

Погосова Н. В., Юферева Ю. М., Аушева А. К., Курсаков А. А.,
Арутюнов А. А., Бойцов С. А. от имени исследователей 23 российских центров
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ТРЕВОЖНОЙ СИМПТОМАТИКИ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОМЕТА

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца,
тревожные состояния, хронический психоэмоциональный стресс.

Ссылка для цитирования: Погосова Н. В., Юферева Ю. М., Аушева А. К., Курсаков А. А., Арутюнов А. А., Бойцов С. А. от имени исследователей 23 российских центров. Возможность коррекции тревожной симптоматики у кардиологических пациентов в условиях первичного звена здравоохранения: результаты терапевтической части российского многоцентрового исследования КОМЕТА. Кардиология. 2019;59(9):29–39.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка эффективности коррекции тревожных состояний с помощью анксиолитического препарата фабомотизола у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях клинической практики. **Материалы и методы.** В рамках многоцентрового поперечного исследования с участием больных в возрасте ≥ 55 лет с верифицированной АГ/ИБС проведена терапевтическая часть программы КОМЕТА, в которую включали пациентов с коморбидным тревожным состоянием (≥ 11 баллов по подшкале тревоги Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS-A и с клиническими признаками тревожного состояния) в отсутствие клинически выраженной депрессивной симптоматики (< 11 баллов по подшкале депрессии HADS-D). Участники были рандомизированы в основную и контрольную группы. Пациентам основной группы в дополнение к терапии, назначенной по поводу АГ/ИБС, рекомендовали прием небензодиазепинового анксиолитика фабомотизола в терапевтической дозе 30 мг/сут (по 10 мг 3 раза в сутки). Пациенты контрольной группы получали стандартную терапию. Оценка эффективности терапии проводили с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) через 6 и 12 нед наблюдения. **Результаты.** В основную группу были включены 182 пациента, в группу контроля – 104. Большинство пациентов основной и контрольной групп имели АГ (97,3 и 95,2% соответственно), около трети – ИБС (36,8 и 30,8% соответственно). Участники обеих групп были сопоставимы по социально-демографическим, клиническим характеристикам и рекомендованному по поводу АГ/ИБС лечению. Доля пациентов с полной редукцией тревожной симптоматики (< 8 баллов по подшкале тревоги HADS-A) была достоверно выше уже через 6 нед терапии фабомотизолом (37,9% против 19,2%; $p < 0,001$). Аналогичная картина отмечