson et al., 1961). Jāatzīmē, ka skalas parametriskie lielumi pacientiem ar somatiskām slimībām un gados veciem cilvēkiem nav plaši pētīti. BDI-II (*Beck Depression Inventory – II* jeb BDI-II), kura tika publicēta 1996. gadā, ir atbilstoši DSM-IV klasifikatora kritērijiem uzlabota BDI-I skalas versija (Beck, Steer, Ball et al., 1996). BDI-II skalā netiek iekļauti jautājumi, piemēram, par ķermeņa shēmas uztveres traucējumiem vai hipohondriju (pacients pārspīlē esošās slimības vai arī viņš ir pārliecināts, ka saslimis ar citām slimībām). BDI-I bija validēta ambulatoro pacientu populācijā ar depresīviem un citiem psihiskiem traucējumiem, kā arī studentu populācijā. BDI-II bija validēta studentu, ambulatoro pieaugušo pacientu un pusaudžu populācijā (Beck et al., 1996).

Cunga depresijas skala (*Zung Depression Rating Scale*). Tā ir pašnovērtēšanas skala, kura ir veidota no 20 apgalvojumiem. Šī skala, salīdzinot ar BDI-II, nav tik plaši izmantota pētniecībā, tomēr tā ir izmantota farmakoloģiskos pētījumos. Skala tika izveidota 1965. gadā, un tajā tiek atspoguļots visai sens depresijas koncepts, kas dominēja 60. gados (Zung, 1965). Šī skala nav pietiekami jutīga gados vecāku cilvēku populācijā, pacientiem ar somatiskām slimībām un visai vāji atklāj atipiskas (piemēram, maskētas depresijas) epizodes. Būtiski pieminēt, ka šī skala nav atjaunota kopš tās izveidošanas laika, līdz ar to tās piemērojamība depresijas noteikšanai mūsdienās atbilstoši DSM-5 vai SSK-10 ir apšaubāma.

Montgomerija Asberga depresijas skala (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale* jeb MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979). Šis depresijas mērinstruments uzrāda augstu jutību attiecībā uz depresijas simptomu dinamiku cilvēkiem, kas lieto antidepresantus. Šo skalu izmanto intervētājs. Tajā ir iekļauti 10 jautājumi un gandrīz nemaz nav iekļauti jautājumi par somatiskiem depresijas simptomiem. Visai būtisks šīs skalas trūkums ir tās orientācija uz simptomiem, kurus ietekmē medikamentozā ārstēšana, nevis depresijas diagnostiku kopumā. Kā vēl viens skalas būtisks trūkums ir tās piemērotība tieši gados jauniem un somatiski veselīgiem pacientiem, neiekļaujot citas pacientu populācijas. Līdz ar to šīs skalas izmantošana gados vecāku cilvēku un cilvēku ar somatiskām slimībām depresijas simptomu noteikšanai un izvērtēšanai var sekmēt kļūdainas interpretācijas.

Geriatriskā depresijas skala (*Geriatric Depression Scale*). Šī skala ir izveidota depresijas noteikšanai gados vecu pacientu populācijā (Yesavage, Brink, Rose et al., 1982). Šī ir pašnovērtēšanas skala, lai gan dažkārt skalas aizpildīšanai ir nepieciešama intervētāja palīdzība. Šai skalai ir 30 un 15 apgalvojumu veidi, un tās ietvaros uzsvars tiek likts pārsvarā

uz psiholoģiskiem simptomiem, izvairoties no jautājumiem par depresijas somatiskiem simptomiem.

Epidemioloģisko pētījumu depresijas skala (*Center for Epidemiological Studies – Depression Scale* jeb CES-D) (Radloff, 1977). Tā ir depresijas skrīninga skala un mēra simptomus atbilstoši DSM-IV klasifikatoram. Ir atjaunotā skalas versija, kas pielāgota jaunajam klasifikatoram – DSM-V. Skala ir veidota no 20 apgalvojumiem par pašsajūtu pēdējās nedēļas laikā ar iespējamiem 4 atbilžu variantiem. Jāatzīmē, ka CES-D ir viens no pētniecībā visbiežāk izmantojamiem depresijas skrīninga instrumentiem.

Depresijas un trauksmes simptomu aptauja (*Inventory of Depression and Anxiety Symptoms* jeb IDAS) ir veidota no 99 jautājumiem, un tā ļauj mērīt ne tikai depresijas, bet arī trauksmes simptomus. IDAS aptaujā tiek ietvertas 10 specifisku simptomu skalas: pašnāvības domas un uzvedība, enerģijas zudums, miega traucējumi, ēstgribas izmaiņas, pazemināts garastāvoklis, labklājība, panika, sociālā trauksme, uzmācīgas domas. Tā sastāv arī no divām plašākām skalām: depresijas apakšskalās (daži jautājumi pārklājas ar iepriekšējiem) un disforijas apakšskalās (Watson, O'Hara, Simms et al., 2007). Skalās parametriskie rādītāji tika novērtēti trīs populācijās – studentu, pacientu un vispārējā populācijā.

PVO labklājības skala-5 (*WHO Well-Being Index* jeb WHO-5). Tā ir viena no visbiežāk izmantotajām skalām subjektīvas psiholoģiskas pašsajūtas novērtēšanai un ir tulkota vairāk nekā 30 valodās. Tās sākotnējās versijas tika atvasinātas no Cunga depresijas skalas. Pirmo reizi šī skala tika prezentēta PVO ietvaros veiktajā primārās aprūpes pacientu labklājības noteikšanas pētījumā. Šī skala visai plaši tiek izmantota farmaceitiskos pētījumos, kuros tiek novērtēta medikamentu efektivitāte. Šī skala ir izmantota arī pacientu populācijā ar hroniskām somatiskām slimībām (Topp, Østergaard, Søndergaard et al., 2015).

Pacientu veselības aptauja-9 (*Patient Health Questionnaire-9* jeb PHQ-9). Sākotnēji PHQ-9 autortiesības ir piederējušas "Pfizer", taču šobrīd šīs skalas izmantošanai, pavairošanai, tulkošanai un izplatīšanai nav nepieciešama atļauja. Šīs depresijas pašnovērtējuma instruments ir veidots no deviņiem apgalvojumiem, kuri ir balstīti uz DSM-IV depresijas diagnostiskiem kritērijiem. Respondentam ir jānovērtē sava pašsajūta pēdējo divu nedēļu laikā, atzīmējot 0 (respondents pēdējo divu nedēļu laikā ar problēmu nav saskāries nemaz), 1 (pēdējo divu nedēļu laikā problēma respondentu ir apgrūtinājusi dažas dienas), 2 (pēdējo divu nedēļu laikā problēma respondentu ir apgrūtinājusi kopumā ilgāk par nedēļu) vai 3 (pēdējo divu nedēļu laikā problēma respondentu ir apgrūtinājusi gandrīz katru dienu). PHQ-9 bija validēts primārā aprūpē pret HDRS depresijas ārstēšanas uzsākšanas brīdī un ārstēšanas noslēgumā. Abas depresijas skalas parādīja augstu skalas iekšējo ticamību (PHQ-9 alfa = 0,83 un 0,92; HDRS alfa = 0,84 un 0,89) (Cameron, Crawford,

Lawton et al., 2008). PHQ-9 skala ļauj izmērīt depresijas smagumu, kā arī var tikt pielietota depresijas ārstēšanas efektivitātes izvērtēšanai, turklāt šis depresijas mērinstruments var tikt izmantots depresijas noteikšanai riska grupās, piemēram, pacientiem ar kardioloģiskām slimībām, kā arī slimniekiem pēc insulta (De Man-van Ginkel, Gooskens, Schepers et al., 2012; Haddad, Walters, Phillips et al., 2013b). Pētījumos tika noteikts, ka šai skalai ir laba jutība un specifiskums (Gilbody, Richards, Brealey et al., 2007; Spitzer, 1999). Tā, piemēram, metaanalīzē, kurā tika analizēti 14 PHQ-9 validācijas pētījumi (kopumā 5026 respondenti), skolas jutība bija 0,80 un specifiskums 0,92 (Gilbody, Richards, Brealey et al., 2007). Dažos pētījumos tika konstatēts, ka PHQ-9 ir labākas psihometriskās īpašības, salīdzinot to ar citām depresijas skrīninga skalām (piemēram, HADS un WHO-5 jeb PVO labklājības indekss) (Löwe, Kroenke, Herzog et al., 2004; Löwe, Spitzer, Gräfe et al., 2004). PHQ-9 tika pielietota, veicot pētījumus gan vispārējās, gan specializētās veselības aprūpes iestādēs, kā arī vispārējās populācijas epidemioloģiskos pētījumos. Tika noskaidrots, ka PHQ-9 uzrāda labus parametrus gan klīniskos, gan arī epidemioloģiskos pētījumos (Martin, Rief, Klaiberg et al., 2006; Rief, Nanke, Klaiberg et al., 2004). Depresija tiek noteikta, ja PHQ-9 kopējā punktu summa ≥ 10 , kā tas tiek rekomendēts (Kroenke, Spitzer and Williams, 2001). Punktu summa 10–27 ataino vidējas līdz smagas depresijas smaguma pakāpi. Metaanalīzēs punktu summa ≥ 10 tika noteikta kā optimālā ar jutību 80–90% (Kroenke, Spitzer, Williams et al., 2010). Jāuzsver, ka primārās aprūpes pacientu populācijā pirms PHQ-9 ieviešanas visbiežāk tiek izmantotas BDI, CES-D, ID, SDS depresijas skolas. Šajās skalās ir līdzīgs apgalvojumu skaits un atbilžu noformējums (Williams Jr., Pignone, Ramirez et al., 2002).

1.5.2. Trauksmes skrīninga instrumenti

Stāvokļa rakstura trauksmes skala (*State Trait Anxiety Inventory* jeb STAI) tiek plaši pielietota pētniecībā un klīniskajā darbā (Spielberger, 1989). Divdesmit apgalvojumi ļauj novērtēt pašsajūtu apskates brīdī, un 20 apgalvojumi ļauj novērtēt vispārējo pašsajūtu dzīves laikā ar mērķi atšķirt trauksmes stāvokli no trauksmes kā rakstura iezīmes. Abām skalām ir labi iekšējās ticamības rādītāji ar *Cronbach's alfa* $> 0,90$. Taču jāņem vērā, ka *Cronbach's alfa* vērtība ir atkarīga no jautājumu skaita anketā. Garākām skalām parasti ir augstāki *Cronbach's alfa* rādītāji, tomēr jautājumu skaits ir arī šīs skolas lielākais trūkums (katras skolas izpilde aizņem vidēji 4–8 minūtes). Augstāki skolas rādītātāji liecina par izteiktākiem trauksmes simptomiem. Vērtējums ≥ 30 atbilst vidēji smagai trauksmei, savukārt vērtējums ≥ 45 liecina par smagu trauksmi. Abām STAI skalām ir augsta korelācija ar depresijas skalām, jo, izvērtējot lielu daļu jautājumu (piemēram, spriedzes sajūtu, nomāktību,

bailes, neizlēmību, sasaistītību), iespējams vienlaicīgi novērtēt arī “negatīva garastāvokļa” jeb “vispārēja distresa” aspektu, kas ir raksturīgs daudzām depresijas skalām (Rose and Devine, 2014).

Hospitālā trauksmes un depresijas skala (*Hospital Anxiety and Depression Scale* jeb HADS) sastāv no divām 7 apgalvojumu apakšskalām depresijas un trauksmes simptomu novērtēšanai pēdējās nedēļas laikā. Katrs apgalvojums tiek novērtēts no 0 līdz 3 ar kopējo vērtējumu diapazonā no 0 līdz 21. Augstāks vērtējums norāda uz smagākiem trauksmes simptomiem. Vērtējums ≥ 11 norāda uz iespējamu trauksmes traucējumu vai depresijas diagnozi (Zigmond and Snaith, 1983). Trauksmes simptomu apakšskala ļauj novērtēt ģeneralizētas trauksmes un panikas simptomus (Snaith, 2003). Nesen Lietuvā veiktā pētījumā tika konstatēts, ka optimālākais trauksmes apakšskalas sliekšnis, lai diagnosticētu ģeneralizētu trauksmi kardioloģisko slimnieku populācijā, bija ≥ 8 ar jutību = 82% un specifiskumu = 76% (Bunevicius, Staniute, Brozaitiene et al., 2013).

Beka trauksmes skala (*Beck Anxiety Inventory* jeb BAI) ir pašnovērtēšanas trauksmes skala, kas veidota no 21 apgalvojuma un kas ļauj mērīt trauksmes smagumu pieaugušajiem un pusaudžiem pēdējās nedēļas laikā (Beck, Epstein, Brown et al., 1988). Tā kā šīs skalas apgalvojumi raksturo trauksmes emocionālos, fiziskos un kognitīvos simptomus, BAI spēj atšķirt trauksmi no depresijas. Katram apgalvojumam, kas raksturo kādu no trauksmes aspektiem, ir četras izvēles iespējas trauksmes simptoma intensitātes raksturošanai: netraucē = 0, viegli izteikts = 1, vidēji izteikts = 2, ļoti izteikts = 3. Kopējais punktu skaits var svārstīties no 0 līdz 63 punktiem. Punktu summa 0–7 raksturo nenožīmīgu trauksmes līmeni, 8–15 punkti raksturo vieglu trauksmi, 16–25 punkti – vidēji smagu trauksmi, un 26–63 punkti – smagu trauksmi. Skalas aizpildīšana prasa vidēji 5–10 minūtes. Lai gan skalu pielietot var arī nespeciālisti, iegūtos rezultātus var novērtēt tikai profesionāļi ar atbilstošu apmācību un klīnisko pieredzi, kas, vadoties pēc specifiskajām atbildēm, var secināt, vai simptomi atspoguļo panikas lēkmi, fobisku trauksmi vai PTSS. BAI ir labi psihometriskie rādītāji ar *Cronbach's alfa* $> 0,90$, retestēšanas stabilitāti (vienas nedēļas intervāls) = 0,6–0,9, jutību = 0,67 un specifiskumu = 0,93. Validācijas pētījumi norāda, ka šī skala vislabāk spēj atpazīt tieši panikas lēkmes (Leyfer, Ruberg and Woodruff-Borden, 2006).

Cunga trauksmes skala (*Zung Anxiety Rating Scale* jeb ZAS) ir Likerta tipa pašnovērtēšanas skala, kas sastāv no 20 apgalvojumiem, kas raksturo 15 somatiskos un 5 kognitīvos trauksmes simptomus pēdējā mēneša laikā atkarībā no simptoma prevalences. Katrs apgalvojums paredz četrus iespējamus atbilžu variantus: nelielu daļu laika vai nemaz = 1, dažreiz = 2, lielu daļu laika = 3 vai gandrīz visu laiku = 4. Puse apgalvojumu dod tiešu un puse reversu vērtējumu, tāpēc sākotnējais summārais vērtējums, kas var variēt no 20

līdz 80 punktiem, ir jāpārvērš “trauksmes indekss”, izmantojot īpaši izstrādātu metodoloģiju (Zung, 1971). Skalas aizpildīšanai nepieciešams salīdzinoši ilgs laiks – no 10 līdz 15 minūtēm. ZAS ir vidēji labs iekšējās ticamības rādītājs ar *Cronbach's alfa* = 0,74–0,77 (Rose and Devine, 2014).

Generalizētas trauksmes skala-7 (*Generalized Anxiety Disorder Scale-7* jeb GAD-7) ir brīvpieejas pašnovērtēšanas skala, kas tika izstrādāta, lai novērtētu trauksmes simptomus primārās aprūpes pacientu populācijā (Spitzer, Kroenke, Williams et al., 2006; Swinson, 2006). Šis instruments ir veidots no septiņiem apgalvojumiem, kuri ir balstīti uz DSM-IV trauksmes traucējumu diagnostiskiem kritērijiem. Respondentam ir jānovērtē sava pašsajūta pēdējo divu nedēļu laikā, atzīmējot 0 (respondents pēdējo divu nedēļu laikā ar problēmu nav saskāries nemaz), 1 (pēdējo divu nedēļu laikā problēma respondentu ir apgrūtinājusi dažas dienas), 2 (pēdējo divu nedēļu laikā problēma respondentu ir apgrūtinājusi kopumā vairāk par nedēļu) vai 3 (pēdējo divu nedēļu laikā problēma respondentu ir apgrūtinājusi gandrīz katru dienu). Skalas punktu summa 5, 10 un 15 atbilst attiecīgi vieglas, vidēji smagas un smagas trauksmes sliksnim. Klīniski nozīmīgas trauksmes atklāšanai rekomendēts izmantot par sliksni GAD-7 vērtējumu ≥ 10 punkti (Kroenke, Spitzer, Williams et al., 2007).

Validācijas pētījumos tika noteikts, ka šai skalai ir labi psihometriskie parametri, lai atklātu ģeneralizētu trauksmi, kur GAD-7 jutība bija 89% un specifiskums 82%. Vidēji labi parametri tika konstatēti, lai atklātu arī pārējās trīs izplatītākās trauksmes diagnozes: panikas lēkmes (jutība = 74%, specifiskums = 81%), sociālu trauksmi (jutība = 72%, specifiskums = 80%) un PTSS (jutība = 66%, specifiskums = 81%) (Kroenke, Spitzer, Williams et al., 2007). Nesen veiktā validācijas pētījumā tika apstiprināta GAD-7 pielietojamība arī kardiovaskulāro pacientu populācijā (Conway, Sheridan, Maddicks-Law et al., 2016).

1.5.3. Depresijas un trauksmes diagnostiskie instrumenti

Salikta internacionāla diagnostiska intervija (*Composite International Diagnostic Interview* jeb CIDI). Tā ir standartizēta strukturēta intervija psihisko traucējumu diagnosticēšanai pēc DSM-IV, ko veic apmācīti intervētāji. Šo instrumentu izveidoja PVO, lai noskaidrotu psihisko traucējumu izplatību dažādās valstīs (Kessler et al., 2004). Daudzos pētījumos tika noteikta CIDI validitāte pret klīniskā intervētāja noteikto diagnozi (Kessler and Üstün, 2004). CIDI ir plaši izmantota gan vispārējās populācijas pētījumos, gan arī veselības aprūpes dienestos.

Kaut gan tai ir plašs pielietojums, tai ir vairāki metodoloģiski ierobežojumi, tostarp sarežģīti vairāki jautājumi un instrukciju formulējums, kas ir ierobežojošs faktors tās pielietošanai dažādās kultūrās (Kessler and Ustün, 2004). Šo iemeslu dēļ tika veiktas vairākas CIDI redakcionālas izmaiņas, padarot to atbilstošu gan DSM-IV, gan arī SSK-10 klasifikatoram (Kessler and Ustün, 2004). Jāuzsver, ka CIDI ir pilnībā strukturēta intervija. CIDI veido kopumā 41 sadaļa; pirmajā sadaļā ir instruktāža psihisko traucējumu izplatības noteikšanai visā dzīves laikā. CIDI ir iekļautas 22 diagnostiskas sekcijas: garastāvokļa traucējumi (2 sadaļas), trauksmes (7 sadaļas), psihoaktīvu vielu atkarība/pārmērīga lietošana (2 sadaļas), psihiskie un uzvedības traucējumi bērniem un pusaudžiem (4 sadaļas) un citi psihiski traucējumi (7 sadaļas). Četrās papildu sadaļās tiek vērtētas cilvēka ikdienas funkcijas un somatisku slimību komorbiditāte. Sociāli demogrāfiskie faktori tiek noteikti 4 sadaļās, pēdējās 2 sadaļās ir CIDI metodoloģija. Intervija ar CIDI aizņem vidēji 2 stundas, lai gan intervijas laiks var mainīties atkarībā no tā, vai kādā no diagnostiskām sadaļām ir pozitīvas atbildes (Kessler and Ustün, 2004).

Strukturēta klīniska intervija (*Structured Clinical Interview* jeb SCID). Tā ir daļēji strukturēta intervija un veidota, vadoties pēc DSM (arī DSM-IV) diagnostiskiem kritērijiem. Šī intervija ir piemērota un izmantota ne tikai psihisko traucējumu epidemioloģiskajos pētījumos, bet arī klīniskā darbā. Tā it veidota no divām atsevišķām sadaļām – SCID-I (DSM-IV psihiskie un uzvedības traucējumi, izņemot personības traucējumus un intelektuālo aizturi), SCID-II (personības traucējumi). Intervijas laiks ar SCID-I ir 1 līdz 2 stundas, bet ar SCID-II – līdz 1 stundai.

Šo instrumentu var pielietot gan psihiatri, gan citi psihiskās veselības profesionāļi (piemēram, psihologi), lai gan šo interviju var veikt arī apmācīti zinātniskie asistenti un intervēšanai nav nepieciešams ārsta vai zinātniskais grāds. Diagnostiskā instrumenta validitāte parasti tiek noteikta, salīdzinot diagnozes, kuras noteiktas, izmantojot konkrēto mērinstrumentu pret kādu “zelta standartu”.

Šobrīd literatūrā nav skaidri norādīts, kas varētu būt šis “zelta standarts”. Klīnisko diagnožu izmantošana “zelta standarta” lomā ir problemātiska, jo strukturētas intervijas ir izveidotas, lai novērstu nestrukturētu klīnisko interviju trūkumus. Neraugoties uz šiem ierobežojumiem, visai nozīmīgā daudzumā pētījumu SCID intervija tika izmantota kā “zelta standarts” (Shear, Greeno, Kang et al., 2000). SCID nav tulkota latviešu valodā.

Īsa starptautiska neiropsihiatriska intervija 6.0.0. (*Mini International Neuropsychiatric Interview* jeb MINI). Šī ir diagnostiska intervija, ko veidojuši ASV un Eiropas psihiatri un citi klīnicisti. Ar šīs intervijas palīdzību tiek diagnosticēti psihiski

traucējumi atbilstoši SSK-10 un DSM-IV diagnostiskiem kritērijiem. Atšķirībā no citām strukturētām diagnostiskām intervijām, kuras var aizņemt 3 stundas, MINI aizņem aptuveni 15 min. To veic apmācīts intervētājs, kam ir klīniskas zināšanas psihiatrijā. MINI 6.0.0 versija ir veidota no 17 psihisku traucējumu diagnostiskiem moduļiem. Katrā diagnostiskajā modulī uz ietvertajiem jautājumiem ir jāatbild ar “Jā” vai “Nē”. Ar šīs intervijas palīdzību iespējams diagnosticēt, vai pacientam ir turpmāk minētās veselības problēmas.

1. Depresijas epizode ar vai bez psihotiskiem simptomiem (šobrīd, pagātnē), atkārtota (rekurenta) depresija
2. Domas par pašnāvību, paškaitējuma nodarīšana un pašnāvnieciska uzvedība
3. Mānijas un hipomānijas epizodes
4. Panikas traucējumi
5. Agorafobija
6. Sociālā fobija
7. Obsesīvi kompulsīvi traucējumi
8. Posttraumatiska stresa sindroms
9. Alkohola atkarība / pārmērīga, kaitējoša alkohola lietošana
10. Atkarība no psihoaktīvām vielām / ļaunprātīga psihoaktīvu vielu lietošana
11. Psihotiski traucējumi un garastāvokļa traucējumi ar psihotiskiem simptomiem
12. Neirotiskā anoreksija
13. Neirotiskā bulīmija
14. Ģeneralizēta trauksme
15. Traucējumu cēlonis ir / nav medikamenti, psihoaktīvas vielas vai organisks CNS bojājums
16. Antisociāli personības traucējumi
17. Bipolāri afektīvi traucējumi

MINI noslēgumā tiek piedāvāts garastāvokļa traucējumu diagnostiskais algoritms, kurā padziļināti tiek analizētas A (depresijas epizode), C (hipomānijas epizode) un K (psihotiski traucējumi) sadaļas. Šīs sadaļas ietvaros ir iespējams diagnosticēt rekurentus depresīvus

(F33, SSK-10) traucējumus un bipolārus afektīvos traucējumus (F31, SSK-10). MINI ir noteikta laba saistība ar SCID un CIDI. Kappa vērtības vairumam diagnožu ar SCID bija 0,70 vai vairāk. Tādas diagnozes kā mānijas, agorafobijas, obsesīvu kompulsīvu traucējumu, alkohola atkarības un psihoaktīvu vielu atkarības kapa vērtība bija no 0,60 līdz 0,70. Sociālai fobijai un psihotiskiem traucējumiem kapa vērtība bija attiecīgi 0,50 un 0,60. Kapa vērtība, salīdzinot ar CIDI, bija 0,70 gandrīz visām diagnostiskām grupām. Mānijas epizodei, panikas

traucējumiem, psihotiskai epizodei kappa vērtība bija no 0,60 līdz 0,70; agorafobijai, sociālai fobijai un bulīmijai tā bija no 0,50 līdz 0,60 (Sheehan, Lecrubier, Sheehan et al., 1998).

Bieži vien klīniskajā darbā netiek izmantotas diagnostiskās intervijas to laika ietilpības dēļ. Vidēji pirmā psihiatriskā novērtēšana klīnicistam aizņem 1 stundu. Vienā no pētījumiem kādā no sociālajām institūcijām pirmā intervija aizņēma 45 minūtes. Diagnostiska intervija ar MINI un rezultātu interpretācija aizņem vidēji 16,4 minūtes, tāpēc tā tiek rekomendēta lietošanai ikdienas klīniskajā darbā. MINI validācijas pētījumos vidējais intervijas laiks bija 18 minūtes (Van Vliet and De Beurs, 2007).

Pacientu viedoklis par diagnostiskās intervijas jautājumu sapratni ir būtisks. Pētījumā, kurā tika iekļauti 111 ambulatori pacienti, viņi pauda pozitīvu viedokli par MINI. Vairākums pacientu uzskatīja, ka MINI aptver visus simptomus un tajā pašā laikā tā nav pārāk gara. Pacienti bija apmierināti arī ar intervijas veidu un formu un atzīmēja, ka intervētāja uzdotie specifiskie jautājumi palīdzēja viņiem labāk atcerēties dažus simptomus (Pinninti, Madison, Musser et al., 2003). MINI ir tulkota vismaz 24 valodās, ko ir veicis Mapi zinātniskais institūts (*Mapi Research Institute*), kas ir viens no lielākajiem zinātniskajiem centriem un īsteno dažādu diagnostisku skalu valodniecisku validāciju (Mapi, 2018). Mapi zinātniskais institūts ir izstrādājis MINI valodniecisko adaptāciju latviešu un krievu valodā un ir atbildīgs par šīs intervijas tulkojuma atbilstību.

1.6. Instrumenti kardiovaskulārās mirstības prognozēšanai

Ateroskleroze, kas ir lielākās daļas KVS cēlonis, reti kad ir rezultāts tikai vienam riska faktoram, piemēram, ģimenes hiperlipidēmijai. Parasti aterosklerozi ierosina vairāku riska faktoru kombinācija. Ja klīniskajā novērtējumā tiek ņemti vērā tikai daži riska faktori, pat tad, ja pierādījumi par intervences efektivitāti ir balstīti uz randomizētiem dubultakliem pētījumiem, tas var novest pie pārmērīgas vai arī nepietiekamas intensitātes ārstēšanas. Šī iemesla dēļ lielākā daļa mūsdienu KVS ārstēšanas vadlīniju norāda uz nepieciešamību novērtēt vairāku nozīmīgāko riska faktoru lomu pirms ārstēšanas uzsākšanas, izmantojot īpaši izstrādātas riska stratifikācijas sistēmas (Cooney, Dudina, D'Agostino et al., 2010; Genest, McPherson, Frohlich et al., 2009; Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016).

Pastāv vairākas KV mirstības un jaunu KV notikumu riska novērtēšanas sistēmas, kuras var pielietot indivīdiem bez iepriekš diagnosticētām KVS. To vidū ir SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) (Conroy, Pyorala, Fitzgerald et al., 2003), Framinghamas sistēma (D'Agostino, Vasan, Pencina et al., 2008), ASSIGN (Woodward, Brindle and Tunstall-Pedoe, 2007), QRISK (Hippisley-Cox, Coupland, Vinogradova et al.,

2007; Hippisley-Cox, Coupland, Vinogradova et al., 2008), PROCAM (Assmann, Cullen and Schulte, 2002), CUORE (Giampaoli, 2007), Arriba (Krones, Keller, Sonnichsen et al., 2008) un Globorisk (Hajifathalian, Ueda, Lu et al., 2015). Lielākajā daļā riska novērtēšanas sistēmu tiek izmantoti līdzīgi mainīgie: vecums, dzimums un tādi tradicionālie riska faktori kā lipīdu rādītāji, smēķēšanas statuss, asinsspiediens. Citu riska faktoru iekļaušana var būt nozīmīga, ja tiem ir spēcīga prognostiska ietekme un augsta prevalence populācijā, kurā riska aprēķināšanas sistēma tiek izmantota (piemēram, psihosociālie faktori) (Cooney, Dudina, D'Agostino et al., 2010). Tradicionāli ar riska novērtēšanas sistēmu aprēķināja tikai koronārās sirds slimības risku, tomēr pēdējos gados vairākās sistēmās tika iekļautas visas aterosklerotiskas ģenēzes KVS, vērtējot totālo jeb kopējo KV risku (D'Agostino, Vasan, Pencina et al., 2008; Goff, Lloyd-Jones, Bennett et al., 2014; Hippisley-Cox, Coupland, Vinogradova et al., 2008; JBS3, 2014).

Lielākā daļa riska sistēmu dod līdzīgus rezultātus, ja tās tiek attiecinātas uz populāciju, kas ir salīdzināma ar populāciju, no kuras pētījumiem sistēma tika izstrādāta. Kopš 2003. gada Eiropas KVS prevencijas vadlīnijās rekomendēts klīniskajā praksē izmantot Sistemātiska koronārā riska izvērtēšanas funkciju (SCORE), kas izstrādāta, balstoties uz 12 lielu, reprezentatīvu Eiropas kohortas pētījumu datubāzi ar novērojumiem, kas mērāmi ar 2,1 miljonu persongadu un kas ir ārēji validēti (Conroy, Pyorala, Fitzgerald et al., 2003; Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016).

SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation* – sistemātiska koronārā riska izvērtēšana) sistēma ļauj aprēķināt letāla aterosklerozes ierosināta KV notikuma risku tuvāko 10 gadu laikā, ņemot vērā šādus rādītājus: vecumu, dzimumu, smēķēšanas statusu, sistoliskā asinsspiediena un kopējā holesterīna mērījumus. Aprēķinā tiek iekļauti visi Starptautiskā slimību klasifikatora (SSK) kodi, kas attiecas uz aterosklerotiskas ģenēzes slimībām, iekļaujot koronāru sirds slimību, insultu un aortas aneirismu.

Salīdzinot ar citām KV mirstības riska novērtēšanas sistēmām, SCORE minētas vairākas priekšrocības (Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016):

- viegli pielietojams instruments;
- var kalpot par kopīgu valodu KV riska novērtējumam dažādu specialitāšu ārstiem;
- objektīvāks riska novērtējums;
- ņem vērā KVS multifaktoriālo patoģenēzi;
- pieļauj lielāku fleksibilitāti pacientu aprūpē (ja nav iespējams sasniegt ideālu faktora līmeni, kopējo risku var mazināt, ietekmējot citus mainīgos);

- ņem vērā absolūtā riska novērtējuma problemātiku jauniem cilvēkiem ar vairākiem riska faktoriem (relatīvā riska tabula palīdz ilustrēt, kā gados jaunām personām ar zemu absolūto risku var būt augsts un ietekmējams relatīvais risks).

Mirstības rādītāja izmantošana riska novērtēšanā deva iespēju pārkalibrēt un pielāgot SCORE aprēķinu atbilstoši katras Eiropas Kardiologu biedrības (EKB) dalībvalsts nacionālajiem statistikas datiem. Vadoties pēc 2012. gada KV mirstības rādītājiem uz 100 000 iedzīvotāju vecuma grupā no 45 līdz 74 gadiem, valstis tika iedalītas trīs grupās: zema riska valstis ($< 225/100\,000$ vīriešu un $< 175/100\,000$ sievietes), augsta riska valstis ($225/100\,000 - 450/100\,000$ vīriešu un $175/100\,000 - 350/100\,000$ sievietes) un ļoti augsta riska valstis ($> 450/100\,000$ vīriešu un $> 350/100\,000$ sievietes). Atbilstoši KV mirstības rādītājiem tika izstrādāti divi SCORE aprēķina modeļi zema riska valstu grupai un augsta, ļoti augsta riska valstu grupām. Pie zema riska valstīm pieder Andora, Austrija, Beļģija, Kipra, Dānija, Somija, Francija, Vācija, Grieķija, Islande, Izraēla, Itālija, Luksemburga, Malta, Monako, Nīderlande, Norvēģija, Portugāle, Sanmarīno, Slovēnija, Spānija, Zviedrija, Šveice un Lielbritānija. Augsta riska valstu grupai pieskaita Bosniju un Hercogovinu, Horvātiju, Čehiju, Igauniju, Ungāriju, Lietuvu, Melnkalni, Maroku, Poliju, Rumāniju, Serbiju, Slovākiju, Tunisiju un Turciju. Ļoti augsta riska valstīs KV mirstības rādītāji ir aptuveni divas reizes lielāki nekā zema riska valstu grupā, turklāt vīriešu/ sievietes attiecība ir mazāka, norādot uz ļoti lielu problēmas aktualitāti sievietes populācijā. Pie šīs grupas pieder Albānija, Alžīrija, Armēnija, Azerbaidžāna, Baltkrievija, Bulgārija, Ēģipte, Gruzija, Kazhstāna, Kirgizstāna, Latvija, Maķedonija, Moldova, Krievija, Sīrija, Tadžikistāna, Turkmenistāna, Ukraina un Uzbekistāna (Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016).

Lai gan SCORE funkcija raksturo kopējo KV mirstību, balstoties uz SCORE rādītāju, iespējams aprēķināt arī aptuvenu kopējo nefatālo KV notikumu risku. Vīriešiem kopējais KV notikumu risks ir aptuveni 3 reizes augstāks nekā KV mirstības rādītājs, tādējādi SCORE kopējais KV mirstības rādītājs 5% atbilst 15% nefatālu KV notikumu riskam tuvāko 10 gadu laikā; sievietēm šis reizinātājs ir 4, bet gados vecākām personām tas ir aptuveni 3 (Van Dis, Geleijnse, Boer et al., 2014).

2. PĒTĪJUMA MATERIĀLS UN METODES

Pētījumā izmantota 2015. gadā veiktā Valsts pētījumu programmas “Biomedicīna sabiedrības veselībai (BIOMEDICINE)” projekta “Nozīmīgāko psihisko slimību un kognitīvās disfunkcijas radīto veselības problēmu izpēte un sloga samazināšana” apakšprojekta Nr. 5.8.1. datubāze.

Kopumā tika atlasītas 24 ģimenes ārstu prakses gan Latvijas pilsētās (16 prakses), gan lauku reģionos (8 prakses) pēc ģimenes ārstu piekrišanas principa. Katrā atlasītajā praksē vienas nedēļas periodā visi pilngadīgie (18 gadus veci vai vecāki) pacienti, kas apmeklēja savu ģimenes ārstu medicīnisku iemeslu dēļ, tika uzaicināti piedalīties pētījumā. Pacientiem bija jāsaprot un jāprot runāt latviešu vai krievu valodā, bija jābūt hemodinamiski un somatiski stabiliem, citi pacientu atlases ierobežojumi netika veikti. Kā apliecinājumu savai piekrišanai pacientam tika lūgts parakstīt informētās piekrišanas formu. Visas procedūras pētījuma laikā tika izpildītas atbilstoši pētniecības ētikas standartiem, iepriekš saņemot Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas rakstisku atļauju (Nr. 8/ 18.06.2015).

Visiem pētījuma dalībniekiem tika lūgts aizpildīt PHQ-9 un GAD-7 pašnovērtējuma instrumentus latviešu vai krievu valodā. Pēc anketu aizpildīšanas ārsts psihiatrs veica standartizētu interviju, lai noskaidrotu pamata sociāldemogrāfiskos datus (dzimumu, vecumu, izglītību, tautību, ģimenes stāvokli, nodarbinātības stāvokli) un informāciju par iedzimtības un dzīvesveida kardiovaskulāriem riska faktoriem. KV riska faktoru novērtējums tika balstīts uz Eiropas Kardiologu biedrības 2012. gada KVS prevencijas vadlīnijās ieteiktajiem kritērijiem (Perk, De Backer, Gohlke et al., 2012) un *Finbalt Health Monitor System* aptaujā izmantotajiem jautājumiem (Kasmel, Helasoja, Lipand et al., 2004). KV riska faktori tika definēti, izmantojot vairākus jautājumus.

1. *“Vai kādam no Jūsu pirmās pakāpes radiniekiem – vecākiem, brāļiem, māsām vai bērniem (vīriešiem līdz 55 gadiem un sievietēm līdz 65 gadiem) – tika konstatētas sirds asinsvadu slimības (stenokardija, infarkts, insults)?”*
2. Fizisko aktivitāšu līmenis tika mērīts, izmantojot jautājumu: *“Cik bieži Jūs brīvā laikā veicat vismaz 30 minūšu ilgus fiziskos vingrinājumus līdz vieglam elpas trūkumam vai svīšanai?”* Atbildes tika klasificētas piecās kategorijās: *es nespēju vingrot slimības vai invaliditātes dēļ; 1 reizi nedēļā vai retāk; 2–3 reizes nedēļā; 4–6 reizes nedēļā; katru dienu.*
3. Mainīgais, kas ļāva noteikt smēķēšanas prevalenci, tika balstīts uz vairākiem jautājumiem, kas palīdzēja novērtēt dažādus smēķēšanas aspektus (smēķēšanas statusu, smēķēšanas vēsturi, cigarešu skaitu, pēdējo smēķēšanas reizi). Atbilžu varianti

tika pārkodēti divās kategorijās: *smēķējis dzīves laikā; nekad nav smēķējis dzīves laikā*.

4. Pārmērīga alkohola lietošana tika novērtēta, izmantojot sekojošu jautājumu: “*Cik bieži pēdējo 12 mēnešu laikā vienā iedzeršanas reizē Jūs izdzērāt vairāk nekā 1,5 litrus alus, nepilnu pudeli vīna (600 ml), 180 ml degvīna jeb 5 vai vairāk alkohola devas?*” Respondentu sniegtās atbildes tika klasificētas septiņās kategorijās: *katru vai gandrīz katru dienu; 3–4 reizes nedēļā; 1–2 reizes nedēļā; 1–3 reizes mēnesī; retāk nekā reizi mēnesī; nevienu reizi pēdējo 12 mēnešu laikā, bet esmu dzēris agrāk; šādu daudzumu alkohola neesmu dzēris dzīves laikā*. Izveidotās septiņas atbilžu kategorijas tika pārkodētas divās kategorijās: *esmu lietojis 5 vai vairāk alkohola devas vienā reizē; neesmu lietojis 5 vai vairāk alkohola devas vienā reizē*. Par vienu alkohola devu tika uzskatīti desmit mililitri tīra (100%) alkohola (etanola).
5. Svaigu dārzeņu un / vai augļu patēriņš tika novērtēts ar šādu jautājumu: “*Vai lietojat uzturā vismaz 200 gramus svaigu dārzeņu un / vai augļu katru dienu?*” Atbildes tika dalītas divās kategorijās: *jā; nē*.
6. Zivju lietošana uzturā tika uzskatīta par aizsargājošu faktoru, ja respondenti atbildēja apstiprinoši uz šādu jautājumu: “*Vai lietojat uzturā zivis vismaz 2 reizes nedēļā?*”

Apskates dienā pētījuma dalībniekiem tika veikti auguma garuma, vidukļa apkārtmēra, arteriālā asinsspiediena un kopējā holesterīna mērījumi. Divu nedēļu laikā pēc skrīninga anketas aizpildīšanas speciāli apmācīts psihiatrs telefoniski veica diagnostisku interviju ar MINI 6.0.0 versiju. Intervijas laikā tika izmantoti visi MINI 6.0.0 versijas diagnostiskie moduļi.

Kardiovaskulārās mirstības risks tika novērtēts, izmantojot SCORE, kas tika aprēķināts katram pētījuma dalībniekam individuāli. SCORE aprēķinam tika izmantota Eiropas Kardiologu biedrības speciāli izstrādāta SCORE elektroniskā kalkulatora versija augsta kardiovaskulārās mirstības riska valstīm (The European Society of Cardiology, 2012). Informācija par ārsta nozīmētajiem kardiovaskulārajiem un psihotropajiem medikamentiem pēdējo 3 mēnešu laikā tika iegūta no medicīniskās dokumentācijas.

2.1. Depresijas un trauksmes saistības ar kardiovaskulārām slimībām noteikšana

Saskaņā ar Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijām KVS tika definēta kā aterosklerotiskas ģenēzes asinsvadu slimības sirdī (koronāra sirds slimība, stenokardija, miokarda infarkts), smadzenēs (hroniska cerebrovaskulāra išēmija, tranzitora išēmiska lēkme, insults) un perifērajās artērijās (perifēro artēriju slimība, *claudicatio intermittens*) vai šo

slimību kombinācija (Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016). Kardiovaskulārā slimība tika apstiprināta, izmantojot medicīnisko dokumentāciju.

Statistiskās metodes

Tika lietotas aprakstošās statistikas metodes un loģistiskās regresijas modeļi. Lai identificētu faktorus, kas statistiski nozīmīgā veidā bija saistīti ar KVS esamību, tika veikta vienfaktora un daudzfaktoru analīze. Lai izvairītos no multikolinearitātes, tika izveidoti atsevišķi loģistiskās regresijas modeļi diviem depresijas indikatoriem kā neatkarīgiem KVS riska faktoriem. Pirmajā modelī tika izmantota depresijas epizode dzīves laikā (identificēta ar MINI diagnostisko interviju), otrajā modelī tika izmantots klīniski nozīmīgu depresijas simptomu rādītājs (identificēts ar PHQ-9 instrumentu). Abos loģistiskās regresijas modeļos kā trauksmes indikators tika izmantota ģeneralizētas trauksmes diagnoze (identificēta ar MINI diagnostisko interviju). Rezultāti tika atspoguļoti, izmantojot izredžu attiecības ar 95% ticamības intervāliem. Datu apstrādei tika lietota *SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)* programmas 20. versija. P vērtība $< 0,05$ tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

2.2. Depresijas un trauksmes saistības ar kardiovaskulārās mirstības risku noteikšana, izmantojot SCORE

Kardiovaskulārās mirstības risks tika novērtēts, izmantojot SCORE, kas tika aprēķināts katram pētījuma dalībniekam individuāli. KV riska aprēķinā tika ņemti vērā šādi faktori: dzimums, vecums, smēķēšanas paradumi, sistoliskais asinsspiediens un kopējā holesterīna līmenis. SCORE aprēķinam tika izmantota Eiropas Kardiologu biedrības speciāli izstrādāta SCORE elektroniskā kalkulatora versija augsta kardiovaskulārās mirstības riska valstīm (The European Society of Cardiology, 2012). Saskaņā ar 2016. gada Eiropas KVS prevencijas vadlīnijām par ļoti augstas KV mirstības sliekšni tika izvēlēts SCORE rādītājs $\geq 10\%$ (Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016; The European Society of Cardiology, 2012). Informācija par ārsta nozīmētajiem kardiovaskulārajiem un psihotropajiem medikamentiem pēdējo trīs mēnešu laikā tika iegūta no medicīniskās dokumentācijas.

Statistiskās metodes

Datu apstrādei tika lietota *SPSS* programmas 20. versija. P vērtība $< 0,05$ tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu. Lai analizētu atšķirības salīdzināmajās SCORE izlasēs, tika lietots Hī kvadrāta tests (χ^2 tests) un Fišera precīzais (*Fisher's exact*) tests.

Lai analizētu depresijas un trauksmes saistību ar SCORE rādītāju, tika veikta vienfaktora un pakāpensika daudzfaktoru analīze (binārā loģistiskā regresija), izmantojot konceptuālo hierarhiskā ietvara modeli (Victora, Huttly, Fuchs et al., 1997). Saskaņā ar šo

modeļi iespējamie jāucējfaktori tika iedalīti trīs grupās: proksimālie faktori (nelabvēlīga iedzimtība, cukura diabēts, antihipertensīvo un holesterīna līmeni pazeminošo medikamentu, kā arī antidepresantu lietošana), vidēja līmeņa faktori (KMI / vidukļa apkārtmērs, depresija un/vai trauksme, mazkustīgs dzīvesveids, svaigu dārzeņu un augļu lietošana uzturā, zivju lietošana uzturā, alkohola lietošana) un distālie faktori (izglītības līmenis, nodarbinātības stāvoklis, ģimenes stāvoklis, dzīvesvieta). Mainīgie, kas tika izmantoti SCORE rādītāja aprēķinā (dzimums, vecums, sistoliskais asinsspiediens, smēķēšanas statuss, kopējais holesterīns), netika iekļauti loģistiskās regresijas neatkarīgo pazīmju sarakstā.

Tā kā esoša depresijas epizode saskaņā ar MINI interviju un trauksmes simptomi saskaņā ar GAD-7 skalu nebija statistiski ticami vienfaktora analīzēs, šie mainīgie netika iekļauti galvenajā regresijas modelī. Lai uzlabotu analīzes statistisko ticamību, visas trauksmes traucējumu diagnozes saskaņā ar MINI interviju tika apvienotas vienā kopīgā esošas trauksmes diagnozes mainīgajā, iekļaujot tajā ģeneralizētu trauksmi, panikas lēkmes, posttraumatisko stresa sindromu un agorafobiju. Šis lēmums ir balstīts uz līdzšinējo pētījumu rezultātiem, kas norāda uz šiem traucējumiem kopīgiem patofizioloģiskiem mehānismiem un negatīvo ietekmi uz KVS attīstības risku un KVS prognozi (Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016; Pogossova, Saner, Pedersen et al., 2015).

3. REZULTĀTI

No 1756 uzrunātajiem indivīdiem 152 atteica dalību pētījumā. No 24 primārās aprūpes iestādēm visā Latvijas teritorijā respondentu atsaucība bija vidēji 91,3% (no 86,3% līdz 93,7%). Nerespondentu grupā netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības sociāldemogrāfiskos rādītājos. Kopumā 1604 indivīdiem tika piedāvāts aizpildīt depresijas (PHQ-9) un trauksmes (GAD-7) skrīninga anketas, no kuriem abas anketas aizpildīja 1585 dalībnieki.

3.1. Depresijas un trauksmes saistība ar kardiovaskulārām slimībām

3.1.1. Pētījuma populācijas raksturojums

Informācija par KVS esamību bija pieejama 1565 pacientiem, 489 (31,2%) vīriešiem un 1076 (68,8%) sievietēm, kas tika iekļautas galvenajā analīzes modelī. KVS (KSS, stenokardija, miokarda infarkts, hroniska cerebrāla išēmija, tranzitora išēmijas lēkme, insults, perifēro artēriju slimība) tika konstatēta 17,1% pacientu ($n = 268$) no pētījuma populācijas. KVS prevalence bija nedaudz augstāka vīriešiem nekā sievietēm, attiecīgi 18,4 un 16,5%, tomēr šī atšķirība nav vērtējama kā statistiski nozīmīga ($p = 0,37$).

Aptuveni viena trešdaļa (31,2%) pētījuma dalībnieku bija vīrieši, un viena ceturtdaļa (28,8%) bija ar augstāko izglītību. Nedaudz vairāk kā puse (55,8%) respondentu bija 55 gadus veci vai vecāki, un puse (51,9%) aptaujāto bija nestrādājoši. Viena piektdaļa (19,9%) indivīdu dzīvoja Rīgā. Galvenie sociāldemogrāfiskie rādītāji pacientiem, kuriem tika veikts PHQ-9 un GAD-7 skrīnings, diagnostiskā intervija ar MINI un bija pieejama informācija par saslimstību ar KVS, ir atainoti 3.1. tabulā.

Respondentu raksturojums; kardiovaskulāro slimību izplatība neatkarīgo pazīmju apakšgrupās
3.1. tabula

Neatkarīgās pazīmes	KVS pozitīvi		KVS negatīvi		Kopā	
	n	%	n	%	n	%
Dzimums						
Vīrieši	90	18,4	399	81,6	489	31,2
Sievietes	178	16,5	898	83,5	1076	68,8
Vecums						
≤ 54 gadi	15	2,2	677	97,8	692	44,2
≥ 55 gadi	253	29,0	620	71,0	873	55,8

Neatkarīgās pazīmes	KVS pozitīvi		KVS negatīvi		Kopā	
	n	%	n	%	n	%
Izglītība						
Pamatskolas vai nepabeigta pamatskolas izglītība	58	27,2	155	72,8	213	13,7
Vispārējā vai profesionālā vidējā vai nepabeigta vidējā izglītība	147	16,5	746	83,5	893	57,5
Augstākā vai nepabeigta augstākā izglītība	61	13,6	387	86,4	448	28,8
Nodarbinātības stāvoklis						
Ekonomiski neaktīvi	208	31,5	452	68,5	660	42,4
Bezdarbnieki	5	5,7	83	94,3	88	5,7
Strādājoši	54	6,7	754	93,3	808	51,9
Dzīvesvieta						
Rīga	111	35,7	200	64,3	311	19,9
Cita pilsēta	121	16,2	627	83,8	748	47,8
Lauki	36	7,1	470	92,9	506	32,3
Agrīna KVS ģimenes anamnēzē (< 55 gadi vīriešiem un < 65 gadi sievietēm)						
Nav zināms	16	24,2	50	75,8	66	4,2
Jā	96	16,2	497	83,8	593	38,1
Nē	155	17,3	743	82,7	898	57,7
Smēķēšanas statuss						
Smēķējis	79	14,5	465	85,5	544	35,0
Nekad nav smēķējis	188	18,6	824	81,4	1012	65,0
Alkohola lietošana, pārmērīgas alkohola lietošanas epizodes pēdējo 12 mēnešu laikā (5 vai vairāk alkohola devas vienā reizē)						
Jā	23	9,0	232	91,0	225	16,4
Nē	244	18,7	1058	81,3	1302	83,6
Svaigu augļu un dārzeņu lietošana uzturā ≥ 200 g dienā (2–3 ēdienreizes)						
Jā	187	16,2	968	83,8	1155	74,2
Nē	80	19,9	322	80,1	402	25,8
Zivju lietošana uzturā ≥ 2 reizes nedēļā, vienā no tām treknās zivis						
Jā	108	17,6	505	82,4	613	39,4
Nē	159	16,8	785	83,2	944	60,6
Mazkustīgs dzīvesveids (30 minūtes mērenas fiziskas slodzes)						
Nespēja veikt fiziskas aktivitātes	50	29,1	122	70,9	172	11,1
1 reizi nedēļā vai retāk	94	13,9	580	86,1	674	43,5
2–3 reizes nedēļā	34	16,4	173	83,6	207	13,4
4–6 reizes nedēļā	20	11,2	158	88,8	178	11,5
Katru dienu	68	21,3	251	78,7	319	20,5
Ķermeņa masas indekss, kg/m^2						
$\leq 24,99$ (normāls vai pazemināts)	62	13,0	415	87,0	477	30,8
$\geq 25,00$ (liekais svars un aptaukošanās)	203	19,0	868	81,0	1071	69,2
Cukura diabēts						
Jā	42	29,6	100	70,4	142	9,1
Nē	226	15,9	1197	84,1	1423	90,9

Neatkarīgās pazīmes	KVS pozitīvi		KVS negatīvi		Kopā	
	n	%	n	%	n	%
Kopējais holesterīns, mmol/l						
< 5 (norma)	133	22,0	471	78,0	604	39,2
5+ (paaugstināts)	131	14,0	807	86,0	938	60,8
Sistoliskā hipertensija, mm Hg						
< 140 (norma vai pazemināts asinsspiediens)	134	15,1	755	84,9	889	57,4
140+ (hipertensija)	131	19,9	528	80,1	659	42,6
Diastoliskā hipertensija, mm Hg						
<90 (norma vai pazemināts asinsspiediens)	196	18,4	870	81,6	1066	68,9
90+ (hipertensija)	69	14,3	413	85,7	482	31,1
Trauksme (MINI, trauksmes traucējumu diagnoze)						
Jā	37	15,9	196	84,1	233	16,1
Nē	209	17,2	1007	82,8	1216	83,9
Trauksme (GAD-7)						
Jā	30	19,2	126	80,8	156	10,1
Nē	234	16,8	1156	83,2	1390	89,9
Agorafobija (MINI)						
Jā	19	16,2	98	83,8	117	8,1
Nē	227	17,0	1105	83,0	1332	91,9
Ģeneralizēta trauksme (MINI)						
Jā	16	18,0	73	82,0	89	6,1
Nē	230	16,9	1130	83,1	1360	93,9
Panikas lēkmes (MINI)						
Jā	1	9,1	10	90,9	11	0,8
Nē	245	17,0	1193	83,0	1438	99,2
Depresija (PHQ-9)						
Jā	58	25,4	170	74,6	228	14,7
Nē	206	15,6	1112	84,4	1318	85,3
Depresijas epizode, pašreiz (MINI)						
Jā	34	22,8	115	77,2	149	10,3
Nē	212	16,3	1088	83,7	1300	89,7
Depresijas epizode dzīves laikā (MINI)						
Jā	80	19,7	327	80,3	407	28,1
Nē	166	15,9	876	84,1	1042	71,9
Antihipertensīvo medikamentu lietošana						
Jā	226	29,4	542	70,6	768	49,1
Nē	42	5,3	755	94,7	797	50,9
Holesterīna līmeni pazeminošo medikamentu lietošana						
Jā	117	49,2	121	50,8	238	15,2
Nē	151	11,4	1176	88,6	1327	84,8
Antidepresantu lietošana						
Jā	10	21,3	37	78,7	47	3,0
Nē	258	17,0	1260	83,0	1518	97,0

Agrīna KVS ģimenes anamnēzē tika atklāta 38,1% gadījumu. Pētījuma brīdī trešdaļa respondentu (35,0%) bija aktīvi tabakas smēķētāji un 16,4% respondentu lietoja 5 vai vairāk alkohola devas vienā lietošanas reizē pēdējā gada laikā. Viena ceturtdaļa (25,8%) pētījuma

dalībnieku savā ikdienas uzturā neiekļāva svaigus augļus un/vai dārzeņus, un 60,6% dalībnieku atklāja, ka savā uzturā regulāri (vismaz 2 reizes nedēļā) nelieto zivis. Par mērenu fizisku aktivitāti ikdienā ziņoja piektā daļa (20,5%) respondentu. Liekais svars saskaņā ar KMI rādītāju tika konstatēts divām trešdaļām (69,2%) indivīdu, un vairāk nekā pusei (60,8%) pētījuma dalībnieku tika fiksēts paaugstināts kopējais holesterīns. Sistoliskā un diastoliskā hipertensija tika novērota attiecīgi 42,6% un 31,1% pacientu. Pētījuma brīdī 49,1% pacientu lietoja antihipertensīvos medikamentus un 15,2% lietoja holesterīnu pazeminošos līdzekļus (3.1. tabula).

Saskaņā ar MINI trauksmes traucējumu diagnoze tika identificēta 16,1% pētījuma dalībnieku (8,1% agorafobija, 6,1% ģeneralizēta trauksme un 0,8% panikas lēkmes). Trauksmes simptomu skrīnings (izmantojot GAD-7 instrumentu ≥ 10) bija pozitīvs desmitai daļai (10,1%) indivīdu. Depresijas simptomi (PHQ-9 ≥ 10) tika konstatēti 14,7% (n = 228) gadījumā. Saskaņā ar diagnostisko MINI interviju 10,3% (n = 49) indivīdu depresijas epizode tika novērota pētījuma brīdī un 28,1% (n = 407) depresijas epizode tika piedzīvota dzīves laikā. Antidepressanti bija nozīmēti 3% indivīdu depresijas vai trauksmes ārstēšanai.

3.1.2. Ar kardiovaskulārām slimībām saistītie faktori

Vienfaktora analīzē mainīgie, kas uzrādīja statistiski ticamu saistību ar esošu KVS, palielinot KVS izredzes, bija lielāks vecums, zemāks izglītības līmenis, ekonomiski neaktīvs stāvoklis, dzīvesvieta pilsētās, smēķēšana, pārmērīga alkohola lietošana, liekais svars, cukura diabēts, sistoliskā hipertensija, depresija un antihipertensīvo un holesterīnu pazeminošo medikamentu lietošana (3.2. tabula).

Neatkarīgo mainīgo saistība ar KVS vienfaktora analīzē

3.2. tabula

Neatkarīgās pazīmes	OR	95% CI	p
Dzimums Vīrietis vs. sieviete	1,14	0,86–1,51	0,37
Vecums ≥ 55 gadi vs. ≤ 54 gadi	18,42	10,82–31,36	< 0,001
Izglītība Pamatskolas / nepabeigta pamatskolas vs. augstākā / nepabeigta augstākā	2,37	1,58–3,56	< 0,001
Vispārējā / profesionālā vidējā un nepabeigta vidējā vs. augstākā / nepabeigta augstākā	1,25	0,91–1,73	0,18
Nodarbinātības stāvoklis Ekonomiski neaktīvs vs. strādājošs	6,43	4,66–8,86	< 0,001
Bezdarbnieks vs. strādājošs	0,84	0,33–2,16	0,71

Neatkarīgās pazīmes	OR	95% CI	p
Dzīvesvieta			
Rīga vs. lauki	7,25	4,81–10,93	< 0,001
Cita pilsēta vs. lauki	2,52	1,70–3,72	< 0,001
Agrīna KVS ģimenes anamnēzē (< 55 gadi vīriešiem un < 65 gadi sievietēm)			
Nav zināms vs. nē	1,53	0,85–2,76	0,16
Jā vs. nē	0,93	0,70–1,22	0,59
Smēķēšanas statuss			
Smēķējis vs. nesmēķējis	0,75	0,56–0,99	0,04
Alkohola lietošana, pārmērīgas alkohola lietošanas epizodes pēdējo 12 mēnešu laikā (5 vai vairāk alkohola devas vienā reizē)			
Jā vs. nē	0,43	0,27–0,68	< 0,001
Svaigu augļu un dārzeņu lietošana uzturā ≥ 200 g dienā (2–3 ēdienreizes)			
Jā vs. nē	1,29	0,96–1,72	0,09
Zivju lietošana uzturā ≥ 2 reizes nedēļā, vienā no tām treknās zivis			
Jā vs. nē	0,95	0,72–1,24	0,69
Mazkustīgs dzīvesveids (30 minūtes mērenas fiziskas slodzes)			
Nespēja veikt vs. katru dienu	1,51	0,99–2,31	0,06
1 reizi nedēļā un retāk vs. katru dienu	0,60	0,42–0,85	0,004
2–3 reizes nedēļā vs. katru dienu	0,73	0,46–1,14	0,17
4–6 reizes nedēļā vs. katru dienu	0,47	0,27–0,80	0,005
Ķermeņa masas indekss, kg/m²			
≥ 25,00 (liekais svars un aptaukošanās) vs. < 24,99 (normāls vai pazemināts)	1,57	1,15–2,13	0,004
Cukura diabēts			
Jā vs. nē	2,23	1,51–3,28	< 0,001
Kopējais holesterīns, mmol/l			
5 + (palielināts) vs. < 5 (normas robežās)	0,58	0,44–0,75	< 0,001
Sistoliskā hipertensija, mm Hg			
140 + (hipertensija) vs. < 140 (normāls vai pazemināts asinsspiediens)	1,40	1,07–1,82	0,01
Diastoliskā hipertensija, mm Hg			
90 + (hipertensija) vs. < 90 (normāls vai pazemināts asinsspiediens)	0,74	0,55–1,00	0,05
Ģeneralizēta trauksme (MINI)			
Jā vs. nē	1,08	0,62–1,88	0,80
Trauksmes simptomi (GAD-7)			
Jā vs. nē	1,18	0,77–1,79	0,45
Depresijas epizode dzīves laikā (MINI)			
Jā vs. nē	1,29	0,96–1,74	0,09
Depresijas simptomi (PHQ-9)			
Jā vs. nē	1,84	1,32–2,57	< 0,001
Antihipertensīvo medikamentu lietošana			
Jā vs. nē	7,50	5,30–10,61	< 0,001
Holesterīnu pazeminošo līdzekļu lietošana			
Jā vs. nē	7,53	5,55–10,22	< 0,001
Antidepresantu lietošana			
Jā vs. nē	1,32	0,65–2,69	0,44

Pēc samērošanas tikai 6 no 11 faktoriem statistiski ticamā veidā palielināja KVS izredzes. Lielākam vecumam bija statistiski visspēcīgākā saistība ar KVS, palielinot izredžu attiecību aptuveni 5 reizes ($p < 0,001$). Ekonomiski neaktīvs statuss (iekļaujot pensionārus, mājsaimnieces un invalīdus) dubultoja KVS izredzes ($p < 0,001$). Dzīvesvietas atrašanās Rīgā saistījās ar aptuveni 9 reizes lielākām KVS izredzēm ($p < 0,001$), savukārt dzīvesvietas izvēle citā Latvijas pilsētā palielināja izredzes 3 reizes ($p < 0,001$), salīdzinot ar dzīvesvietas atrašanos lauku reģionā (3.3. tabula).

Neatkarīgo mainīgo saistība ar KVS daudzfaktoru analīzē, loģistiskās regresijas modeļi

3.3. tabula

Neatkarīgais mainīgais	1. modelis			2. modelis		
	aOR1 ^a	95% CI	p	aOR2 ^b	95% CI	p
Dzimums Vīrietis vs. sieviete	1,37	0,87–2,15	0,17	1,35	0,87–2,11	0,18
Vecums ≥ 55 gadi vs. ≤ 54 gadi	5,29	2,80–9,99	< 0,001	5,46	2,87–10,38	< 0,001
Izglītība Pamatskolas / nepabeigta pamatskolas vs. augstākā / nepabeigta augstākā	1,65	0,94–2,91	0,08	1,55	0,87–2,74	0,13
Vispārējā / profesionālā vidējā un nepabeigta vidējā vs. augstākā / nepabeigta augstākā	1,11	0,73–1,70	0,63	1,03	0,67–1,58	0,89
Nodarbinātības stāvoklis Ekonomiski neaktīvs vs. strādājošs	2,39	1,55–3,69	< 0,001	2,28	1,47–3,52	< 0,001
Bezdarbnieks vs. strādājošs	1,18	0,38–3,62	0,78	1,25	0,40–3,88	0,70
Dzīvesvieta Rīga vs. lauki	9,22	5,31–16,04	< 0,001	8,98	5,16–15,63	< 0,001
Cita pilsēta vs. lauki	3,26	1,98–5,36	< 0,001	3,08	1,87–5,07	< 0,001
Agrīna KVS ģimenes anamnēzē (< 55 gadi vīriešiem un < 65 gadi sievietēm) Nav zināms vs. nē	1,09	0,47–2,53	0,85	0,97	0,42–2,26	0,95
Jā vs. nē	1,16	0,79–1,69	0,45	1,12	0,77–1,63	0,57
Smēķēšanas statuss Smēķējis vs. nesmēķējis	1,15	0,73–1,82	0,53	1,17	0,75–1,85	0,49
Alkohola lietošana, pārmērīgas alkohola lietošanas epizodes pēdējo 12 mēnešu laikā (5 vai vairāk alkohola devas vienā reizē) Jā vs. nē	0,72	0,38–1,37	0,32	0,71	0,37–1,35	0,29

Neatkarīgais mainīgais	1. modelis			2. modelis		
	aOR1 ^a	95% CI	p	aOR1 ^a	95% CI	p
Svaigu augļu un dārzeņu lietošana uzturā ≥ 200 g dienā (2–3 ēdienreizes) Jā vs. nē	0,90	0,60–1,35	0,61	0,87	0,58–1,31	0,51
Zivju lietošana uzturā ≥ 2 reizes nedēļā, vienā no tām treknās zivis Jā vs. nē	1,01	0,71–1,45	0,94	1,00	0,70–1,44	1,00
Mazkustīgs dzīvesveids (30 minūtes mērenas fiziskas slodzes) Nespēja veikt vs. katru dienu 1 reizi nedēļā un retāk vs. katru dienu 2–3 reizes nedēļā vs. katru dienu 4–6 reizes nedēļā vs. katru dienu	0,69 0,62 0,87 0,63	0,38–1,23 0,39–0,99 0,48–1,59 0,30–1,30	0,21 0,04 0,65 0,21	0,67 0,60 0,88 0,62	0,37–1,21 0,38–0,96 0,48–1,62 0,30–1,29	0,19 0,03 0,69 0,20
Ķermeņa masas indekss, kg/m² $\geq 25,00$ (liekais svars un aptaukošanās) vs. $\leq 24,99$ (normāls vai pazemināts svars)	0,86	0,56–1,32	0,49	0,86	0,56–1,33	0,51
Cukura diabēts Jā vs. nē	0,96	0,57–1,63	0,89	0,94	0,56–1,60	0,83
Kopējais holesterīns, mmol/l 5 + (palielināts) vs. < 5 (normas robežās)	0,76	0,52–1,10	0,14	0,77	0,53–1,12	0,17
Sistoliskā hipertensija, mm Hg 140 + (hipertensija) vs. < 140 (normāls vai pazemināts asinsspiediens)	1,03	0,69–1,54	0,87	0,98	0,65–1,46	0,91
Diastoliskā hipertensija, mm Hg 90 + (hipertensija) vs. < 90 (normāls vai pazemināts asinsspiediens)	0,96	0,61–1,45	0,77	0,94	0,60–1,46	0,77
Ģeneralizēta trauksme (MINI) Jā vs. nē	0,75	0,36–1,56	0,44	0,64	0,30–1,38	0,25
Trauksmes simptomi (GAD-7) Jā vs. nē	1,19 ^c	0,67–2,12	0,55	0,89 ^c	0,49–1,63	0,71
Depresijas epizode dzīves laikā (MINI) Jā vs. nē	1,52	1,02–2,25	0,04	-	-	-
Depresijas simptomi (PHQ-9) Jā vs. nē	-	-	-	2,08	1,30–3,32	0,002

Neatkarīgais mainīgais	1. modelis			2. modelis		
	aOR ^{1a}	95% CI	p	aOR ^{1a}	95% CI	p
Antihipertensīvo medikamentu lietošana Jā vs. nē	3,45	2,16–5,49	< 0,001	3,37	2,11–5,36	< 0,001
Holesterīnu pazeminošo līdzekļu lietošana Jā vs. nē	2,99	1,99–4,50	< 0,001	3,01	2,00–4,54	< 0,001
Antidepresantu lietošana Jā vs. nē	1,51	0,60–3,80	0,38	1,63	0,66–4,07	0,9

aOR^{1a}: samērotā izredžu attiecība, loģistiskās regresijas 1. modelis (kā depresijas mainīgais izvēlēta depresijas epizode dzīves laikā saskaņā ar MINI)

aOR^b: samērotā izredžu attiecība, loģistiskās regresijas 2. modelis (kā depresijas mainīgais izvēlēti depresijas simptomi saskaņā ar PHQ-9 instrumentu)

^c Samērots ar visiem mainīgajiem, izņemot ģeneralizētu trauksmi (MINI), lai izvairītos no multikolinearitātes

Indivīdiem, kas veica mērenu fizisku aktivitāti 30 minūšu garumā vienu reizi nedēļā vai retāk, KVS izredzes bija mazākas, salīdzinot ar indivīdiem, kas veica fizisko aktivitāti katru dienu ($p = 0,03$). Pacientiem, kas lietoja antihipertensīvos un holesterīna līmeni pazeminošos līdzekļus, bija 3 reizes lielākas KVS izredzes ($p < 0,001$).

Šajā pētījumā depresija uzrādīja statistiski nozīmīgu un ciešāku sakarību ar KVS, salīdzinot ar dzīvesveida faktoriem (piemēram, fiziskās aktivitātes līmeni un ēšanas paradumiem) vai komorbīdiem stāvokļiem (kā cukura diabēts, hipertensija, smēķēšana) attiecībā uz KVS izredzēm. Loģistiskās regresijas modelī depresijas simptomiem (atklāti ar PHQ-9 instrumentu) izredžu attiecība bija 1,52 ($p = 0,04$), savukārt depresijas epizodei dzīves laikā (saskaņā ar MINI) OR bija 2,08 ($p = 0,002$) (3.3. tabula). Depresijas epizode pētījuma brīdī, kas tika atklāta, izmantojot MINI, nedeva statistiski ticamus rezultātus ne vienfaktora analizē, ne daudzfaktoru modeļos. Arī neviens no trauksmes rādītājiem (MINI vai GAD-7) neuzrādīja statistiski ticamu saistību ar KVS izredzēm ne vienfaktora, ne daudzfaktoru analizē. Dzimumu stratificētā analizē atklāja, ka depresijas simptomi pētījuma brīdī (saskaņā ar PHQ-9) bija saistīti ar 2,04 reizes ($p = 0,004$) lielākām KVS izredzēm sievietēm, bet ne vīriešiem.

3.2. Depresijas un trauksmes saistība ar kardiovaskulārās mirstības risku (SCORE) primārās aprūpes pacientu kopā

3.2.1. Pētījuma populācijas raksturojums

No pētījuma dalībniekiem, kas aizpildīja abas skrīninga anketas, SCORE rādītāju bija iespējams aprēķināt 1569 indivīdiem, no kuriem 1083 (69,0%) bija sievietes un 486 (31,0%) vīrieši. Ļoti augsts KV mirstības risks, ko raksturo SCORE $\geq 10\%$, tika konstatēts 23,4%

(n = 367) pētījuma dalībnieku. Klīniski nozīmīgi depresijas simptomi (PHQ-9 $\geq$ 10) tika atklāti 15,0% (n = 233) indivīdu. Saskaņā ar diagnostisko MINI interviju 10,2% (n = 148) dalībnieku depresijas epizode bija apskates brīdī un 28,1% (n = 410) depresijas epizode tika konstatēta dzīves laikā. Klīniski nozīmīgi trauksmes simptomi (GAD-7 $\geq$ 10) bija 10,1% (n = 156) indivīdu. Kāda no trauksmes traucējumu diagnozēm (iekļaujot ģeneralizētu trauksmi, panikas lēkmes, agorafobiju, sociālās fobijas, obsesīvi kompulsīvos traucējumus un PTSS) MINI intervijas laikā tika atklāta 15,9% (n = 232) pētījuma dalībnieku. Izplatītākās trauksmes diagnozes bija agorafobija un ģeneralizēta trauksme, attiecīgi 8,0% (n = 116) un 6,2% (n = 91). Pilns pētījuma populācijas raksturojums atspoguļots 3.4. tabulā.

Respondentu raksturojums; ļoti augsta KV mirstības riska (SCORE $\geq$ 10%) prevalence neatkarīgo pazīmju apakšgrupās

3.4. tabula

Neatkarīgās pazīmes	SCORE $\geq$ 10%		SCORE $\leq$ 9%		Kopā	
	n	%	n	%	n	%
Proksimālie faktori						
Agrīna KVS ģimenes anamnēzē (< 55 gadi vīriešiem un < 65 gadi sievietēm)						
Nav zināms	24	37,5	40	62,5	64	4,1
Jā	124	21,0	467	79,0	591	37,9
Nē	218	24,1	688	75,9	906	58,0
Cukura diabēts						
Jā	75	53,6	65	46,4	140	9,1
Nē	292	20,9	1102	79,1	1394	90,9
Antihipertensīvo medikamentu lietošana						
Jā	290	38,4	466	61,6	756	48,2
Nē	77	9,5	736	90,5	813	51,8
Holesterīna līmeni pazeminošo līdzekļu lietošana						
Jā	124	52,8	111	47,2	235	15,0
Nē	243	18,2	1091	81,8	1334	85,0
Antidepresantu lietošana						
Jā	12	25,5	35	74,5	47	3,0
Nē	355	23,3	1167	76,7	1522	97,0
Vidēja līmeņa faktori						
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²						
< 18,50 (pazemināts)	2	7,4	25	92,6	27	1,7
18,50–24,99 (normāls)	143	26,8	391	73,2	534	34,1
25,00–29,99 (palielināts)	132	24,0	419	76,0	551	35,2
30,00 + (aptaukošanās)	88	19,4	366	80,6	454	29,0
Vidukļa apkārtmērs, cm						
Palielināts (88 + sievietēm; 102 + vīriešiem)	209	27,3	557	72,7	766	49,1
Normāls ($\leq$ 88 sievietēm; $\leq$ 102 vīriešiem)	156	19,6	639	80,4	795	50,9
Mazkustīgs dzīvesveids (30 minūtes mērenas fiziskas slodzes)						
Nespēja veikt fiziskas aktivitātes	62	36,7	107	63,3	169	10,9
1 reizi nedēļā vai retāk	141	20,7	540	79,3	681	43,8
2–3 reizes nedēļā	44	21,2	164	78,8	208	13,4
4–6 reizes nedēļā	35	20,1	139	79,9	174	11,2
Katru dienu	82	25,5	240	74,5	322	20,7

Neatkarīgās pazīmes	SCORE ≥ 10%		SCORE ≤ 9%		Kopā	
	n	%	n	%	n	%
Depresija (PHQ-9)						
Jā	73	31,3	160	68,7	233	15,0
Nē	289	21,9	1030	78,1	1319	85,0
Depresijas epizode pašreiz (MINI)						
Jā	42	28,4	106	71,6	148	10,2
Nē	292	22,3	1017	77,7	1309	89,8
Depresijas epizode dzīves laikā (MINI)						
Jā	97	23,7	313	76,3	410	28,1
Nē	237	22,6	810	77,4	1047	71,9
Trauksmes traucējumu diagnoze (MINI)						
Jā	43	18,5	189	81,5	232	15,9
Nē	291	23,8	934	76,2	1225	84,1
Trauksme (GAD-7)						
Jā	37	23,7	119	76,3	156	10,1
Nē	325	23,3	1071	76,7	1396	89,9
Generalizēta trauksme (MINI)						
Jā	18	19,8	73	80,2	91	6,2
Nē	317	23,2	1051	76,8	1368	93,8
Panikas lēkmes (MINI)						
Jā	1	9,1	10	90,9	11	0,8
Nē	334	23,1	1114	76,9	1459	99,2
Alkohola lietošana, pārmērīgas alkohola lietošanas epizodes pēdējo 12 mēnešu laikā (5 vai vairāk alkohola devas vienā reizē)						
Katru vai gandrīz katru dienu	4	28,6	10	71,4	14	0,9
3–4 reizes nedēļā	5	16,7	25	83,3	30	1,9
1–2 reizes nedēļā	22	16,4	112	83,6	134	8,6
Retāk	78	16,7	389	83,3	467	29,9
Ne reizi pēdējā gada laikā	257	28,1	659	71,9	916	58,7
Svaigu augļu un dārzeņu lietošana uzturā ≥ 200 g dienā (2–3 ēdienreizes)						
Jā	258	22,4	896	77,6	1154	73,9
Nē	108	26,5	299	73,5	407	26,1
Zivju lietošana uzturā ≥ 2 reizes nedēļā						
Jā	151	24,9	455	75,1	606	38,8
Nē	215	22,5	740	77,5	955	61,2
Distālie faktori						
Izglītība						
Pamatskolas vai nepabeigta pamatskolas izglītība	83	38,8	131	61,2	214	13,7
Vispārējā vai profesionālā vidējā vai nepabeigta vidējā izglītība	207	23,2	685	76,8	892	57,3
Augstākā vai nepabeigta augstākā izglītība	75	16,6	377	83,4	452	29,0
Nodarbinātības stāvoklis						
Ekonomiski neaktīvi	260	39,4	400	60,6	660	4,3
Bezdarbnieki	16	18,2	72	81,8	88	5,6
Strādājoši	90	11,1	722	88,9	812	52,1
Ģimenes stāvoklis						
Neprecējušies	19	12,4	134	87,6	153	9,8
Dzīvo šķirti, šķīrušies vai atraitņi	144	31,7	310	68,3	454	29,1
Precējušies, dzīvo kopā	203	21,3	750	78,7	953	61,1

Neatkarīgās pazīmes	SCORE $\geq$ 10%		SCORE $\leq$ 9%		Kopā	
	n	%	n	%	n	%
Dzīvesvieta						
Rīga	123	39,4	189	60,6	312	19,9
Cita pilsēta	160	21,4	588	78,6	748	47,7
Lauku reģions	84	16,5	425	83,5	509	32,4

3.2.2. Ar palielinātu kardiovaskulārās mirstības risku (SCORE) saistītie faktori

Lai detalizētāk novērtētu dažādu KV riska faktoru saistību ar ļoti augstu KV mirstības risku (SCORE $\geq$ 10%), tika veikta hierarhiska daudzfaktoru analīze, kas ietvēra trīs loģistiskās regresijas modeļus. Pirmajā modelī tika analizēti proksimālie faktori jeb faktori, kuriem ir patofizioloģiski vistiešākā ietekme uz aterosklerozes attīstību, KVS prognozi un KV mirstības risku. Šajā modelī tika analizēta nelabvēlīga iedzimtība, cukura diabēts, antihipertensīvo un holesterīna līmeni pazeminošo medikamentu, kā arī antidepresantu lietošana. Otrajā modelī tika iekļauti vidēja līmeņa faktori, kas saistīti ar dzīvesveidu un kuriem ir pastarpināta ietekme uz KV mirstības risku (KMI / vidukļa apkārtmērs, depresija vai trauksme, mazkustīgs dzīvesveids, svaigu dārzeņu un augļu nelietošana uzturā, zivju nelietošana uzturā, alkohola lietošana). Trešajā modelī tika veikta samērošana ar distāliem faktoriem, kas var modulēt ar dzīvesveidu saistīto KV riska faktoru izpausmi (izglītības līmenis, nodarbinātības stāvoklis, ģimenes stāvoklis, dzīvesvieta). Katrā nākamajā modelī tika atstātas tikai tās neatkarīgās pazīmes, kurām tika konstatēta statistiski ticama saistība ar SCORE $\geq$ 10%, kas izteikta izredžu attiecībā.

Statistikās analīzes beigu modelī ļoti augsts KV mirstības risks (SCORE $\geq$ 10%) bija saistīts ar trīs proksimālajiem faktoriem: cukura diabētu, antihipertensīvo un holesterīna līmeni pazeminošo līdzekļu lietošanu. No distālajiem faktoriem trīs mainīgie bija saistīti ar lielāku KV mirstības risku: zemāks izglītības līmenis, ekonomiski neaktīvs vai bezdarbnieka statuss un dzīve pilsētā. Vienīgie vidējie faktori, kas saglabāja statistiski nozīmīgu sakarību ar SCORE $\geq$ 10% pēc samērošanas ar sociāli demogrāfiskajiem un tradicionālajiem KV riska faktoriem, bija depresija (PHQ-9 $\geq$ 10 punkti) un trauksme (saskaņā ar MINI intervijas rezultātiem). Individīdiem ar klīniskiem depresijas simptomiem bija 1,57 ($p = 0,03$) reizes lielākas izredzes ļoti augstam KV mirstības riskam. Interesanti, ka apskates brīdī atklāta trauksmes diagnoze norādīja uz iespējamu preventīvu ietekmi uz KV mirstību. Individīdiem ar diagnosticētiem trauksmes traucējumiem izredžu attiecība iegūt SCORE $\geq$ 10% bija 0,58 ($p = 0,02$), salīdzinot ar indivīdiem, kuru SCORE vērtējums bija mazāks par 10%. Loģistiskās regresijas modeļi atspoguļoti 3.5. un 3.6. tabulā.

Ar ļoti augstu KV mirstības risku (SCORE ≥ 10%) saistītie faktori vienfaktora analizē un hierarhiskās analīzes pirmajā modelī^{a,b}

3.5. tabula

Neatkarīgās pazīmes	OR ^c	95% CI	p	OR1 ^d	95% CI	p
Proksimālie faktori						
Agrīna KVS ģimenes anamnēzē (< 55 gadi vīriešiem un < 65 gadi sievietēm)						
Nav zināms vs. nē	1,89	1,12–3,21	0,02	1,81	1,01–3,24	0,045
Jā vs. nē	0,84	0,65–1,08	0,17	0,66	0,50–0,87	0,003
Cukura diabēts						
Jā vs. nē	4,36	3,05–6,22	< 0,001	2,45	1,66–3,62	< 0,001
Antihipertensīvo medikamentu lietošana						
Jā vs. nē	5,95	4,51–7,85	< 0,001	4,26	3,17–5,74	< 0,001
Holesterīna līmeni pazeminošo līdzekļu lietošana						
Jā vs. nē	5,02	3,75–6,71	< 0,001	2,55	1,86–3,51	< 0,001
Antidepresantu lietošana						
Jā vs. nē	1,13	0,58–2,20	0,73	1,05	0,50–2,21	0,90
Vidēja līmeņa faktori						
Ķermeņa masas indekss, kg/m²						
< 18,50 (pazemināts) vs. 18,50–24,99 (normāls)	0,33	0,08–1,43	0,14	-	-	-
25,00–29,99 (palielināts) vs. 18,50–24,99 (normāls)	1,29	0,97–1,78	0,08	-	-	-
30,00 + (aptaukošanās) vs. 18,50–24,99 (normāls)	1,52	1,13–2,06	0,006	-	-	-
Vidukļa apkārtmērs, cm						
Palielināts (88 + sievietēm; 102 + vīriešiem) vs. normāls (≤ 88 sievietēm; ≤ 102 vīriešiem)	1,54	1,21–1,98	< 0,001	-	-	-
Mazkustīgs dzīvesveids (30 minūtes mērenas fiziskas slodzes)						
4–6 reizes nedēļā vs. katru dienu	0,74	0,47–1,15	0,18	-	-	-
2–3 reizes nedēļā vs. katru dienu	0,79	0,52–1,19	0,26	-	-	-
1 reizi nedēļā vai retāk vs. katru dienu	0,76	0,56–1,04	0,09	-	-	-
Nespēj veikt fiziskas aktivitātes vs. katru dienu	1,70	1,14–2,53	0,01	-	-	-
Depresija (PHQ-9)						
Ir vs. nav	1,63	1,18–2,21	0,002	-	-	-
Trauksmes traucējumu diagnoze (MINI)						
Ir vs. nav	0,73	0,51–1,04	0,08	-	-	-
Alkohola lietošana, pārmērīgas alkohola lietošanas epizodes pēdējo 12 mēnešu laikā (5 vai vairāk alkohola devas vienā reizē)						
Katru vai gandrīz katru dienu vs. ne reizi pēdējā gada laikā	1,03	0,32–3,30	0,97	-	-	-
3–4 reizes nedēļā vs. ne reizi pēdējā gada laikā	0,51	0,19–1,35	0,18	-	-	-
1–2 reizes nedēļā vs. ne reizi pēdējā gada laikā	0,50	0,31–0,81	0,005	-	-	-
Retāk vs. ne reizi pēdējā gada laikā	0,51	0,39–0,68	< 0,001	-	-	-
Svaigu augļu un dārzeņu lietošana uzturā ≥ 200 g dienā (2–3 ēdienreizes)						
Nē vs. jā	1,25	0,97–1,63	0,09	-	-	-
Zivju lietošana uzturā ≥ 2 reizes nedēļā, vienā no tām treknās zivis						
Nē vs. jā	0,88	0,69–1,11	0,28	-	-	-

3.5. tabulas nobeigums

Neatkarīgās pazīmes	OR ^c	95% CI	p	OR1 ^d	95% CI	p
Distālie faktori						
Izglītības līmenis						
Pamatskolas vai nepabeigta pamatskolas izglītība vs. augstākā vai nepabeigta augstākā izglītība	3,19	2,20–4,61	< 0,001	-	-	-
Vispārējā vai profesionālā vidējā vai nepabeigta vidējā izglītība vs. augstākā vai nepabeigta augstākā izglītība	1,52	1,13–2,04	0,005	-	-	-
Nodarbinātības stāvoklis						
Ekonomiski neaktīvs vs. strādājošs	5,21	3,98–6,82	< 0,001	-	-	-
Bezdarbnieks vs. strādājošs	1,78	0,99–3,20	0,052	-	-	-
Ģimenes stāvoklis						
Neprecējušies vs. precējušies, dzīvo kopā	0,52	0,32–0,87	0,01	-	-	-
Dzīvo šķirti, šķirušies vai atraitņi vs. precējušies, dzīvo kopā	1,72	1,34–2,21	< 0,001	-	-	-
Dzīvesvieta						
Rīga vs. lauku reģions	3,29	2,38–4,56	< 0,001	-	-	-
Cita pilsēta vs. lauku reģions	1,38	1,03–1,84	0,03	-	-	-

^a Statistiski ticami rezultāti izcelti^b Tabulas šūnas atstātas tukšas apzināti un saistītas ar pakāpenisku daudzfaktoru analīzi, balstoties uz konceptuālo hierarhiskā ietvara modeli (detalizētākam skaidrojumam sk. nodaļu Materiāli un metodes)^c OR: nesamērota izredžu attiecība^d aOR1: samērota izredžu attiecība pirmajā modelī, samērots ar proksimālajiem faktoriem

Ar ļoti augstu KV mirstības risku (SCORE ≥ 10%) saistītie faktori vienfaktora analīzē un hierarhiskās analīzes otrajā un trešajā modelī ^{a,b}

3.6. tabula

Neatkarīgās pazīmes	aOR2 ^c	95% CI	p	aOR3 ^f	95% CI	p
Proksimālie faktori						
Agrīna KVS ģimenes anamnēzē (< 55 gadi vīriešiem un < 65 gadi sievietēm)						
Nav zināms vs. nē	2,09	1,08–4,06	0,03	1,23	0,62–2,46	0,55
Jā vs. nē	0,69	0,51–0,93	0,01	0,88	0,64–1,20	0,42
Cukura diabēts						
Jā vs. nē	2,88	1,84–4,52	< 0,001	2,52	1,63–3,89	< 0,001
Antihipertensīvo medikamentu lietošana						
Jā vs. nē	5,13	3,59–7,32	< 0,001	3,22	2,29–4,53	< 0,001
Holesterīna līmeni pazeminošo līdzekļu lietošana						
Jā vs. nē	2,50	1,77–3,52	< 0,001	2,07	1,44–2,95	< 0,001
Antidepresantu lietošana						
Jā vs. nē	-	-	-	-	-	-
Vidēja līmeņa faktori						
Ķermeņa masas indekss, kg/m²						
<18,50 (pazemināts) vs. 18,50–24,99 (normāls)	0,31	0,04–2,48	0,27	-	-	-
25,00–29,99 (palielināts) vs. 18,50–24,99 (normāls)	0,95	0,65–1,40	0,80	-	-	-

3.6. tabulas turpinājums

Neatkarīgās pazīmes	aOR2 ^e	95% CI	p	aOR3 ^f	95% CI	p
Ķermeņa masas indekss, kg/m²						
30,00 + (aptaukošanās) vs. 18,50–24,99 (normāls)	0,76	0,46–1,25	0,28	-	-	-
Vidukļa apkārtmērs, cm						
Palielināts (88 + sievietēm; 102 + vīriešiem) vs. normāls (≤ 88 sievietēm; ≤ 102 vīriešiem)	0,71	0,48–1,07	0,10	-	-	-
Mazkustīgs dzīvesveids (30 minūtes mērenas fiziskas slodzes)						
4–6 reizes nedēļā vs. katru dienu	0,93	0,55–1,56	0,78	-	-	-
2–3 reizes nedēļā vs. katru dienu	0,88	0,54–1,44	0,61	-	-	-
1 reizi nedēļā vai retāk vs. katru dienu	0,70	0,48–1,02	0,06	-	-	-
Nespēj veikt fiziskas aktivitātes vs. katru dienu	1,04	0,64–1,70	0,87	-	-	-
Depresija (PHQ-9)						
Ir vs. nav	1,65	1,12–2,42	0,01	1,57	1,06–2,33	0,03
Trauksmes traucējumu diagnoze (MINI)						
Ir vs. nav	0,58	0,38–0,89	0,01	0,58	0,38–0,90	0,02
Alkohola lietošana, pārmērīgas alkohola lietošanas epizodes pēdējo 12 mēnešu laikā (5 vai vairāk alkohola devas vienā reizē)						
Katru vai gandrīz katru dienu vs. ne reizi pēdējā gada laikā	1,24	0,30–5,14	0,76	-	-	-
3–4 reizes nedēļā vs. ne reizi pēdējā gada laikā	0,68	0,21–2,18	0,51	-	-	-
1–2 reizes nedēļā vs. ne reizi pēdējā gada laikā	0,94	0,51–1,73	0,84	-	-	-
Retāk vs. ne reizi pēdējā gada laikā	0,78	0,55–1,10	0,15	-	-	-
Svaigu augļu un dārzeņu lietošana uzturā ≥ 200 g dienā (2–3 ēdienreizes)						
Nē vs. jā	1,12	0,81–1,54	0,50	-	-	-
Zivju lietošana uzturā ≥ 2 reizes nedēļā, vienā no tām treknās zivis						
Nē vs. jā	0,96	0,71–1,28	0,77	-	-	-
Distālie faktori						
Izglītības līmenis						
Pamatskolas vai nepabeigta pamatskolas izglītība vs. augstākā vai nepabeigta augstākā izglītība	-	-	-	2,25	1,39–3,65	0,001
Vispārējā vai profesionālā vidējā vai nepabeigta vidējā izglītība vs. augstākā vai nepabeigta augstākā izglītība	-	-	-	1,29	0,90–1,84	0,17
Nodarbinātības stāvoklis						
Ekonomiski neaktīvs vs. strādājošs	-	-	-	2,87	2,07–3,98	< 0,001
Bezdarbnieks vs. strādājošs	-	-	-	2,05	1,05–4,01	0,04
Ģimenes stāvoklis						
Neprecējušies vs. precējušies, dzīvo kopā	-	-	-	0,65	0,35–1,23	0,19

3.6. tabulas nobeigums

Neatkarīgās pazīmes	aOR2 ^e	95% CI	p	aOR3 ^f	95% CI	p
Ģimenes stāvoklis						
Dzīvo šķirti, šķīrušies vai atraitņi vs. Precējušies, dzīvo kopā	-	-	-	0,94	0,69–1,29	0,71
Dzīvesvieta						
Rīga vs. lauku reģions	-	-	-	4,00	2,62–6,10	< 0,001
Cita pilsēta vs. lauku reģions	-	-	-	1,55	1,08–2,22	0,02

^a Statistiski ticami rezultāti izcelti

^b Tabulas šūnas atstātas tukšas apzināti un saistītas ar pakāpenisku daudzfaktoru analīzi, balstoties uz konceptuālo hierarhiskā ietvara modeli (detalizētākam skaidrojumam sk. nodaļu Materiāli un metodes)

^e aOR2: samērota izredžu attiecība otrajā modelī, samērots ar proksimālajiem un vidēja līmeņa faktoriem

^f aOR3: samērota izredžu attiecība trešajā modelī, samērots ar proksimālajiem, vidēja līmeņa un distālajiem faktoriem

4. DISKUSIJA

4.1. Depresijas un trauksmes saistība ar kardiovaskulārām slimībām

4.1.1. Depresijas saistība ar kardiovaskulārām slimībām

Pirmais plašākais literatūras pārskats par 59 prospektīviem pētījumiem no 3 metaanalīzēm parādīja, ka depresija ir saistīta ar 1,5 līdz 2,7 reizes lielāku risku saslimt ar KVS (Frasure-Smith and Lesperance, 2010; Rugulies, 2002). Nesen tika veikta metaanalīze, kurā tika iekļauti līdz 2014. gada aprīlim publicēti 30 prognostiski pētījumi, kuros no 2 līdz 37 gadu periodā piedalījās 893 850 dalībnieku. Šajā pētījumā Gan un kolēģi konstatēja pieticīgāku depresijas saistību ar KSS un MI, kurā relatīvais risks attiecīgi bija 1,30 (95% CI: 1,22–1,40) un 1,30 (95% CI: 1,18–1,44) (Gan, Gong, Tong et al., 2014).

Pētījumi par depresijas saistību ar KVS Baltijas valstīs ir pieticīgāki un pretrunīgi. Lietuvā veikts šķērsgriezuma pētījums, kurā tika iekļauti 317 dalībnieki no primārās aprūpes centriem 20 pilsētās. Tajā zinātnieki centās noskaidrot sakarību starp KVS un psihosociāliem stresa faktoriem (ietverot depresiju un trauksmi), izmantojot HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) (Burokienė, Karčiauskaitė, Kasiulevičius et al., 2014). Burokiene ar kolēģiem konstatēja nelielu, taču statistiski nozīmīgu klīnisku depresijas simptomu saistību ar KVS (OR = 1,18; 95% CI: 1,07–1,31, p = 0,001). Savukārt Igaunijā veikts šķērsgriezuma pētījums, kurā tika iesaistīti 1094 dalībnieki no 23 primārās aprūpes centriem visā valstī. Šajā pētījumā tika analizētas ar depresiju saistītās komorbīdās slimības, izmantojot CIDI depresijas diagnostikas sadaļu, taču tajā netika apstiprināta lielāka KVS izplatība depresīvo pacientu kopā, salīdzinot ar dalībniekiem bez diagnosticētas depresijas (Suija, Kalda and Maaros, 2009).

Pēc autora rīcībā esošās informācijas šis ir pirmais pētījums Latvijā, kurā ir mēģināts noskaidrot depresijas un trauksmes saistību ar KVS primārās aprūpes populācijā. Šajā šķērsgriezuma pētījumā tika konstatēts, ka indivīdiem ar klīniski nozīmīgiem depresijas simptomiem (PHQ-9 $\geq$ 10) un depresijas epizodi dzīves laikā (atklātu ar MINI interviju) KVS izredzes attiecīgi ir 2,08 (95% CI: 1,30–3,32, p = 0,002) un 1,52 (95% CI: 1,02–2,25, p = 0,04) reizes lielākas, salīdzinot ar indivīdiem bez atklātas depresijas (Ivanovs, Kivite, Ziedonis et al., 2018a).

Sakarā ar to, ka šis ir šķērsgriezuma pētījums, rezultāti neļauj spriest par atklātās depresijas un KVS saiknes kauzalitāti. Tomēr iepriekš minēto prospektīvo pētījumu rezultātu kontekstā var izvirzīt hipotēzi, ka depresija ir iespējams riska faktors lielākai saslimstībai ar KVS arī Latvijas populācijā, ko nepieciešams apstiprināt turpmākos prospektīvos pētījumos.

Lai gan tika atklāta sakarība ar klīniskiem depresijas simptomiem ($\text{PHQ-9} \geq 10$) un depresijas epizodi dzīves laikā (diagnosticētu ar MINI), pretēji gaidītajam pētījumā netika konstatēta statistiski nozīmīga saistība ar MINI intervijas laikā diagnosticētu depresijas epizodi. Šo atklājumu var skaidrot divos veidos. Pirmkārt, 97 pētījuma dalībniekiem, kas aizpildīja PHQ-9 anketu, netika veikta MINI intervija, kas varēja mazināt MINI rezultātu statistisko ticamību. Otrkārt, MINI intervija ir kategorizējošs depresijas novērtēšanas instruments, kas varēja no analīzes izslēgt indivīdus ar subsindromāliem depresijas simptomiem. Savukārt PHQ-9 ir dimensionāls depresijas novērtēšanas rīks, kas analīzē iekļāva indivīdus ar klīniski nozīmīgiem depresijas simptomiem, kas pilnībā neatbilda formālajiem DSM un SSK diagnostiskajiem kritērijiem. Pēdējos gados veiktajos pētījumos norādīts, ka arī subsindromāli depresijas simptomi statistiski nozīmīgā veidā palielina darba nespējas, KVS morbiditātes un mirstības risku (Meeks, Vahia, Lavretsky et al., 2011). Šī iemesla dēļ atklāto sakarību starp $\text{PHQ-9} \geq 10$ un KVS primārās aprūpes populācijā Latvijā var uzskatīt par klīniski nozīmīgu atklājumu un viegli pielietojamu marķieri, ko ģimenes ārsti un kardiologi var izmantot savā ikdienas darbā.

Ir pierādīts, ka specifiskiem ģenētiskiem, uzvedības un patofizioloģiskiem faktoriem ir ietekme uz aterotrombotisku KVS rašanos, klīniskajām izpausmēm un prognozi, kas raksturīgi pacientiem ar depresiju un trauksmi. Uzvedības faktori saistīti ar neveselīgu dzīvesveidu (smēķēšanu, pārmērīgu alkohola lietošanu, neveselīgu diētu, mazkustīgu dzīvesveidu) un vāju līdzestību attiecībā uz ārstnieciskā režīma ievērošanu, smēķēšanas atmešanu un dalību rehabilitācijas programmās (DiMatteo, Lepper and Croghan, 2000; Doyle, Rohde, Rutkowska et al., 2014; Gehi, Haas, Pipkin et al., 2005; Goldstein, Gathright and Garcia, 2017; Swardfager, Herrmann, Marzolini et al., 2011). Patofizioloģiskie faktori, kas pasliktina KVS prognozi, ietver darbības traucējumus veģetatīvajā nervu sistēmā, hipotalāma-hipofīzes-virsnieru sistēmā, imūnsistēmā, kā arī metabolus un iekaisuma reakciju regulācijas traucējumus. Šie patofizioloģiskie faktori ierosina vazokonstrikciju, hipertensiju, kreisā kambara hipertrofiju, samazinātu sirds ritma variabilitāti, endotēlija disfunkciju, trombocītu aktivāciju, pastiprinātu asinsreci un iekaisumu veicinošo citokīnu produkciju (C reaktīvais proteīns, interleikīni 1 un 6, intracelulārās adhēzijas molekula-1). Šie traucējumi palielina sirds kambaru aritmijas, MI un insulta risku, kā arī iznākumā mirstības risku (Dhar and Barton, 2016; Penninx, 2017; Pogosova, Saner, Pedersen et al., 2015).

Pētījumā tika iekļauti vairāki tradicionālie un netradicionālie KV riska jaucējfaktori, tādi kā smēķēšanas, fizisko aktivitāšu, alkohola lietošanas un ēšanas paradumi, KMI, asinsspiediens, holesterīna līmenis u.c. *Nicholson* un kolēģu veiktā metaanalīzē konstatēts, ka tikai pusē pētījumu (10 no 21) šie riska faktori tika ņemti vērā (Nicholson, Kuper and

Hemingway, 2006). Pētījuma loģistiskās regresijas modelis ļāva atklāt, ka depresija un saslimstība ar KVS saglabāja statistiski nozīmīgu saistību arī pēc samērošanas ar tradicionālajiem KV riska faktoriem.

4.1.2. Trauksmes saistība ar kardiovaskulārām slimībām

Lai gan depresijai ir pārliecinoši pierādīta saistība ar palielinātu KVS morbiditāti un mirstību, trauksmes simptomu un trauksmes traucējumu loma ir neskaidrāka. Vienā no pēdējām metaanalīzēm, kurā tika apkopoti 37 pētījumi, kuros piedalījās 1 565 699 dalībnieki, tika konstatēts par 52% lielāks risks saslimt ar KVS (HR = 1,52, 95% CI: 1,36–1,71) pacientiem, kam bija trauksmes simptomi un trauksmes traucējumi (Batelaan, Seldenrijk, Bot et al., 2016). Biežāk pētītie trauksmes traucējumi saistībā ar KVS ir ģeneralizēta trauksme, panikas lēkmes un PTSS (Celano, Daunis, Lokko et al., 2016). Tomēr dažu pētījumu dati liecina par labvēlīgu trauksmes ietekmi uz KV morbiditāti un mirstību (Meyer, Buss and Herrmann-Lingen, 2010; Meyer, Hussein, Lange et al., 2015). Šajos pētījumos norādīts uz kreisā kambara funkciju kā svarīgu faktoru, kas modulē trauksmes prognostisko ietekmi un var palīdzēt stratificēt KV pacientu risku.

Promocijas darba pētījumā netika apstiprināta statistiski nozīmīga KVS saistība ar ģeneralizētu trauksmi, kas noteikta ar MINI interviju ($p = 0,25$). To var skaidrot ar nepietiekamu izlases lielumu. Tikai 89 indivīdi atbilda ģeneralizētas trauksmes diagnostiskajiem kritērijiem. Iepriekš minētajā šķērsgrīzuma pētījumā, kas tika veikts Lietuvas primārās aprūpes populācijā un kurā piedalījās 317 indivīdi, arī nekonstatēja statistiski nozīmīgu sakarību starp trauksmi un KVS (Burokienė, Karčiauskaitė, Kasiulevičius et al., 2014). Tas norāda uz nepieciešamību veikt plašākus pētījumus ar lielāku izlasi gan Latvijā, gan Baltijas reģionā, lai izprastu trauksmes un KVS saistību ar pietiekamu statistisko ticamību.

4.1.3. Kardiovaskulāro slimību saistība ar citiem kardiovaskulārā riska faktoriem

Vairākās publikācijās norādīts uz tādu labi zināmu KV riska faktoru kā smēķēšana, pārmērīga alkohola lietošana un mazkustīgs dzīvesveids saistību ar depresiju un trauksmi (Figueiredo, Silva, Pereira et al., 2017; Khalid, Kunwar, Rajbhandari et al., 2000; Pacek, Storr, Mojtabai et al., 2013; Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016; Ziedonis, Hitsman, Beckham et al., 2008). Lai gan vienfaktora analīzē tika norādīta uz KVS saistību ar šiem riska faktoriem, pēc samērošanas tikai mazkustīgs dzīvesveids saglabāja statistiski nozīmīgu saistību ar KVS. Promocijas pētījuma daudzfaktoru analīzes modelis parādīja, ka mērena

fiziska aktivitāte vienu reizi nedēļā vai retāk samazināja KVS izredzes, salīdzinot ar fiziskām aktivitātēm katru dienu. To varētu skaidrot tādējādi, ka indivīdiem, kas biežāk iesaistījās fiziskajās aktivitātēs, ar lielāku varbūtību ir augstāks KVS risks, līdz ar to viņi ir saņēmuši rekomendācijas no ģimenes ārsta ieviest veselību veicinošas pārmaiņas savā dzīvesveidā. Pētījuma rezultāti norāda uz pārmērīgas alkohola lietošanas epizožu pēdējo 12 mēnešu laikā iespējamu preventīvu ietekmi uz KVS, salīdzinot ar atturēšanos no alkohola lietošanas. To varētu skaidrot tādējādi, ka atturībnieku grupa ietver indivīdus, kas pārtraukuši kaitējošas alkohola lietošanas paradumus sakarā ar KV veselības problēmām. Šī iemesla dēļ nākamajos pētījumos būtu svarīgi izmantot jutīgāku instrumentu mazkustīga dzīvesveida un alkohola lietošanas novērtēšanai, kas ņem vērā fizisko aktivitāšu un alkohola lietošanas paradumus ne tikai nesenā laika periodā, bet arī dzīves laikā.

Interesants atklājums bija tas, ka lielākās KVS izredzes ar OR = 8,98 (95% CI: 5,16–15,63, $p < 0,001$) daudzfaktoru analīzē bija indivīdiem, kas dzīvoja Rīgā, salīdzinot ar indivīdiem no lauku reģioniem. Šie rezultāti saskan ar *Prospective Urban Rural Epidemiologic* kohortas pētījuma datiem. Minētajā pētījumā tika iesaistīti 150 000 indivīdu no 17 pasaules valstīm, kuriem bija dažāda līmeņa ienākumi (Yusuf, Rangarajan, Teo et al., 2014). Yusuf un kolēģu 2014. gada publikācijā konstatēts, ka indivīdiem no urbanizētiem reģioniem ir lielāks KV riska faktoru slogs, tomēr zemāki KV notikumu un mirstības rādītāji, salīdzinot ar lauku reģionu populāciju. Tas norāda uz nepieciešamību arī turpmāk iekļaut dzīvesvietu kā nozīmīgu jaucējfaktoru KV riska faktoru epidemioloģiskos pētījumos (Nicholson, Kuper and Hemingway, 2006; Roest, Martens, De Jonge et al., 2010).

EUROASPIRE pētījumu dati parādīja, ka KV riska faktoru menedžments ES valstīs nav optimāls un starp valstīm pastāv nozīmīgas atšķirības šajā aspektā (Kotseva, De Bacquer, De Backer et al., 2016; Kotseva, Wood, De Backer et al., 2009). Baltijas valstis ir vienas no visvairāk KVS skartajiem reģioniem ar augstākiem KV mirstības rādītājiem, salīdzinot ar citām ES dalībvalstīm (Eurostat, 2013). Lokālie dati ir ārkārtīgi nozīmīgi, lai izstrādātu katrai valstij specifiskas KV pacientu menedžmenta programmas (Assari, 2015). Līdzšinējos plašākajos KV riska faktoru epidemioloģiskajos pētījumos Latvijā depresija un trauksme netika aplūkoti kā iespējami riska faktori (Erglis, Dzerve, Pahomova-Strautina et al., 2012; Erglis, Mintale, Latkovskis et al., 2015; Kalvelis, Stukena, Bahs et al., 2011). Pētījuma rezultāti liecina, ka pacientu menedžmenta programmās un nākamajos KV riska faktoru pētījumos nepieciešams iekļaut depresijas skrīningu, diagnostiku un ārstēšanu.

4.2. Depresijas un trauksmes saistība ar kardiovaskulārās mirstības risku (SCORE) primārās aprūpes pacientu kopā un ar to saistītie faktori

Šis ir pirmais pētījums Latvijā, kurā aplūkota sakarība starp depresiju, trauksmi un letāla aterosklerotiska KV notikuma risku tuvāko 10 gadu laikā primārās aprūpes populācijā, balstoties uz SCORE algoritmu (Ivanovs, Kivite, Ziedonis et al., 2018b). Pētījumā tika noskaidrots, ka klīniski nozīmīgi depresijas simptomi (PHQ-9 ≥ 10) bija saistīti ar 1,57 reizes lielākām izredzēm, ka tuvāko 10 gadu laikā būs ļoti augsts KV mirstības risks, kas aprēķināts, izmantojot SCORE instrumentu, savukārt trauksmes traucējumu diagnoze apskates brīdī saskaņā ar MINI rezultātiem samazināja KV mirstības izredzes ar OR = 0,58. Atklātās sakarības saglabāja statistiski nozīmīgu saistību arī pēc samērošanas ar sociāldemogrāfiskajiem un tradicionālajiem KV riska faktoriem.

4.2.1. Depresijas saistība ar kardiovaskulārās mirstības risku (SCORE)

Apjomīgā literatūras apskatā par aptuveni 50 prognostiskiem pētījumiem, kuros tika analizēta depresijas saistība ar KV mirstības risku pēdējo 25 gadu laikā, norādīts, ka klīniski nozīmīgi depresijas simptomi ir saistīti ar 1,6 līdz 2,2 reizes lielāku jaunu KV notikumu un mirstības risku (Frasure-Smith and Lesperance, 2010; Pogosova, Saner, Pedersen et al., 2015). Tomēr līdzšinējie pētījumi no Baltijas reģiona devuši pretrunīgus rezultātus.

Primārās aprūpes populācijas prospektīvs kohortas pētījums Lietuvā, kurā tika iesaistīti 1115 dalībnieki, tika veikts, lai analizētu metabolā sindroma, depresijas epizodes (apskates brīdī un dzīves laikā) un ģeneralizētas trauksmes saistību ar KV mirstības risku tuvāko 10 gadu laikā (Butnoriene, Bunevicius, Saudargiene et al., 2015). *Butnoriene* un kolēģi dzimumu stratificētajā analīzē konstatēja, ka depresijas epizode dzīves laikā bija saistīta ar augstāku KV mirstības risku sievietēm ar HR = 1,86 (p = 0,019), samērojot ar tradicionāliem KV riska faktoriem. Vīriešiem depresijas epizode gan apskates brīdī, gan dzīves laikā nebija saistīta ar augstāku KV mirstības risku. Turpretī Igaunijā veiktā šķērsgriezuma pētījumā, kurā tika iesaistīti 1094 pacienti no 23 ģimenes ārstu praksēm, netika apstiprināta lielāka KVS komorbiditāte pacientiem, kas sirgst ar depresiju, salīdzinot ar pacientiem bez konstatētas depresijas (Suija, Kalda and Maarooos, 2009). Latvijā veiktajā pētījumā par depresijas saistību ar ļoti augstu KV mirstības risku norādīts uz depresiju kā iespējamu riska faktoru, kas pasliktina KVS prognozi, ko būtu nepieciešams apstiprināt prospektīvā pētījumā.

Lai gan daudzos pētījumos analizēta depresijas saistība ar atsevišķiem tradicionāliem KV riska faktoriem, piemēram, arteriālu hipertensiju, hiperholesterīnēmiju, cukura diabētu un

aptaukošanos, līdz šim bija zināma tikai viena publikācija, kurā izmantots SCORE algoritms (Koponen, Jokelainen, Keinanen-Kiukaanniemi et al., 2010; Penninx, 2017). *Koponen* un kolēģi konstatēja, ka klīniski nozīmīgi depresijas simptomi bija saistīti ar 2,9 reizes augstāku (95% CI: 1,4–5,7) KV mirstības risku tuvāko 10 gadu laikā vīriešiem un 1,4 reizes lielāku risku (95% CI: 1,1–4,2) sievietēm, izmantojot SCORE funkciju (Koponen, Jokelainen, Keinanen-Kiukaanniemi et al., 2010). Lai gan Somijā veiktā pētījuma mērķi bija līdzīgi kā Latvijas pētījumā, pastāv dažas nozīmīgas atšķirības starp abiem pētījumiem. *Koponen* un kolēģu veiktajā pētījumā “augsts / ļoti augsts” KV mirstības risks tika definēts kā SCORE rādītājs $\geq 3\%$ (Koponen, Jokelainen, Keinanen-Kiukaanniemi et al., 2010). Latvijā veiktajā pētījumā tika izvēlēts SCORE $\geq 10\%$ sliekšnis kā ļoti augstas KV mirstības tuvāko 10 gadu laikā kritērijs saskaņā ar Eiropas 2016. gada KVS prevencijas vadlīnijām (Piepoli, Hoes, Agewall et al., 2016). Latvijā veiktajā pētījumā loģistiskās regresijas modelī tika iekļauta arī trauksme un dzīvesvieta, kam bija statistiski nozīmīga saistība ar SCORE rezultātiem (Ivanovs, Kivite, Ziedonis et al., 2018b).

4.2.2. Trauksmes saistība ar kardiovaskulārās mirstības risku (SCORE)

Atšķirībā no depresijas sakarība starp trauksmi un KV mirstības risku ir mazāk izpētīta un saistās ar pretrunīgiem rezultātiem. *Roest* un kolēģu publicētā metaanalīzē apkopoti 20 pētījumi, kuros piedalījās 249 846 dalībnieki. Tajā secināts, ka trauksmainiem pacientiem ir par 26% lielāks risks saslimt ar KSS (HR = 1,26; $p < 0,0001$) un par 48% lielāks KV mirstības risks (HR = 1,48; $p = 0,003$) neatkarīgi no sociāldemogrāfiskiem, tradicionāliem un dzīvesveida KV riska faktoriem (Roest, Martens, De Jonge et al., 2010). Tomēr šī pētījuma statistiskā analīze nebija samērota ar depresiju, kas bieži pavada trauksmes simptomus. Kopš *Roest* un kolēģu 2010. gada publikācijas dažos pētījumos norādīts uz iespējamu trauksmes aizsargājošu ietekmi uz KVS prognozi noteiktos gadījumos (Meyer, Buss and Herrmann-Lingen, 2010; Meyer, Hussein, Lange et al., 2015). *Nesen* publicētā metaanalīzē, kurā aplūkoti kopumā 37 pētījumi, uzmanība pievērsta ne tikai KSS, bet arī insulta un perifēro artēriju slimību riskam (Batelaan, Seldenrijk, Bot et al., 2016). *Batelaan* un kolēģi atklāja, ka klīniski nozīmīgi trauksmes simptomi 1,52 reizes (95% CI: 1,36–1,71) palielināja KV morbiditātes risku. Lai gan dati par trauksmes ietekmi uz KVS prognozi ir pretrunīgi, lielākā daļa publikāciju apstiprina trauksmes saistību ar KV mirstības risku, taču mazāk izteiktu kā depresijas gadījumā (Celano, Daunis, Lokko et al., 2016). Baltijas valstīs arī veikti daži pētījumi, taču nevienā no tiem nav izmantota SCORE sistēma. *Butnoriene* un kolēģi konstatēja, ka Lietuvas primārās aprūpes populācijā ģeneralizēta trauksme palielināja KV

mirstības risku sievietēm ($HR = 1,86-1,99$; $p \leq 0,025$), bet ne vīriešiem (Butnorienė, Bunevicius, Saudargiene et al., 2015). Nelielā pētījumā Igaunijā, kurā piedalījās 64 dalībnieki, arī tika norādīts uz dzimuma atšķirībām gados jauniem pacientiem pēc MI. Pētījumā konstatēts, ka sievietes biežāk cieta no kognitīviem trauksmes simptomiem un nespējas relaksēties MI prodromālajā periodā, salīdzinot ar vīriešiem (Uuskula, 1996).

Viens no negaidītākajiem Latvijā veiktā pētījuma rezultātiem bija apskates brīdī konstatētas trauksmes traucējumu diagnozes (MINI) saistība ar mazākām KV mirstības riska izredzēm, norādot uz iespējamu trauksmes aizsargājošu ietekmi. Šis rezultāts saskan ar Meyer un kolēģu novērojumiem, ka izteiktāki trauksmes simptomi var atstāt labvēlīgu ietekmi uz dzīvildzi pacientiem ar stabilu KVS ($HR = 0,70$; $p = 0,031$), salīdzinot ar pacientiem pēc akūta MI ar samazinātu kreisā kambara sistolisko funkciju ($HR = 1,32$; $p = 0,011$) (Meyer, Buss and Herrmann-Lingen, 2010). Tas liecina par trauksmes prognostiskās ietekmes saistību ar KVS smagumu (kreisā kambara disfunkciju).

4.3. Depresijas un kardiovaskulāro slimību savstarpējā saistība

Lai gan promocijas darbā tika izvirzīta hipotēze, ka depresija veicina KVS rašanos un palielina KV mirstības risku, zinātniskajā literatūrā aprakstīta arī pretēja sakarība: KVS gan tiešas ietekmes (patofizioloģiskas izmaiņas), gan arī netiešas ietekmes (dzīvesveida KV riska faktori, psihosociālie riska faktori, līdzestības trūkums) rezultātā palielina depresīvu simptomu un traucējumu risku. Šo abpusējo saistību var raksturot kā lejupejošu spirāli, kurā depresija un KVS pastiprina savstarpēji negatīvo ietekmi uz KV mirstību (Penninx, 2017).

Dažos pētījumos ir norādīts, ka prognostiski sliktāka ietekme varētu būt depresijai, kas sākusies pirms KVS diagnosticēšanas, jo tā palielina KVS prevalenci, jaunu KV notikumu un mirstības risku, salīdzinot ar pacientiem, kuriem depresija tika konstatēta pēc KVS (Lesperance, Frasere-Smith and Talajic, 1996; Spijkerman, De Jonge, Van den Brink et al., 2005; Thombs, Bass, Ford et al., 2006). Savukārt citu pētījumu dati liecina, ka depresijas epizode, kas sākusies akūta KV notikuma brīdī vai viena gada laikā pēc tā, ir ar nelabvēlīgāku prognozi un ievērojami palielina KV komplikāciju un mirstības risku nākamā 5 gadu laikā, salīdzinot ar pacientiem, kam depresijas epizode bijusi pirms hospitalizācijas (Carney, Freedland, Steinmeyer et al., 2009; De Jonge, Van den Brink, Spijkerman et al., 2006; Dickens, McGowan, Percival et al., 2008; Grace, Abbey, Kapral et al., 2005; Parker, Hilton, Walsh et al., 2008). Šajos pētījumos depresijas ietekme uz KV mirstību bija neatkarīga no KVS slimības smaguma, sociāli demogrāfiskiem faktoriem un nozīmētajiem medikamentiem. Vienā no pirmajiem pētījumiem par šo tēmu *Frasere-Smith* un kolēģi konstatēja, ka

pacienti, kuriem depresija tika diagnosticēta pēc MI, bija 4 līdz 6 reizes lielāks KV mirstības risks tuvāko 6 mēnešu laikā, salīdzinot ar pacientiem bez klīniskas depresijas (Frasure-Smith, Lesperance and Talajic, 1993). Pēc 18 mēnešiem KV mirstība bija skārusi jau 20% pacientu ar depresiju, pretstatā 3% pacientu bez depresijas (Frasure-Smith, Lesperance and Talajic, 1995). *Bush* un kolēģi atklāja, ka pastāv tieša sakarība starp depresijas simptomu izteiktību un KV mirstības risku un pat viegli izteikti depresijas simptomi palielina KV mirstības risku (*Bush, Ziegelstein, Tayback et al., 2001*). *Stockholm Female Coronary Risk Study* pētījumā tika konstatēts, ka sievietēm ar diviem vai vairāk depresijas simptomiem bija divas reizes lielāks atkārtotu KV notikumu (AKS, KV mirstība vai revaskularizācija) risks nākamā 5 gadu laikā, salīdzinot ar sievietēm, kurām bija tikai viens depresijas simptoms vai tādi netika konstatēti (*Horsten, Mittleman, Wamala et al., 2000*).

Pēdējo 30 gadu laikā veikti daudzi pētījumi par šo tēmu, kas apkopoti vairākās metaanalīzēs (*Barth, Schumacher and Herrmann-Lingen, 2004; Meijer, Conradi, Bos et al., 2013; Meijer, Conradi, Bos et al., 2011; Nicholson, Kuper and Hemingway, 2006; Van Melle, De Jonge, Spijkerman et al., 2004*). Visas metaanalīzes parādīja, ka pacientiem, kam ir kardioloģiskas veselības problēmas un arī depresija, ir palielināts gan jaunu KV notikumu risks, gan mirstības risks neatkarīgi no tā, vai depresija tika fiksēta ar pašnovērtēšanas skalām vai diagnostiskiem instrumentiem, salīdzinot ar kardioloģiskiem pacientiem bez depresijas. *Barth* un kolēģi veica metaanalīzi par 29 pētījumiem, kurā tika iekļauti pacienti ar KSS un MI. Pētnieki konstatēja, ka pacientiem ar MI depresija bija saistīta ar 2,0 līdz 2,6 reizes lielāku mirstības risku (*Barth, Schumacher and Herrmann-Lingen, 2004*). *Van Melle* un kolēģi novēroja 2,0–2,5 reizes lielāku risku, ka pacientiem ar depresiju būs jauni KV notikumi un mirstība 2 gadus pēc MI, salīdzinot ar pacientiem bez depresijas (*Van Melle, De Jonge, Spijkerman et al., 2004*). Līdzīgi arī *Nicholson* un kolēģi, apkopojot līdz 2004. gadam publicētos pētījumus, ziņoja, ka depresija pēc MI bija saistīta ar 2,1 reizes augstāku mirstības risku, salīdzinot ar pacientiem, kam bija MI, bet nebija depresija (*Nicholson, Kuper and Hemingway, 2006*). Vienā no pēdējām metaanalīzēm tika iekļauti 29 prospektīvi pētījumi, kas tika publicēti līdz 2011. gadam un kurā tika iekļauti 16 889 pacienti ar MI. *Meijer* un kolēģi konstatēja, ka depresija pēc MI bija saistīta ar lielākām izredzēm kopējai mirstībai (OR = 2,25, 95% CI: 1,73–2,93), KV mirstībai (OR = 2,71; 95% CI: 1,68–4,36) un jauniem KV notikumiem (OR = 1,59, 95% CI: 1,37–1,85) (*Meijer, Conradi, Bos et al., 2011*). Tomēr iepriekš minētās metaanalīzes netika samērotas ar kardioloģisko slimību smaguma pakāpi, kas var būtiski ietekmēt KVS prognozi. *Meijer* un kolēģi 2013. gadā publicēja jaunu metaanalīzi, kas ņēma vērā sirds slimības smaguma pakāpi, izmantojot kreisā kambara izsviedes frakciju, sirds mazspējas Killipa klasi un MI esamību anamnēzē. Daudzfaktoru *Cox* regresijas analīzē

tika iekļauti dati no 16 pētījumiem, kuros piedalījās 10 175 pacienti pēc MI. *Meijer* un kolēģi konstatēja, ka arī pēc samērošanas ar sirds slimības smaguma rādītājiem depresija pēc MI saglabāja statistiski nozīmīgu saistību ar lielāku kopējās mirstības risku (HR = 1,32, 95% CI: 1,26–1,38) un jauniem KV notikumiem (HR = 1,19, 95% CI: 1,14–1,24), lai gan HR samērošanas rezultātā mazinājās par attiecīgi 28 un 25% (*Meijer, Conradi, Bos et al., 2013*).

Leung un kolēģi veica metaanalīzi, lai noskaidrotu, kurai depresijas epizodei ir nelabvēlīgāka prognoze: tai, kas sākusies pirms KVS, vai arī tai, kas izpaudusies KV notikuma brīdī vai pēc tā (*Leung, Flora, Gravely et al., 2012*). Metaanalīzē tika iekļauti 22 prospektīvi pētījumi, no kuriem 9 pētījumos tika apskatīta premorbīdas depresijas ietekme uz KV mirstību pacientiem bez KSS un 13 pētījumos tika apskatīta depresijas epizodes prognostiskā ietekme uz KV mirstību pacientiem ar jau esošu KSS. *Leung* un kolēģi secināja, ka depresijas ietekme uz jaunu KV notikumu risku un mirstību pēc AKS bija neatkarīga no tā, vai depresijas epizode sākās pirms vai pēc KSS, lai gan pirmreizējai depresijas epizodei, kas izpaudās 30 dienu laikā pēc AKS, bija nelabvēlīgāka prognoze. Pacientiem, kam depresija sākās pirms KSS, bija 1,79 reizes lielāks KV mirstības risks, savukārt pacientiem, kam depresijas epizode izpaudās pēc KSS, bija 2,11 reizes lielāks KV mirstības risks, salīdzinot ar KSS pacientiem bez depresijas (*Leung, Flora, Gravely et al., 2012*).

4.4. Pētījuma priekšrocības un trūkumi

Pētījuma priekšrocības saistītas ar diagnostiskās MINI intervijas pielietošanu depresijas epizodes un trauksmes traucējumu diagnostikai, dažādu vecuma grupu pārstāvēšanu pētījuma izlasē un pakāpenisku hierarhisku daudzfaktoru analīzi, kas samērošanas procesā iekļāva ne tikai tradicionālos KV riska un sociālekonomiskos faktorus, bet arī trauksmi un dzīvesvietu, kas ne vienmēr tika apskatīti līdzīgos pētījumos.

Tomēr pētījumam piemīt arī vairāki trūkumi. Pirmkārt, lai gan šis ir plašs primārās aprūpes populācijas pētījums, tā šķērsgriezuma raksturs neļauj izdarīt secinājumus par identificēto saistību kauzalitāti starp klīniski nozīmīgiem depresijas simptomiem, apskates brīdī konstatētiem trauksmes traucējumiem un KVS, kā arī KV mirstības risku. Otrkārt, lai gan PHQ-9 ar sliekšni ≥ 10 punkti ir uzticams skrīninga instruments depresijas atklāšanai hroniski slimu pacientu populācijā un pat pārāks par citiem skrīninga instrumentiem, tomēr PHQ-9 nav standartizēts diagnostisks kritērijs, kas var dot nepareizi pozitīvus rezultātus (*Haddad, Walters, Phillips et al., 2013a; Meader, Mitchell, Chew-Graham et al., 2011*). Turklāt zinātniskajā literatūrā turpinās diskusijas par optimālāko PHQ-9 sliekšni pacientiem ar KVS, lai identificētu depresiju. Dažos pētījumos norādīts, ka PHQ-9 sliekšnis ≥ 8 vai

pat ≥ 6 punkti var uzlabot šī instrumenta jutību un specifiskumu pacientu ar KVS populācijā (Haddad, Walters, Phillips et al., 2013a; Thombs, Ziegelstein and Whooley, 2008). Tomēr Latvijā veiktais PHQ-9 skalas validācijas pētījums parādīja, ka PHQ-9 primārā aprūpē gan latviešu, gan krievu valodā uzrādīja vislabākos diagnostiskos parametrus (jutība – 0,86 un specifiskums – 0,89), ja kopējā skalas punktu summa bija 10 un vairāk (Vrublevska, Trapencieris and Rancans, 2017). Treškārt, lai palielinātu daudzfaktoru analīzes modeļa statistisko ticamību, apskates brīdī konstatētās trauksmes traucējumu diagnozes saskaņā ar MINI rezultātiem tika apvienotas vienā mainīgajā, iekļaujot ģeneralizētu trauksmi, panikas lēkmes, agorafobiju un PTSS. Lai gan visiem apvienotajiem trauksmes traucējumiem ir kopīgi pamatsimptomi, neurobioloģiskie mehānismi un pierādīta ietekme uz KVS morbiditāti un mirstību, nav iespējams identificēt katra konkrētā traucējumu veida saistību ar lielākām SCORE $\geq 10\%$ izredzēm (Bandelow, Baldwin, Abelli et al., 2016; Bandelow, Baldwin, Abelli et al., 2017; Celano, Daunis, Lokko et al., 2016). Ceturtkārt, pētījuma izlases palielināšana varētu uzlabot rezultātu statistisko ticamību.

5. SECINĀJUMI

1. KVS izplatība ir augstāka pacientiem ar depresiju (PHQ-9, MINI) salīdzinājumā ar pacientiem bez depresijas; KVS izplatība nav saistīta ar trauksmi.
2. Ļoti augsta KV mirstības riska prevalence ir augstāka pacientiem ar depresiju (PHQ-9) salīdzinājumā ar pacientiem bez depresijas; pacientiem ar trauksmi (MINI) $\text{SCORE} \geq 10\%$ prevalence ir zemāka salīdzinājumā ar pacientiem bez trauksmes, tomēr šī sakarība nav ticama vienfaktora analīzē ($p = 0,08$).
3. Depresijai (PHQ-9, MINI) ir statistiski nozīmīga saistība ar KVS:
 - 3.1. Klīniski nozīmīgi depresijas simptomi saskaņā ar PHQ-9 vērtējumu ≥ 10 punkti, palielina KVS izredzes 2,08 reizes (95% CI: 1,30–3,32, $p = 0,002$);
 - 3.2. Depresijas epizode dzīves laikā saskaņā ar diagnostisko MINI interviju palielina KVS izredzes 1,52 reizes (95% CI: 1,02–2,25, $p = 0,04$);
 - 3.3. Indivīdi ar KVS identificēti kā mērķpopulācija depresijas skrīningam.
4. Depresijai (PHQ-9) un trauksmei (MINI) ir statistiski nozīmīga saistība ar ļoti augstu KV mirstības risku ($\text{SCORE} \geq 10\%$):
 - 4.1. Depresijas simptomi ($\text{PHQ-9} \geq 10$ punkti) saistīti ar 1,57 ($p = 0,03$) reizes lielākām izredzēm $\text{SCORE} \geq 10\%$;
 - 4.2. Trauksmes diagnoze (MINI) samazina ļoti augsta KV mirstības riska izredzes ar $\text{OR} = 0,58$ ($p = 0,02$);
 - 4.3. Indivīdi ar $\text{SCORE} \geq 10\%$ identificēti kā mērķpopulācija depresijas skrīningam.

Praktiskās rekomendācijas un promocijas darba nozīme

Promocijas darba rezultāti ļauj apstiprināt sākotnēji izvirzīto hipotēzi, ka depresija ir saistīta ar lielākām izredzēm saslimt ar KVS un ļoti augstu KV mirstības risku, kā arī ir izplatītāka šo pacientu populācijā primārās aprūpes līmenī Latvijā. Tas dod pamatu rekomendācijai veikt depresijas skrīningu šajā pacientu populācijā, lai potenciāli uzlabotu KVS prognozi un mazinātu KV mirstību, kā arī iekļaut depresijas skrīningu plašākos Latvijas iedzīvotāju kardiovaskulāro riska faktoru epidemioloģiskos pētījumos. Lokālie epidemioloģiskie dati ir vitāli svarīgi, lai plānotu šīs pacientu grupas veselības aprūpi, prevenciju un pilnveidotu pacientu ar KVS aprūpes stratēģiju Latvijā.

Amerikas Sirds asociācija jau 2008. gadā rekomendēja veikt depresijas skrīningu visiem pacientiem ar KVS, izmantojot *Patient Health Questionnaire-2* (PHQ-2) un PHQ-9 skalu (Lichtman, Bigger, Blumenthal et al., 2008). Tagad PHQ-9 ir validēta un adaptēta arī Latvijas populācijai gan latviešu, gan arī krievu valodā un pētījumā uzrādīja uzticamus diagnostiskos parametrus klīniskas depresijas atklāšanai (Rancans, Trapencieris, Ivanovs et al., 2018). Šī skala tika izmantota Valsts pētījumu programmas “Biomedicīna sabiedrības veselībai (BIOMEDICINE 2014–2017)” projekta “Nozīmīgāko psihisko slimību un kognitīvās disfunkcijas radīto veselības problēmu izpēte un sloga samazināšana” ietvaros par psihisko traucējumu, tostarp depresijas, sastopamību pacientiem primārā aprūpē Latvijā. Aptverot visus Latvijas novadus, PHQ-9 skala tika izmantota jau 24 ģimenes ārstu praksēs un ar to tika veikts depresijas skrīnings 1604 pacientiem, kuri apmeklēja savu ģimenes ārstu medicīnisku iemeslu dēļ. VPP pētījumā tika noteikta cilvēku populācija, kurai ir lielākas izredzes sasirt ar depresiju un kam būtu nepieciešams veikt depresijas skrīningu. Pacienti ar KVS un SCORE $\geq 10\%$ tika uzskatīti par nozīmīgu depresijas skrīninga mērķpopulāciju.

Valsts pētījumu programmas ietvaros tika izstrādāts depresijas diagnostikas un ārstēšanas algoritms ģimenes ārstiem, kurā tika definēta depresijas skrīninga mērķpopulācija (cilvēki, kas bieži apmeklē ārstu, viņiem ir vairākas hroniskas slimības, kuras grūti padodas ārstēšanai, zems savas dzīves un veselības pašvērtējums, viņi reizēm vai pastāvīgi smēķē, ir atkarīgi no alkohola), iekļautas depresijas (PHQ-9) un trauksmes (GAD-7) skrīninga skalas ar instrukcijām to interpretācijai un rekomendācijas ārstēšanas taktikai. Pēc tam, kad tika izveidots depresijas diagnostikas un ārstēšanas algoritms ģimenes ārstiem, tika uzsākts specifisks mācību kurss ģimenes ārstiem, un 2016. gadā laikā no oktobra līdz decembrim dažādos Latvijas reģionos tika realizēti 10 “Depresijas skolas” mācību semināri, kuros tika izglītoto 210 ģimenes ārsti. Promocijas darba rezultāti norāda uz nepieciešamību veikt līdzīgus izglītojošus pasākumus par depresijas diagnostiku un ārstēšanu arī kardiologiem.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Anand, I. S., Fisher, L. D., Chiang, Y. T., et al., 2003. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 107, 1278–1283.
2. Anderson, L. J., Taylor, R. S., 2014. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Int J Cardiol*. 177, 348–361.
3. Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E., et al., 2001. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 24, 1069–1078.
4. Assari, S., 2015. Cross-Country Differences in the Additive Effects of Socioeconomics, Health Behaviors and Medical Comorbidities on Disability among Older Adults with Heart Disease. *The Journal of Tehran University Heart Center*. 10, 24–33.
5. Assmann, G., Cullen, P., Schulte, H., 2002. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 105, 310–315.
6. Bagayogo, I. P., Interian, A., Escobar, J. I., 2013. Transcultural aspects of somatic symptoms in the context of depressive disorders. *Adv Psychosom Med*. 33, 64–74.
7. Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., et al., 2004. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *The American Journal Of Psychiatry*. 161, 2163–2177.
8. Bandelow, B., Baldwin, D., Abelli, M., et al., 2016. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD – a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. *World J Biol Psychiatry*. 17, 321–365.
9. Bandelow, B., Baldwin, D., Abelli, M., et al., 2017. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*. 18, 162–214.
10. Bankier, B., Barajas, J., Martinez-Rumayor, A., et al., 2008. Association between C-reactive protein and generalized anxiety disorder in stable coronary heart disease patients. *Eur Heart J*. 29, 2212–2217.
11. Barth, J., Schumacher, M., Herrmann-Lingen, C., 2004. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 66, 802–813.
12. Barton, D. A., Dawood, T., Lambert, E. A., et al., 2007. Sympathetic activity in major depressive disorder: identifying those at increased cardiac risk? *J Hypertens* 25, 2117–2124.
13. Batelaan, N. M., Seldenrijk, A., Bot, M., et al., 2016. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 208, 223–231.
14. Bauer, L. K., Caro, M. A., Beach, S. R., et al., 2012. Effects of depression and anxiety improvement on adherence to medication and health behaviors in recently hospitalized cardiac patients. *Am J Cardiol*. 109, 1266–1271.
15. Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., et al., 1988. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 56, 893–897.
16. Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., et al., 1996. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 67, 588–597.

17. Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., et al., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 4, 561–571.
18. Bedi, U. S., Arora, R., 2007. Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder. *J Natl Med Assoc*. 99, 642–649.
19. Bjorntorp, P., 1995. Neuroendocrine abnormalities in human obesity. *Metabolism*. 44, 38–41.
20. Bjorntorp, P., Rosmond, R., 2000. The metabolic syndrome--a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr*. 83 Suppl 1, S 49–57.
21. Bohm, M., Swedberg, K., Komajda, M., et al., 2010. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 376, 886–894.
22. Bonnet, F., Irving, K., Terra, J. L., et al., 2005. Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 178, 339–344.
23. Bozkurt, B., Aguilar, D., Deswal, A., et al., 2016. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 134, e535–e578.
24. Bradley, S. M., Rumsfeld, J. S., 2015. Depression and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 25, 614–622.
25. Brydon, L., Magid, K., Steptoe, A., 2006. Platelets, coronary heart disease, and stress. *Brain Behav Immun*. 20, 113–119.
26. Bunevicius, A., Staniute, M., Brozaitiene, J., et al., 2013. Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes*. 11, 37.
27. Bunker, S. J., Colquhoun, D. M., Esler, M. D., et al., 2003. "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust*. 178, 272–276.
28. Burokienė, N., Karčiauskaitė, D., Kasiulevičius, V., et al., 2014. Manifestation of anxiety and depression and their association with cardiovascular diseases in the Lithuanian population. *Acta Medica Lituanica*. 21, 123–130.
29. Bush, D. E., Ziegelstein, R. C., Tayback, M., et al., 2001. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 88, 337–341.
30. Butnorienė, J., Bunevicius, A., Saudargiene, A., et al., 2015. Metabolic syndrome, major depression, generalized anxiety disorder, and ten-year all-cause and cardiovascular mortality in middle aged and elderly patients. *Int J Cardiol*. 190, 360–366.
31. Cameron, I. M., Crawford, J. R., Lawton, K., et al., 2008. Psychometric comparison of PHQ-9 and HADS for measuring depression severity in primary care. *The British Journal Of General Practice: The Journal Of The Royal College Of General Practitioners*. 58, 32–36.
32. Campbell Burton, C. A., Murray, J., Holmes, J., et al., 2013. Frequency of anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 8, 545–559.
33. Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Freedland, K. E., et al., 2004. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study. *Psychosom Med*. 66, 466–474.

34. Carney, R. M., Freedland, K. E., Steinmeyer, B., et al., 2009. History of depression and survival after acute myocardial infarction. *Psychosom Med.* 71, 253–259.
35. Celano, C. M., Daunis, D. J., Lokko, H. N., et al., 2016. Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease. *Curr Psychiatry Rep.* 18, 101.
36. Celano, C. M., Millstein, R. A., Bedoya, C. A., et al., 2015. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am Heart J.* 170, 1105–1115.
37. Cesari, M., Penninx, B. W., Newman, A. B., et al., 2003. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation.* 108, 2317–2322.
38. Chen, F., Zhou, L., Bai, Y., et al., 2015. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity accounts for anxiety- and depression-like behaviors in rats perinatally exposed to bisphenol A. *J Biomed Res.* 29, 250–258.
39. Chrysoshoou, C., Kollia, N., Tousoulis, D., 2018. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas.* 109, 1–5.
40. Cohen, B. E., Edmondson, D., Kronish, I. M., 2015. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens.* 28, 1295–1302.
41. Cohen, H., Kotler, M., Matar, M. A., et al., 1998. Analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients in response to a trauma-related reminder. *Biol Psychiatry* 44, 1054–1059.
42. Cohn, J. N., Levine, T. B., Olivari, M. T., et al., 1984. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 311, 819–823.
43. Conroy, R. M., Pyorala, K., Fitzgerald, A. P., et al., 2003. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 24, 987–1003.
44. Conway, A., Sheridan, J., Maddicks-Law, J., et al., 2016. Accuracy of anxiety and depression screening tools in heart transplant recipients. *Appl Nurs Res.* 32, 177–181.
45. Cooney, M. T., Dudina, A., D'Agostino, R., et al., 2010. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation.* 122, 300–310.
46. Cooper, D. C., Milic, M. S., Tafur, J. R., et al., 2010. Adverse impact of mood on flow-mediated dilation. *Psychosom Med.* 72, 122–127.
47. D'Agostino, R. B., Sr., Vasan, R. S., Pencina, M. J., et al., 2008. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 117, 743–753.
48. Dao, T. K., Youssef, N. A., Gopaldas, R. R., et al., 2010. Autonomic cardiovascular dysregulation as a potential mechanism underlying depression and coronary artery bypass grafting surgery outcomes. *J Cardiothorac Surg.* 5, 36.
49. De Jonge, P., Van den Brink, R. H., Spijkerman, T. A., et al., 2006. Only incident depressive episodes after myocardial infarction are associated with new cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 48, 2204–2208.
50. De Kloet, E. R., Joels, M., Holsboer, F., 2005. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 6, 463–475.
51. De Man-van Ginkel, J. M., Gooskens, F., Schepers, V. P. M., et al., 2012. Screening for poststroke depression using the patient health questionnaire. *Nursing Research.* 61, 333–341.

52. Del Rio, C. L., Clymer, B. D., Billman, G. E., 2015. Myocardial electrotonic response to submaximal exercise in dogs with healed myocardial infarctions: evidence for beta-adrenoceptor mediated enhanced coupling during exercise testing. *Front Physiol.* 6, 25.
53. Dhar, A. K., Barton, D. A., 2016. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry.* 7, 33.
54. Dickens, C., McGowan, L., Percival, C., et al., 2008. New onset depression following myocardial infarction predicts cardiac mortality. *Psychosom Med.* 70, 450–455.
55. DiMatteo, M. R., Lepper, H. S., Croghan, T. W., 2000. 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.* 160, 2101–2107.
56. Dinan, T. G., 1994. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *Br J Psychiatry.* 164, 365–371.
57. Doyle, F., Rohde, D., Rutkowska, A., et al., 2014. Systematic review and meta-analysis of the impact of depression on subsequent smoking cessation in patients with coronary heart disease: 1990 to 2013. *Psychosom Med.* 76, 44–57.
58. Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., et al., 2010. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 67, 446–457.
59. Drexler, H., 1997. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 39, 287–324.
60. DSM-5., 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed.* American Psychiatric Association.
61. Egede, L. E., 2007. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *Gen Hosp Psychiatry.* 29, 409–416.
62. Emdin, C. A., Odutayo, A., Wong, C. X., et al., 2016. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol.* 118, 511–519.
63. Engelhardt, N., Feiger, A. D., Cogger, K. O., et al., 2006. Rating the raters: assessing the quality of Hamilton rating scale for depression clinical interviews in two industry-sponsored clinical drug trials. *Journal Of Clinical Psychopharmacology.* 26, 71–74.
64. Erglis, A., Dzerve, V., Pahomova-Strautina, J., et al., 2012. A population-based cross-sectional study of cardiovascular risk factor in Latvia. *Medicina (Kaunas).* 48, 310–316.
65. Erglis, A., Mintale, I., Latkovskis, G., et al., 2015. Management of coronary artery disease patients in Latvia compared with practice in Central-Eastern Europe and globally: Analysis of the CLARIFY registry. *Medicina.* 51, 240–246.
66. ESC [Internet], 2012. The European Society of Cardiology: The HeartScore. Available from: <http://www.heartscore.org/Pages/background.aspx> [viewed 11 February 2017].
67. Esler, M., 2017. Mental stress and human cardiovascular disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 74, 269–276.
68. Eurostat [Internet], 2013. *Eurostat: The Causes of death- diseases of the circulatory system.* Available from: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics [viewed 8 February 2017].

69. Felice, F., Di Stefano, R., Pini, S., et al., 2015. Influence of depression and anxiety on circulating endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes. *Hum Psychopharmacol.* 30, 183–188.
70. Figueiredo, J. H., Silva, N. A., Pereira, B., et al., 2017. Major Depression and Acute Coronary Syndrome-Related Factors. *Arq Bras Cardiol.* 108, 217–227.
71. Frasure-Smith, N., Lesperance, F., 2010. Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Heart.* 96, 173–176.
72. Frasure-Smith, N., Lesperance, F., Talajic, M., 1993. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA.* 270, 1819–1825.
73. Frasure-Smith, N., Lesperance, F., Talajic, M., 1995. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 91, 999–1005.
74. Frenneaux, M. P., 2004. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart.* 90, 1248–1255.
75. Gan, Y., Gong, Y., Tong, X., et al., 2014. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry.* 14, 371.
76. Garvey, M. J., Noyes, R., Jr., Woodman, C., et al., 1995. The association of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and vanillylmandelic acid in patients with generalized anxiety. *Neuropsychobiology.* 31, 6-9.
77. Gehi, A., Haas, D., Pipkin, S., et al., 2005. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med.* 165, 2508–2513.
78. Genest, J., McPherson, R., Frohlich, J., et al., 2009. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol.* 25, 567–579.
79. Giampaoli, S., 2007. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 14, 161–162.
80. Gilbody, S., Richards, D., Brealey, S., et al., 2007. Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. *Journal Of General Internal Medicine.* 22, 1596–1602.
81. Gili, M., Comas, A., García-García, M., et al., 2010. Comorbidity between common mental disorders and chronic somatic diseases in primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 32, 240–245.
82. Glass, S. P. et al., 2018. *Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry*, 7 ed. Elsevier.
83. Glassman, A. H., Bigger, J. T., Gaffney, M., et al., 2007. Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement. *Arch Gen Psychiatry.* 64, 1025–1031.
84. Goff, D. C., Jr., Lloyd-Jones, D. M., Bennett, G., et al., 2014. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 63, 2935–2959.
85. Gold, P. W., Chrousos, G. P., 2002. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry.* 7, 254–275.

86. Gold, P. W., Wong, M. L., Goldstein, D. S., et al., 2005. Cardiac implications of increased arterial entry and reversible 24-h central and peripheral norepinephrine levels in melancholia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102, 8303–8308.
87. Goldstein, C. M., Gathright, E. C., Garcia, S., 2017. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. *Patient Prefer Adherence*. 11, 547–559.
88. Goodwin, R. D., Davidson, K. W., Keyes, K., 2009. Mental disorders and cardiovascular disease among adults in the United States. *J Psychiatr Res*. 43, 239–246.
89. Grace, S. L., Abbey, S. E., Irvine, J., et al., 2004. Prospective examination of anxiety persistence and its relationship to cardiac symptoms and recurrent cardiac events. *Psychother Psychosom*. 73, 344–352.
90. Grace, S. L., Abbey, S. E., Kapral, M. K., et al., 2005. Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 96, 1179–1185.
91. Greco, T., Eckert, G., Kroenke, K., 2004. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *J Gen Intern Med*. 19, 813–818.
92. Hackett, M. L., Yapa, C., Parag, V., et al., 2005. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 36, 1330–1340.
93. Hackett, M. L., Pickles, K., 2014. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 9, 1017–1025.
94. Haddad, M., Walters, P., Phillips, R., et al., 2013a. Detecting depression in patients with coronary heart disease: a diagnostic evaluation of the PHQ-9 and HADS-D in primary care, findings from the UPBEAT-UK study. *PLoS One*. 8, e78493.
95. Haddad, M., Walters, P., Phillips, R., et al., 2013b. Detecting Depression in Patients with Coronary Heart Disease: a Diagnostic Evaluation of the PHQ-9 and HADS-D in Primary Care, Findings From the UPBEAT-UK Study. *Plos One*. 8, 1–1.
96. Haffner, S. M., Valdez, R. A., Hazuda, H. P., et al., 1992. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 41, 715–722.
97. Hajifathalian, K., Ueda, P., Lu, Y., et al., 2015. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 3, 339–355.
98. Hamer, M., Steptoe, A., 2012. Cortisol responses to mental stress and incident hypertension in healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 97, E29–34.
99. Hamilton, M., 1960. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 23, 56–62.
100. Hanssen, T. A., Nordrehaug, J. E., Eide, G. E., et al., 2009. Anxiety and depression after acute myocardial infarction: an 18-month follow-up study with repeated measures and comparison with a reference population. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 16, 651–659.
101. Hasper, D., Hummel, M., Kleber, F. X., et al., 1998. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 19, 761–765.
102. Heitzer, T., Schlinzig, T., Krohn, K., et al., 2001. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 104, 2673–2678.

103. Hippiusley-Cox, J., Coupland, C., Vinogradova, Y., et al., 2007. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 335, 136–136.
104. Hippiusley-Cox, J., Coupland, C., Vinogradova, Y., et al., 2008. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 336, 1475–1482.
105. Hohensinner, P. J., Niessner, A., Huber, K., et al., 2011. Inflammation and cardiac outcome. *Curr Opin Infect Dis*. 24, 259–264.
106. Horsten, M., Mittleman, M. A., Wamala, S. P., et al. 2000. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J*. 21, 1072–1080.
107. Howren, M. B., Lamkin, D. M., Suls, J., 2009. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 71, 171–186.
108. Hrdina, P. D., Bakish, D., Ravindran, A., et al., 1997. Platelet serotonergic indices in major depression: up-regulation of 5-HT_{2A} receptors unchanged by antidepressant treatment. *Psychiatry Res*. 66, 73–85.
109. Huffman, J. C., Celano, C. M., 2015. Depression in Cardiovascular Disease: From Awareness to Action. *Trends Cardiovasc Med*. 25, 623–624.
110. Huffman, J. C., Celano, C. M., Beach, S. R., et al., 2013. Depression and Cardiac Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2013, 695925.
111. Huikuri, H. V., Stein, P. K., 2013. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 56, 153–159.
112. Iancu, G., Dan, A., Knut, B.-J., et al., 2007. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 14, E1–E40.
113. ICD-10 [Internet], 2016. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version. Geneva. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/V> [viewed 27 January 2019].
114. Ivanovs, R., Kivite, A., Ziedonis, D., et al., 2018a. Association of depression and anxiety with cardiovascular co-morbidity in a primary care population in Latvia: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 18, 328.
115. Ivanovs, R., Kivite, A., Ziedonis, D., et al., 2018b. Association of Depression and Anxiety With the 10-Year Risk of Cardiovascular Mortality in a Primary Care Population of Latvia Using the SCORE System. *Front Psychiatry*. 9.
116. Ivanovs, R., Rancans, E., 2016. Literatūras apskats par pēdējo 20 gadu laikā veiktajiem pētījumiem par depresijas un trauksmes izplatību un ārstēšanu pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām Latvijā. *RSU Zinātniskie raksti*, 31–35.
117. Yapislar, H., Aydogan, S., Ozum, U., 2012. Biological understanding of the cardiovascular risk associated with major depression and panic disorder is important. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 16, 27–32.
118. Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., et al., 1982. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 17, 37–49.

119. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., et al., 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 364, 937–952.
120. Yusuf, S., Rangarajan, S., Teo, K., et al., 2014. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 371, 818–827.
121. JBS3, 2014. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 100 Suppl 2, ii1–ii67.
122. Kaye, D. M., Lefkowitz, J., Jennings, G. L., et al., 1995. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 26, 1257–1263.
123. Kalvelis, A., Stukena, I., Bahs, G., et al., 2011. Do We Correctly Assess the Risk of Cardiovascular Disease? Characteristics of Risk Factors for Cardiovascular Disease Depending on the Sex and Age of Patients in Latvia. *European Journal of Cardiovascular Medicine*. 19–23.
124. Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Lowe, G., et al., 2010. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 375, 132–140.
125. Kasmel, A., Helasoja, V., Lipand, A., et al., 2004. Association between health behaviour and self-reported health in Estonia, Finland, Latvia and Lithuania. *Eur J Public Health*. 14, 32–36.
126. Kawachi, I., Sparrow, D., Vokonas, P. S., et al., 1995. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study). *Am J Cardiol*. 75, 882–885.
127. Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., et al., 2010. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 67, 1067–1074.
128. Kessler, R. C., Angermeyer, M., Anthony, J. C., et al., 2007. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. 6, 168–176.
129. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., et al., 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 289, 3095–3105.
130. Kessler, R. C., Birnbaum, H. G., Shahly, V., et al., 2010. Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depress Anxiety*. 27, 351–364.
131. Kessler, R. C., Sampson, N. A., Berglund, P., et al., 2015. Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 24, 210–226.
132. Khalid, A., Kunwar, A. R., Rajbhandari, K. C., et al., 2000. A study of prevalence and comorbidity of depression in alcohol dependence. *Indian Journal Of Psychiatry*. 42, 434–438.
133. Kinley, D. J., Lowry, H., Katz, C., et al., 2015. Depression and anxiety disorders and the link to physician diagnosed cardiac disease and metabolic risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. 37, 288–293.
134. Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T., Jr., et al., 1987. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 59, 256–262.

135. Klein, E., Cnaani, E., Harel, T., et al., 1995. Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry*. 37, 18–24.
136. Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L. V., et al., 2010. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 35, 1275–1286.
137. Koivula, M., Tarkka, M. T., Tarkka, M., et al., 2002. Fear and anxiety in patients at different time-points in the coronary artery bypass process. *Int J Nurs Stud*. 39, 811–822.
138. Kokacya, M. H., Copoglu, U. S., Kivrak, Y., et al., 2015. Increased mean platelet volume in patients with panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 11, 2629–2633.
139. Koponen, H., Jokelainen, J., Keinanen-Kiukaanniemi, S., et al., 2010. Depressive symptoms and 10-year risk for cardiovascular morbidity and mortality. *World J Biol Psychiatry*. 11, 834–839.
140. Kotseva, K., De Bacquer, D., De Backer, G., et al., 2016. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol*.
141. Kotseva, K., Wood, D., De Backer, G., et al., 2009. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 16, 121–137.
142. Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B., 2001. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal Of General Internal Medicine*. 16, 606–613.
143. Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B., et al., 2007. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med*. 146, 317–325.
144. Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., et al., 2010. The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. *General Hospital Psychiatry*. 32, 345–359.
145. Krones, T., Keller, H., Sonnichsen, A., et al., 2008. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 6, 218–227.
146. Kronish, I. M., Ye, S., 2013. Adherence to cardiovascular medications: lessons learned and future directions. *Prog Cardiovasc Dis*. 55, 590–600.
147. Kuhl, E. A., Fauerbach, J. A., Bush, D. E., et al., 2009. Relation of anxiety and adherence to risk-reducing recommendations following myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 103, 1629–1634.
148. Kuijpers, P. M., Hamulyak, K., Strik, J. J., et al., 2002. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression. *Psychiatry Res*. 109, 207–210.
149. Kumari, M., Shipley, M., Stafford, M., et al., 2011. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: findings from the Whitehall II study. *J Clin Endocrinol Metab*. 96, 1478–1485.
150. L'Abbate, A., Simonetti, I., Carpeggiani, C., et al., 1991. Coronary dynamics and mental arithmetic stress in humans. *Circulation*. 83, 1194–99.
151. La Rovere, M. T., Bigger, J. T., Jr., Marcus, F. I., et al., 1998. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 351, 478–484.

152. Lam, R. W., 2013. *Depression*, 2nd ed. Oxford University Press.
153. Lane, D., Carroll, D., Ring, C., et al., 2001. Predictors of attendance at cardiac rehabilitation after myocardial infarction. *J Psychosom Res.* 51, 497–501.
154. Lane, D., Carroll, D., Ring, C., et al., 2002. The prevalence and persistence of depression and anxiety following myocardial infarction. *Br J Health Psychol.* 7, 11–21.
155. Leff, M. S., Vrublevska, J., Luse, A., et al., 2017. Latvian family physicians' experience diagnosing depression in somatically presenting depression patients: A qualitative study. *Eur J Gen Pract.* 23, 91–97.
156. Leyfer, O. T., Ruberg, J. L., Woodruff-Borden, J., 2006. Examination of the utility of the Beck Anxiety Inventory and its factors as a screener for anxiety disorders. *J Anxiety Disord.* 20, 444–458.
157. Leor, J., Poole, W. K., Kloner, R. A., 1996. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med.* 334, 413–419.
158. Lesperance, F., Frasure-Smith, N., Talajic, M., 1996. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med.* 58, 99–110.
159. Leung, Y. W., Flora, D. B., Gravely, S., et al., 2012. The impact of premorbid and postmorbid depression onset on mortality and cardiac morbidity among patients with coronary heart disease: meta-analysis. *Psychosom Med.* 74, 786–801.
160. Liao, K., Yu, L., He, B., et al., 2014. Carotid baroreceptor stimulation prevents arrhythmias induced by acute myocardial infarction through autonomic modulation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 64, 431–437.
161. Licht, C. M., de Geus, E. J., Penninx, B. W., 2013. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 98, 2484–2493.
162. Lichtman, J. H., Bigger, J. T., Jr., Blumenthal, J. A., et al., 2008. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation.* 118, 1768–1775.
163. Lichtman, J. H., Froelicher, E. S., Blumenthal, J. A., et al., 2014. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 129, 1350–1369.
164. Lindahl, B., Toss, H., Siegbahn, A., et al., 2000. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 343, 1139–1147.
165. Liu, Y., Ho, R. C., Mak, A., 2012. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord.* 139, 230–239.
166. Löwe, B., Kroenke, K., Herzog, W., et al., 2004. Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *Journal Of Affective Disorders.* 81, 61–66.

167. Löwe, B., Spitzer, R. L., Gräfe, K., et al., 2004. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *Journal Of Affective Disorders*. 78, 131–140.
168. Luger, T. M., Suls, J., Vander Weg, M. W., 2014. How robust is the association between smoking and depression in adults? A meta-analysis using linear mixed-effects models. *Addictive Behaviors*. 39, 1418–1429.
169. Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., et al., 2014. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 383, 999–1008.
170. Malik, S., Wong, N. D., Franklin, S. S., et al., 2004. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 110, 1245–1250.
171. Mapi, 2018. <https://mapigroup.com/services/language-services/>.
172. Martin, A., Rief, W., Klaiberg, A., et al., 2006. Validity of the Brief Patient Health Questionnaire Mood Scale (PHQ-9) in the general population. *General Hospital Psychiatry*. 28, 71–77.
173. McDermott, M. M., Schmitt, B., Wallner, E., 1997. Impact of medication nonadherence on coronary heart disease outcomes. A critical review. *Arch Intern Med*. 157, 1921–1929.
174. McGrady, A., McGinnis, R., Badenhop, D., et al., 2009. Effects of depression and anxiety on adherence to cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 29, 358–364.
175. Meader, N., Mitchell, A. J., Chew-Graham, C., et al., 2011. Case identification of depression in patients with chronic physical health problems: a diagnostic accuracy meta-analysis of 113 studies. *Br J Gen Pract*. 61, e808–820.
176. Meeks, T. W., Vahia, I. V., Lavretsky, H., et al., 2011. A tune in "a minor" can "b major": a review of epidemiology, illness course, and public health implications of subthreshold depression in older adults. *J Affect Disord*. 129, 126–142.
177. Meijer, A., Conradi, H. J., Bos, E. H., et al., 2013. Adjusted prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: individual patient data meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 203, 90–102.
178. Meijer, A., Conradi, H. J., Bos, E. H., et al., 2011. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry*. 33, 203–216.
179. Meyer, T., Buss, U., Herrmann-Lingen, C., 2010. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med*. 72, 9–15.
180. Meyer, T., Hussein, S., Lange, H. W., et al., 2015. Anxiety is associated with a reduction in both mortality and major adverse cardiovascular events five years after coronary stenting. *Eur J Prev Cardiol* 22, 75–82.
181. Mercer, D. A., Lavoie, K. L., Ditto, B., et al., 2014. The interaction between anxiety and depressive symptoms on brachial artery reactivity in cardiac patients. *Biol Psychol*. 102, 44–50.
182. Meredith, I. T., Broughton, A., Jennings, G. L., et al., 1991. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 325, 618–624.

183. Miyata, K., Shimokawa, H., Higo, T., et al., 2000. Sarpogrelate, a selective 5-HT_{2A} serotonergic receptor antagonist, inhibits serotonin-induced coronary artery spasm in a porcine model. *J Cardiovasc Pharmacol.* 35, 294–301.
184. Modica, M., Castiglioni, P., 2018. *Psychological Profile in Coronary Artery By-Pass Graft Patients vs. Valve Replacement Patients Entering Cardiac Rehabilitation after Surgery.* 8, 14381.
185. Moyer, C. F., Sajuthi, D., Tulli, H., et al., 1991. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis. *Am J Pathol.* 138, 951–960.
186. Montgomery, S. A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 134, 382–389.
187. Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., et al., 2010. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 56, 1113–1132.
188. Narita, K., Murata, T., Hamada, T., et al., 2007. Interactions among higher trait anxiety, sympathetic activity, and endothelial function in the elderly. *J Psychiatr Res.* 41, 418–427.
189. Nemeroff, C. B., Knight, D. L., Franks, J., et al., 1994. Further studies on platelet serotonin transporter binding in depression. *Am J Psychiatry.* 151, 1623–1625.
190. Neumeister, A., Bain, E., Nugent, A. C., et al., 2004. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *J Neurosci.* 24, 589–591.
191. Nicholson, A., Kuper, H., Hemingway, H., 2006. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J.* 27, 2763–2774.
192. Pacek, L. R., Storr, C. L., Mojtabai, R., et al., 2013. Comorbid Alcohol Dependence and Anxiety Disorders: A National Survey. *J Dual Diagn.* 9, 271–280.
193. Pajak, A., Jankowski, P., Kotseva, K., et al., 2013. Depression, anxiety, and risk factor control in patients after hospitalization for coronary heart disease: the EUROASPIRE III Study. *Eur J Prev Cardiol.* 20, 331–340.
194. Pajak, A., Jankowski, P., Kotseva, K., et al., 2013. Depression, anxiety, and risk factor control in patients after hospitalization for coronary heart disease: the EUROASPIRE III Study. *European Journal Of Preventive Cardiology.* 20, 331–340.
195. Pan, A., Keum, N., Okereke, O. I., et al., 2012. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care.* 35, 1171–1180.
196. Pan, A., Sun, Q., Okereke, O. I., et al., 2011. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA.* 306, 1241–1249.
197. Parker, G. B., Hilton, T. M., Walsh, W. F., et al., 2008. Timing is everything: the onset of depression and acute coronary syndrome outcome. *Biol Psychiatry.* 64, 660–666.
198. Passos, I. C., Vasconcelos-Moreno, M. P., Costa, L. G., et al., 2015. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry.* 2, 1002–1012.
199. Penninx, B. W., 2017. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 74, 277–286.

200. Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., et al., 2012. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 33, 1635–1701.
201. Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., et al., 2016. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 252, 207–274.
202. Pimple, P., Shah, A. J., Rooks, C., et al., 2015. Angina and mental stress-induced myocardial ischemia. *J Psychosom Res.* 78, 433–437.
203. Pinninti, N. R., Madison, H., Musser, E., et al., 2003. MINI International Neuropsychiatric Schedule: clinical utility and patient acceptance. *European Psychiatry: The Journal Of The Association Of European Psychiatrists.* 18, 361–364.
204. Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Papageorgiou, C., et al., 2006. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: the ATTICA study. *Atherosclerosis.* 185, 320–326.
205. Pizzi, C., Mancini, S., Angeloni, L., et al., 2009. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Clin Pharmacol Ther.* 86, 527–532.
206. Pizzi, C., Manzoli, L., Mancini, S., et al., 2008. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. *Eur Heart J.* 29, 1110–1117.
207. Pogosova, N., Kotseva, K., De Bacquer, D., et al., 2017. Psychosocial risk factors in relation to other cardiovascular risk factors in coronary heart disease: Results from the EUROASPIRE IV survey. A registry from the European Society of Cardiology. *European Journal Of Preventive Cardiology.* 24, 1371–1380.
208. Pogosova, N., Saner, H., Pedersen, S. S., et al., 2015. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 22, 1290–1306.
209. Prando, V., Da Broi, F., Franzoso, M., et al., 2018. Dynamics of neuroeffector coupling at cardiac sympathetic synapses. *J. Physiol.* 596, 2055–2075.
210. Prugger, C., Wellmann, J., Heidrich, J., et al., 2017. Regular exercise behaviour and intention and symptoms of anxiety and depression in coronary heart disease patients across Europe: Results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol.* 24, 84–91.
211. Radloff, L., 1977. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement.* 1, 385–401.
212. Rancans, E., Trapencieris, M., Ivanovs, R., et al., 2018. Validity of the PHQ-9 and PHQ-2 to screen for depression in nationwide primary care population in Latvia. *Ann Gen Psychiatry.* 17, 33.

213. Renn, B. N., Feliciano, L., Segal, D. L., 2011. The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clinical Psychology Review*. 31, 1239–1246.
214. Rief, W., Nanke, A., Klaiberg, A., et al., 2004. Base rates for panic and depression according to the Brief Patient Health Questionnaire: a population-based study. *Journal Of Affective Disorders*. 82, 271–276.
215. Roca, M., Gili, M., Garcia-Garcia, M., et al., 2009. Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. *J Affect Disord*. 119, 52–58.
216. Roest, A. M., Martens, E. J., De Jonge, P., et al., 2010. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 56, 38–46.
217. Roest, A. M., Martens, E. J., Denollet, J., et al., 2010. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 72, 563–569.
218. Rose, M., Devine, J., 2014. Assessment of patient-reported symptoms of anxiety. *Dialogues Clin Neurosci*. 16, 197–211.
219. Ross, R., 1999. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 138, S419–420.
220. Roth, L., Rombouts, M., Schrijvers, D. M., et al., 2015. Chronic intermittent mental stress promotes atherosclerotic plaque vulnerability, myocardial infarction and sudden death in mice. *Atherosclerosis*. 242, 288–294.
221. Rozanski, A., Blumenthal, J. A., Davidson, K. W., et al., 2005. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice. *J Am Coll Cardiol*. 45, 637–651.
222. Rugulies, R., 2002. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 23, 51–61.
223. Rutledge, T., Redwine, L. S., Linke, S. E., et al., 2013. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*. 75, 335–349.
224. Schins, A., Hamulyak, K., Scharpe, S., et al., 2004. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. *Life Sci*. 76, 637–650.
225. Schlaich, M. P., Kaye, D. M., Lambert, E., et al., 2003. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 108, 560–565.
226. Schwartz, P. J., Vanoli, E., Stramba-Badiale, M., et al., 1988. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation*. 78, 969–979.
227. Scott, K. M., Bruffaerts, R., Tsang, A., et al., 2007. Depression-anxiety relationships with chronic physical conditions: results from the World Mental Health Surveys. *J Affect Disord*. 103, 113–120.
228. Serebruany, V. L., Glassman, A. H., Malinin, A. I., et al., 2003. Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: evidence from recent clinical trials. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 14, 563–567.
229. Serebruany, V. L., Suckow, R. F., Cooper, T. B., et al., 2005. Relationship between release of platelet/endothelial biomarkers and plasma levels of sertraline and N-desmethylertraline in acute

- coronary syndrome patients receiving SSRI treatment for depression. *Am J Psychiatry*. 162, 1165–1170.
230. Shear, M. K., Greeno, C., Kang, J., et al., 2000. Diagnosis of nonpsychotic patients in community clinics. *The American Journal Of Psychiatry*. 157, 581–587.
 231. Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., et al., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 59. Suppl 20, 22–33.
 232. Sherwood, A., Hinderliter, A. L., Watkins, L. L., et al., 2005. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. *J Am Coll Cardiol*. 46, 656–659.
 233. Silverman, M. N., Sternberg, E. M., 2012. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*. 1261, 55–63.
 234. Simon, G. E., Von Korff, M., Saunders, K., et al., 2006. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry*. 63, 824–830.
 235. Skop, B. P., Brown, T. M., 1996. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics*. 37, 12–16.
 236. SKPC [Internet], 2015a. The Centre for Disease Prevention and Control of Latvia: The Potential years of life lost. Available from: <https://www.spkc.gov.lv/en/statistics> [viewed 5 February 2017].
 237. SKPC [Internet], 2015b. *The Centre for Disease Prevention and Control of Latvia: The Statistical Yearbook of Health Care in Latvia*. Available from: <https://www.spkc.gov.lv/en/statistics> [viewed 14 April 2017].
 238. Smith, K. J., Béland, M., Clyde, M., et al., 2013. Association of diabetes with anxiety: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 74, 89–99.
 239. Snaith, R. P., 2003. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 1, 29.
 240. Sofi, F., Abbate, R., Gensini, G. F., et al., 2010. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 92, 1189–1196.
 241. Spielberger, C. D., 1989. *State-Trait Anxiety Inventory: A comprehensive bibliography*. 2nd ed. Consulting Psychologists Press.
 242. Spijker, J., Claes, S., 2014. [Mood disorders in the DSM-5]. *Tijdschr Psychiatr*. 56, 173–176.
 243. Spijkerman, T., De Jonge, P., Van den Brink, R. H., et al., 2005. Depression following myocardial infarction: first-ever versus ongoing and recurrent episodes. *Gen Hosp Psychiatry*. 27, 411–417.
 244. Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B., 1999. Validation and utility of self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient health Questionnaire. *JAMA*. 282, 1737–1744.
 245. Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B., et al., 2006. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 166, 1092–1097.

246. Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J. D., et al., 1993. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 16, 434–444.
247. Steinberg, J. S., Arshad, A., Kowalski, M., et al., 2004. Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Center attack. *J Am Coll Cardiol*. 44, 1261–1264.
248. Stetler, C., Miller, G. E., 2011. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*. 73, 114–126.
249. Stillman, A. N., Moser, D. J., Fiedorowicz, J., et al., 2013. Association of Anxiety with Resistance Vessel Dysfunction in Human Atherosclerosis. *Psychosom Med*. 75, 537–544.
250. Strike, P. C., Magid, K., Brydon, L., et al., 2004. Exaggerated platelet and hemodynamic reactivity to mental stress in men with coronary artery disease. *Psychosom Med*. 66, 492–500.
251. Suija, K., Kalda, R., Maaroos, H.-I., 2009. Patients with depressive disorder, their co-morbidity, visiting rate and disability in relation to self-evaluation of physical and mental health: a cross-sectional study in family practice. *BMC Family Practice*. 10, 38–38.
252. Swardfager, W., Herrmann, N., Marzolini, S., et al., 2011. Major depressive disorder predicts completion, adherence, and outcomes in cardiac rehabilitation: a prospective cohort study of 195 patients with coronary artery disease. *J Clin Psychiatry*. 72, 1181–1188.
253. Swinson, R. P., 2006. The GAD-7 scale was accurate for diagnosing generalised anxiety disorder. *Evid Based Med*. 11, 184.
254. Tang, F., Wang, G., Lian, Y., 2017. Association between anxiety and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Psychoneuroendocrinology*. 77, 112–121.
255. Thayer, J. F., Friedman, B. H., Borkovec, T. D., 1996. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry*. 39, 255–266.
256. The European Society of Cardiology [Internet], 2012. The HeartScore. Available from: <http://www.heartscore.org/Pages/background.aspx> [viewed 11 February 2017].
257. Thombs, B. D., Bass, E. B., Ford, D. E., et al. 2006. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 21, 30–38.
258. Thombs, B. D., Roseman, M., Coyne, J. C., et al., 2013. Does evidence support the American Heart Association's recommendation to screen patients for depression in cardiovascular care? An updated systematic review. *PLoS One*. 8, e52654.
259. Thombs, B. D., Ziegelstein, R. C., Whooley, M. A., 2008. Optimizing detection of major depression among patients with coronary artery disease using the patient health questionnaire: data from the heart and soul study. *J Gen Intern Med*. 23, 2014–2017.
260. Tylee, A., Gandhi, P., 2005. The importance of somatic symptoms in depression in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 7, 167–176.
261. Todaro, J. F., Shen, B. J., Raffa, S. D., et al., 2007. Prevalence of anxiety disorders in men and women with established coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 27, 86–91.
262. Tofield, A., 2014. Stress and myocardial infarction. *Eur Heart J*. 35, 822–823.

263. Tomfohr, L. M., Murphy, M. L., Miller, G. E., et al., 2011. Multiwave associations between depressive symptoms and endothelial function in adolescent and young adult females. *Psychosom Med.* 73, 456–461.
264. Tondo, L., Vazquez, G. H., Baldessarini, R. J., 2017. Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Curr Neuropsychopharmacol.* 15, 353–358.
265. Topp, C. W., Østergaard, S. D., Søndergaard, S., et al., 2015. The WHO-5 Well-Being Index: A Systematic Review of the Literature. *Psychotherapy & Psychosomatics.* 84, 167–176.
266. Tsao, C. W., Vasan, R. S., 2015. Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol.* 44, 1800–1813.
267. Uuskula, M., 1996. Psychological differences between young male and female survivors of myocardial infarction. *Psychother Psychosom.* 65, 327–330.
268. Vadlīnijas, 2009. *Depresijas norise un ārstēšanas iespējas. Vadlīnijas.* RSU Psihiatrijas un narkoloģijas katedra.
269. Van Dis, I., Geleijnse, J. M., Boer, J. M., et al., 2014. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. *Eur J Prev Cardiol.* 21, 377–383.
270. Van Melle, J. P., De Jonge, P., Spijkerman, T. A., et al., 2004. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 66, 814–822.
271. Van Reedt Dortland, A. K., Giltay, E. J., Van Veen, T., et al., 2010. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatr Scand.* 122, 30–39.
272. Van Vliet, I. M., de Beurs, E., 2007. The MINI-International Neuropsychiatric Interview. A brief structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 psychiatric disorders. *Tijdschr Psychiatr.* 49, 393–397.
273. Vasan, R. S., Sullivan, L. M., Roubenoff, R., et al., 2003. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 107, 1486–1491.
274. Veith, R. C., Lewis, N., Linares, O. A., et al., 1994. Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry.* 51, 411–422.
275. Verma, S., Wang, C. H., Li, S. H., et al., 2002. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 106, 913–919.
276. Victora, C. G., Huttly, S. R., Fuchs, S. C., et al., 1997. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol.* 26, 224–227.
277. Vidovic, A., Grubisic-Ilic, M., Kozaric-Kovacic, D., et al., 2011. Exaggerated platelet reactivity to physiological agonists in war veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 36, 161–172.
278. Viigimaa, M., Erglis, A., Latkovskis, G., et al., 2014. Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in the Baltic states (Estonia, Latvia, and Lithuania): results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS). *Medicina (Kaunas).* 50, 44–53.

279. Vikenes, K., Farstad, M., Nordrehaug, J. E., 1999. Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events. *Circulation*. 100, 483–489.
280. Vogelzangs, N., Beekman, A. T., Boelhouwer, I. G., et al., 2011. Metabolic depression: a chronic depressive subtype? Findings from the InCHIANTI study of older persons. *J Clin Psychiatry*. 72, 598–604.
281. Vogelzangs, N., Beekman, A. T., De Jonge, P., et al., 2013. Anxiety disorders and inflammation in a large adult cohort. *Transl Psychiatry*. 3, e249.
282. Vogelzangs, N., Beekman, A. T., Milaneschi, Y., et al., 2010. Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 95, 4959–4964.
283. Vogelzangs, N., Beekman, A. T., Van Reedt Dortland, A. K., et al., 2014. Inflammatory and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users. *Neuropsychopharmacology*. 39, 1624–1634.
284. Vogelzangs, N., Duivis, H. E., Beekman, A. T., et al., 2012. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry*. 2, e79.
285. Vogelzangs, N., Seldenrijk, A., Beekman, A. T. F., et al., 2010. Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord*. 125, 241–248.
286. von Kanel, R., Hepp, U., Kraemer, B., et al., 2007. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*. 41, 744–752.
287. von Kanel, R., Hepp, U., Traber, R., et al., 2008. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 158, 363–373.
288. Vrublevska, J., Trapencieris, M., Rancans, E., 2017. Adaptation and validation of the Patient Health Questionnaire-9 to evaluate major depression in a primary care sample in Latvia. *Nordic Journal Of Psychiatry*. 1–7.
289. Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., et al., 2016. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 388, 1459–1544.
290. Watson, D., O'Hara, M. W., Simms, L. J., et al., 2007. Development and validation of the Inventory of Depression and Anxiety Symptoms (IDAS). *Psychological Assessment*. 19, 253–268.
291. WHO [Internet], 2018a. *World Health Organisation: Cardiovascular diseases*. Available from: [www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [viewed 19 May 2018].
292. WHO [Internet], 2018b. *World Health Organisation: Depression*. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/> [viewed 17 February 2019].
293. Whooley, M. A., De Jonge, P., Vittinghoff, E., et al., 2008. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 300, 2379–2388.
294. Wilbert-Lampen, U., Leistner, D., Greven, S., et al., 2008. Cardiovascular events during World Cup soccer. *N Engl J Med*. 358, 475–483.

295. Williams Jr, J. W., Pignone, M., Ramirez, G., et al., 2002. Identifying depression in primary care: a literature synthesis of case-finding instruments. *General Hospital Psychiatry*. 24, 225–237.
296. Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., et al., 2011. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. 21, 655–679.
297. Wong, M. L., Kling, M. A., Munson, P. J., et al., 2000. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97, 325–330.
298. Woodward, M., Brindle, P., Tunstall-Pedoe, H., 2007. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 93, 172–176.
299. Zhang, D., Tu, H., Wadman, M. C., et al., 2018. Substrates and potential therapeutics of ventricular arrhythmias in heart failure. *Eur J Pharmacol*. 833, 349–356.
300. Ziedonis, D., Hitsman, B., Beckham, J. C., et al., 2008. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal Of The Society For Research On Nicotine And Tobacco*. 10, 1691–1715.
301. Ziegelstein, R. C., Fauerbach, J. A., Stevens, S. S., et al., 2000. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 160, 1818–1823.
302. Zigmond, A. S., Snaith, R. P., 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 67, 361–370.
303. Zung, W. W., 1965. A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 12, 63–70.
304. Zung, W. W., 1971. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*. 12, 371–379.

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācijas starptautiskos recenzējamos izdevumos

1. Ivanovs, R., Kivite, A., Ziedonis, D., Mintale, I., Vrublevska, J., Rancans, E., 2018. Association of depression and anxiety with cardiovascular co-morbidity in a primary care population in Latvia: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 18, 328. (Impact factor = 2.420) <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5238-7>
2. Ivanovs, R., Kivite, A., Ziedonis, D., Mintale, I., Vrublevska, J., Rancans, E., 2018. Association of Depression and Anxiety With the 10-Year Risk of Cardiovascular Mortality in a Primary Care Population of Latvia Using the SCORE System. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 276. (Impact factor = 2,857) <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00276>
3. Rancans, E., Trapencieris, M., Ivanovs, R., Vrublevska, J., 2018. Validity of the PHQ-9 and PHQ-2 to screen for depression in nationwide primary care population in Latvia. *Ann Gen Psychiatry*. 17, 33. (Impact factor = 2,0) <https://doi.org/10.1186/s12991-018-0203-5>

Publikācijas RSU Zinātnisko rakstu krājumā

1. Ivanovs, R., Rancāns, E. Literatūras apskats par pēdējo 20 gadu laikā veiktajiem pētījumiem par depresijas un trauksmes izplatību un ārstēšanu pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām Latvijā. *Zinātniskie raksti: 2015. g. medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte. 2016. 31.–35. lpp.

Starptautisko konferenču tēzes indeksētas Google Scholar (Harzing's Publish or Perish)

1. Ivanovs, R., Trapencieris, M., Vrublevska, J., Logins, R., Bērze, L., Rancāns, E. 2016. Depression and its correlation with the risk of cardiovascular mortality in primary care population in Latvia. *European Psychiatry*. 33, p. S511.
2. Ivanovs, R., Trapencieris, M., Vrublevska, J., Logins, R., Bērze, L., Rancāns, E., 2016. Women with depression have a higher risk of cardiovascular mortality in primary care population in Latvia. *European Neuropsychopharmacology*. 26, p. S408.

3. Ivanovs, R., Rancāns, E., Ķīvīte, A., Mintāle, I., Vrubļevska, J., Logins, R., Bērze, L., 2016. Anxiety and its association with cardiovascular diseases in primary care population in Latvia. *European Neuropsychopharmacology*. 26, p. S610–611.
4. Ivanovs, R., Rancāns, E., Ķīvīte, A., Mintāle, I., Vrubļevska, J., Logins, R., Bērze, L., 2016. Association of depression with cardiovascular diseases in primary care population in Latvia. *European Neuropsychopharmacology*. 26, p. S402.
5. Ivanovs, R., Rancāns, E., Ķīvīte, A., Mintāle, I., Vrubļevska, J., Logins, R., Bērze, L., 2017. Anxiety associated with a reduction of cardiovascular mortality risk in primary care population in Latvia. *European Neuropsychopharmacology*. 27, p. S992–993.
6. Ivanovs, R., Rancāns, E., Ķīvīte, A., Mintāle, I., Vrubļevska, J., Logins, R., Bērze, L., 2017. Association of depression with the 10-year risk of cardiovascular mortality in primary care population in Latvia. *European Neuropsychopharmacology*. 27, p. S789–790.
7. Ivanovs, R., Kivite, A., Vrublevska, J., Mintale, I., Logins, R., Bērze, L., Rancans, E., 2018. Depression in women but not men is associated with a very high risk of cardiovascular mortality in primary care population in Latvia. *European Psychiatry*. 48S, p. S277.
8. Ivanovs, R., Kivite, A., Vrublevska, J., Mintale, I., Logins, R., Bērze, L., Rancans, E., 2018. Anxiety increases the risk of cardiovascular diseases in men but not women in primary care population of Latvia. *European Psychiatry*. 48S, p. S101.
9. Ivanovs, R., Kivite, A., Vrublevska, J., Mintale, I., Logins, R., Bērze, L., Rancans, E., 2018. Depression is associated with increased risk of cardiovascular diseases in primary care population in Latvia. *European Psychiatry*. 48S, p. S95.
10. Vrublevska, J., Trapencieris, M., Snikere, S., Ivanovs, R., Berzina-Novikova, N., Zikusa, A., Rancans, E., 2015. PHQ9 validation in treatment seeking population in primary care settings in Latvia – the results of the pilot study of the National Research Project BIOMEDICINE. *European Neuropsychopharmacology*. 25, p. S365.
11. Rancāns, E., Vrubļevska, J., Ķīvīte, A., Ivanovs, R., Logins, R., Bērze, L., 2016. Validity of PHQ-9 in detecting depression in primary care settings in Latvia – the results of the National Research Project BIOMEDICINE. *European Neuropsychopharmacology*. 26, p. S481.
12. Rancāns, E., Vrubļevska, J., Ķīvīte, A., Ivanovs, R., Logins, R., Bērze, L., 2016. Prevalence of depression in treatment seeking population in primary care settings in Latvia – the results of the National Research Project BIOMEDICINE. *European Neuropsychopharmacology*. 26, p. S478–479.

13. Vrublevska, J., Trapencieris, M., Ivanovs, R., Rancans, E., 2017. Correlation between the PHQ-9 and the MINI items in representative nationwide primary care sample in Latvia. *European Neuropsychopharmacology*. 27, p. S876.

Citu konferenču tēzes

1. Ivanovs, R., Trapencieris, M., Vrublevska, J., Logins, R., Bērze, L., Rancāns, E., 2016. Depresijas korelācija ar kardiovaskulāro risku (SCORE) primārajā aprūpē Latvijā. *RSU 2016. gada zinātniskā konference. Tēzes*, 1. lpp.
2. Ivanovs, R., Rancāns, E., Ķīvīte, A., Mintāle, I., Vrubļevska, J., Logins, R., Bērze, L., 2017. Depresijas un trauksmes saistība ar kardiovaskulārām slimībām primārajā aprūpē Latvijā. *RSU 2017. gada zinātniskā konference. Tēzes*, 272. lpp.

Stenda referāti un prezentācijas

1. Ivanovs, R., Trapencieris, M., Vrublevska, J., Logins, R., Bērze, L., Rancāns, E., 2016. *Depression and its correlation with the risk of cardiovascular mortality in primary care population in Latvia*. 24th European Congress of Psychiatry, Madride, Spānija. Stenda referāts.
2. Ivanovs, R., Trapencieris, M., Vrublevska, J., Logins, R., Bērze, L., Rancāns, E., 2016. *Women with depression have a higher risk of cardiovascular mortality in primary care population in Latvia*. 29th ECNP Congress, Vīne, Austrija. Stenda referāts.
3. Ivanovs, R., Rancāns, E., Ķīvīte, A., Mintāle, I., Vrubļevska, J., Logins, R., Bērze, L., 2016. *Anxiety and its association with cardiovascular diseases in primary care population in Latvia*. 29th ECNP Congress, Vīne, Austrija. Stenda referāts.
4. Ivanovs, R., Rancāns, E., Ķīvīte, A., Mintāle, I., Vrubļevska, J., Logins, R., Bērze, L., 2016. *Association of depression with cardiovascular diseases in primary care population in Latvia*. 29th ECNP Congress, Vīne, Austrija. Stenda referāts.
5. R. Ivanovs, M. Trapencieris, J. Vrublevska, M., R. Logins, L. Bērze, E. Rancāns, 2016. *Depresijas korelācija ar kardiovaskulāro risku (SCORE) primārajā aprūpē Latvijā*. RSU 2016. gada zinātniskā konference, Rīga, Latvija. Stenda referāts.
6. Ivanovs, R., Rancāns, E., Ķīvīte, A., Mintāle, I., Vrubļevska, J., Logins, R., Bērze, L., 2017. *Depresijas un trauksmes saistība ar kardiovaskulārām slimībām primārajā*

- apbrūpē Latvijā. RSU 2017. gada zinātniskā konference, Rīga, Latvija. Mutiska prezentācija.
7. Ivanovs, R., Rancāns, E., Ķīvīte, A., Mintāle, I., Vrubļevska, J., Logins, R., Bērze, L., 2017. *Anxiety associated with a reduction of cardiovascular mortality risk in primary care population in Latvia*. 30th ECNP Congress, Parīze, Francija. Stenda referāts.
 8. Ivanovs, R., Rancāns, E., Ķīvīte, A., Mintāle, I., Vrubļevska, J., Logins, R., Bērze, L., 2017. *Association of depression with the 10-year risk of cardiovascular mortality in primary care population in Latvia*. 30th ECNP Congress, Parīze, Francija. Stenda referāts.
 9. Ivanovs, R., Kivite, A., Vrublevska, J., Mintale, I., Logins, R., Bērze, L., Rancans, E., 2018. *Depression in women but not men is associated with a very high risk of cardiovascular mortality in primary care population in Latvia*. 26th European Congress of Psychiatry, Nica, Francija. Stenda referāts.
 10. Ivanovs, R., Kivite, A., Vrublevska, J., Mintale, I., Logins, R., Bērze, L., Rancans, E., 2018. *Anxiety increases the risk of cardiovascular diseases in men but not women in primary care population of Latvia*. 26th European Congress of Psychiatry, Nica, Francija. Mutiska prezentācija.
 11. Ivanovs, R., Kivite, A., Vrublevska, J., Mintale, I., Logins, R., Bērze, L., Rancans, E., 2018. *Depression is associated with increased risk of cardiovascular diseases in primary care population in Latvia*. 26th European Congress of Psychiatry, Nica, Francija. Mutiska prezentācija.
 12. Vrublevska, J., Trapencieris, M., Snikere, S., Ivanovs, R., Berzina-Novikova, N., Zikusa, A., Rancans, E., 2015. *PHQ-9 validation in treatment seeking population in primary care settings in Latvia – the results of the pilot study of the National Research Project BIOMEDICINE*. 28th ECNP Congress, Amsterdama, Nīderlande. Stenda referāts.
 13. Rancāns, E., Vrubļevska, J., Ķīvīte, A., Ivanovs, R., Logins, R., Bērze, L., 2016. *Validity of PHQ-9 in detecting depression in primary care settings in Latvia – the results of the National Research Project BIOMEDICINE*. 29th ECNP Congress, Vīne, Austrija. Stenda referāts.
 14. Vrublevska, J., Trapencieris, M., Ivanovs, R., Rancans, E., 2017. *Correlation between the PHQ-9 and the MINI items in representative nationwide primary care sample in Latvia*. 30th ECNP Congress, Parīze, Francija. Stenda referāts.

15. Vrubļevska, J., Ivanovs, R., Ķīvīte, A., Rancāns, E., 2017. *Association of Depression and Anxiety with Cardiovascular diseases*. World Psychiatric Organisation INTER ZONAL Congress, Viļņa, Lietuva. Mutiska prezentācija.

PATEICĪBAS

Vislielāko pateicību vēlos izteikt profesoram Elmāram Rancānam par piedāvājumu iesaistīties Valsts pētījumu programmas “Biomedicīna sabiedrības veselībai (BIOMEDICINE)” projektā, par iedrošinājumu uzsākt doktorantūras studijas, pastāvīgo atbalstu, neatlaidīgo iedrošinājumu, pacietību un vērtīgajiem padomiem darba izstrādes gaitā.

Sirsnīgs paldies Jeļenai Vrubļevskai par nesavtīgo un dāsno atbalstu zinātnisko publikāciju un promocijas darba tapšanas procesā, dalīšanos ar savu pieredzi, zināšanām un materiāliem.

Nenovērtējams paldies Andai Ķīvītei-Urtānei par atsaucību, nesavtīgo palīdzību promocijas darba metodoloģijas un statistikas jautājumos, par konsultācijām, emocionālo atbalstu un veltīto laiku datu apstrādes procesā.

Paldies Ivetai Mintālei, kas piekrita kļūt par darba zinātnisko konsultantu un dāsni dalījās ar savām zināšanām un pieredzi kardioloģijas jautājumos.

Vēlos izteikt pateicību Lienei Bērzei un Raivim Loginam par apbrīnojamo enerģiju un nozīmīgo darbu datu vākšanas procesā.

Paldies visiem ģimenes ārstiem par atsaucību un iespēju veikt pētījumu savās ārsta praksēs. Paldies ģimenes ārstu medmāsām un ārstu palīgiem, kas palīdzēja darbā ar pacientiem un medicīnisko dokumentāciju.

Paldies promocijas darba recenzentam profesoram Oskaram Kalējam par ieguldīto darbu promocijas darba rediģēšanā un vērtīgajiem padomiem, kas sekmēja tā kvalitātes būtisku uzlabošanos.

Sirsnīgs paldies Indrai Galiņai un Indrai Orlejai par atsaucību, veltīto laiku un konsultācijām promocijas darba tehniskā noformējuma jautājumos.

Īpašs paldies manai sievai, bērniem un vecākiem, bez kuru sapratnes, iedrošinājuma, emocionālā atbalsta un pacietības šis darbs nebūtu iespējams.

PIELIKUMI

PHQ-9 latviešu valodas versija

Cik bieži pēdējo 2 nedēļu laikā Jūs ir apgrūtinājušas kādas no šādām problēmām? <i>(Apvelciet atbilstošo atbildi katrā rindiņā)</i>	Nemaz	Dažas dienas	Vairāk par nedēļu	Gandrīz katru dienu
1. Interesu un dzīvesprieka trūkums	0	1	2	3
2. Slikts / nomākts garastāvoklis, nospiestība vai bezcerības sajūta	0	1	2	3
3. Grūtības iemigt, caurs / trausls miegs vai pārāk ilga gulēšana	0	1	2	3
4. Nogurums vai enerģijas trūkums	0	1	2	3
5. Pazemināta ēstgriba vai pārēšanās	0	1	2	3
6. Neapmierinātība ar sevi – sajūta, ka esat neveiksminieks/-ce vai arī esat pievīlis/-usi savas vai ģimenes cerības	0	1	2	3
7. Grūtības koncentrēties, piemēram, lasīt avīzi vai skatīties TV	0	1	2	3
8. Kustības un runa bija tik lēna, ka citi cilvēki to varēja pamanīt. Vai pretēji – bijāt tik satraukts/-a un rosīgs/-a, ka kustību aktivitāte kļuva lielāka nekā parasti	0	1	2	3
9. Domas, ka labāk būtu nomirt vai kaut kā nodarīt sev pāri	0	1	2	3
Vērtējumu skaits				
Summa				

PHQ-9 krievu valodas versija

Как часто за <u>последние 2 недели</u> Вас беспокоили следующие проблемы? (Обведите соответствующий ответ)	Ни разу	Несколько дней	Более недели	Почти каждый день
1. У Вас отсутствовали интерес и удовольствие что либо делать	0	1	2	3
2. Плохое настроение, подавленность или чувство безнадежности	0	1	2	3
3. Вам было трудно заснуть, у Вас был прерывистый сон, или Вы слишком много спали	0	1	2	3
4. Чувство усталости или обессиленности	0	1	2	3
5. Пониженный или повышенный аппетит	0	1	2	3
6. Недовольство собой, считали себя неудачником/-цей, были в себе разочарованы, мысли о том, что подвели свою семью	0	1	2	3
7. Трудно концентрироваться на чем-либо, например, на чтении газет или просмотре телепередач	0	1	2	3
8. Ваши движения и речь были замедлены, что было заметно для окружающих, или Вы были взволнованы и суетливы, а движения – намного активнее, чем обычно	0	1	2	3
9. Мысли о самоубийстве или о нанесении себе какого-нибудь другого вреда	0	1	2	3
Число оценок				
Сумма				

GAD-7 latviešu valodas versija

Cik bieži <u>pēdējo 2 nedēļu laikā</u> Jūs saskārāties ar kādu no turpmāk minētajām problēmām? (Apvelciet atbilstošo atbildi katrā rindiņā)	Nemaz	Dažas dienas	Vairāk par nedēļu	Gandrīz katru dienu
1. <i>Jutāt nervozitāti, raizes vai sasprindzinājumu</i>	0	1	2	3
2. <i>Nespējāt nomierināties vai kontrolēt satraukumu</i>	0	1	2	3
3. <i>Pārmērīgi satraucāties par dažādām lietām</i>	0	1	2	3
4. <i>Grūtības atslābināties</i>	0	1	2	3
5. <i>Bijāt tik nemierīgs/-a, ka nespējāt nosēdēt uz vietas</i>	0	1	2	3
6. <i>Viegli kļuvāt aizkaitināms/-a</i>	0	1	2	3
7. <i>Jutāt bailes, ka varētu notikt kaut kas šausmīgs</i>	0	1	2	3
Kopvērtējums:				

GAD-7 krievu valodas versija

Как часто Вас за последние 2 недели беспокоили следующие проблемы? (Обведите соответствующий ответ)	Ни разу	Несколько дней	Более недели	Почти каждый день
1. Нервничали, тревожились или были очень напряжены	0	1	2	3
2. Были неспособны успокоиться или контролировать свое волнение	0	1	2	3
3. Слишком сильно беспокоились по различным поводам	0	1	2	3
4. Было трудно расслабиться	0	1	2	3
5. Были настолько беспокойны, что было трудно усидеть на месте	0	1	2	3
6. Легко становились раздражительны	0	1	2	3
7. Испытывали страх, словно должно произойти нечто ужасное	0	1	2	3
Сумма:				

Veidlapa Nr. E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS NR. 8 / 18.06.2015.

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel. 67409089

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Profesors Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Professore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Asoc.prof. Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc.prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patalogs
6. Profesors Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc.prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs
8. Docente Iveta Jankovska	Dr.med.	
9. Docents Kristaps Cīrcenis	Dr.med.	
<u>Pieteikuma iesniedzējs:</u>		Rolands Ivanovs Doktorantūras nodaļa, Medicīna

Pētījuma nosaukums: „Depresīvo un trauksmes traucējumu izplatība un ārstēšana pacientiem ar dažādas pakāpes kardiovaskulārās mirstības/kardiovaskulāro risku (SCORE) primārajā aprūpē Latvijā”

Iesniegšanas datums: 16.06.2015.

Pētījuma protokols: Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) ir redzams, ka pētījuma mērķis tiek sasniegts veicot ar pacientiem, bez kāda apdraudējuma veselībai un dzīvībai, pacientu/dalībnieku dažāda veida aptaujas-anketēšanu un intervijas, pacientu klīnisko datu no medicīnas dokumentācijas izpēti, iegūto datu apstrādi un analīzi, izsakot priekšlikumus un veidojot zinātniskas publikācijas. Personu (pacientu, dalībnieku) datu aizsardzība, brīvprātīga informēta piekrišana piedalīties pētījumā un konfidencialitāte tiek nodrošināta. Līdz ar to pieteikums atbilst pētījuma ētikas prasībām.

Izskaidrošanas formulārs: ir

Piekrišana piedalīties pētījumā: ir

Komitejas lēmums: piekrist pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr. miss., prof.

Paraksts

Ētikas komitejas sēdes datums: 18.06.2015.



COPYRIGHT LICENSE: M.I.N.I
RIGA STRADINS UNIVERSITY

**COPYRIGHT LICENSE: M.I.N.I International Neuropsychiatric Interview 6.0
(10/10/10 version)**

Dr. David V. Sheehan, on behalf of Sheehan DV & Lecrubier Y as "copyright holder" of the "M.I.N.I International Neuropsychiatric Interview 6.0 (10/10/10 version)" hereinafter referred to as the "M.I.N.I" hereby grant permission to RIGA STRADINS UNIVERSITY, a medical school conducting epidemiological study in the primary care, to use the M.I.N.I under the following terms and conditions:

Dr. David V. Sheehan, hereby grants permission to RIGA STRADINS UNIVERSITY as Sponsor of the Study defined in Appendix 1 hereinafter, and to RIGA STRADINS UNIVERSITY's Affiliated Companies and Subcontractors, ONLY for the purpose of implementation of such research studies defined hereinafter:

- the right to reproduce in paper format and in pdf format, but not in electronic or computer format the M.I.N.I 6 (10/10/10 version) and its existing and future translations and to use it within its domestic and international clinical trials upon individual request for each trial;
- the right to use the translations of the M.I.N.I 6 (10/10/10 version) in the languages deemed necessary by copyright holder of the M.I.N.I 6 (10/10/10 version) for each trial as requested provided that translation is acceptable to the copyright holder; MAPI Research Institute is the exclusive coordinating centre to ensure the production of consistent and conceptually equivalent translations of the M.I.N.I 6 (10/10/10 version) and to provide linguistic validation and certification of these translations and should be contacted directly for this purpose. MAPI may charge its own usual fees for this work.

MAPI Research Institute
27 Rue de la Vilette
69003 Lyon France
jmear@mapi.fr
tel: +33 (0)4 72 13 66 67
fax: +33 (0)4 72 13 66 68/ +33 (0)4 72 13 69 50

- the unrestricted right to use all data and results generated from the use of the M.I.N.I in domestic and international clinical trials.
- the right to use the M.I.N.I 6 (10/10/10 version) in rater training.

Such granting of rights to RIGA STRADINS UNIVERSITY, its Affiliated Companies and Subcontractors to use the M.I.N.I 6 (10/10/10 version) and its final translations, as hereinabove provided for, shall be free of charge.

COPYRIGHT LICENSE: M.I.N.I
RIGA STRADINS UNIVERSITY

In consideration of this free of charge granting of rights, RIGA STRADINS UNIVERSITY, its Affiliated Companies and Subcontractors undertake to comply with the following conditions:

- RIGA STRADINS UNIVERSITY, its Affiliated Companies and Subcontractors undertake to include on any reproduction of the M.I.N.I, used within Clinical Trials defined hereinafter, a mention redacted as follows:
© Copyright 1994 – 2010 Sheehan DV & Lecrubier Y. All rights reserved.
May be reproduced only with the permission of the copyright holder.
- RIGA STRADINS UNIVERSITY, its Affiliated Companies and Subcontractors undertake to transmit to **Dr. David V. Sheehan** a copy of ANY and ALL final translations of the M.I.N.I 6 (10/10/10 version), in Microsoft Word and/or PDF format.
- In any publication resulting from the use of the M.I.N.I, RIGA STRADINS UNIVERSITY, its Affiliated Companies and Subcontractors SHALL NOT reproduce any part of the M.I.N.I 6 (10/10/10 version) or its translations, without the prior written consent of **Dr. David V. Sheehan**, copyright holder.

It is hereby agreed that no other right or license on M.I.N.I 6 (10/10/10 version) shall be granted to RIGA STRADINS UNIVERSITY, its Affiliated Companies and Subcontractors as a result of this letter and that the rights attached to the M.I.N.I 6 (10/10/10 version) and its translations shall remain the exclusive property of **Dr. David V. Sheehan**, copyright holder.

Please indicate your approval of the terms of this letter by returning to RIGA STRADINS UNIVERSITY the two original copies of this letter enclosed herewith, after they have been duly initiated and signed by you.

Agreed and accepted:


Signature of Dr. David V. Sheehan, copyright holder

22nd April, 2014
Date

For RIGA STRADINS UNIVERSITY


Signature

22-APR-2014
Date

Print Name and Title: Prof. Elmars Rancans
Chair of the Department of Psychiatry and Addiction Disorders
Phone: +371 67080131
Fax: +371 67080134
E-mail: elmars.rancans@rsu.lv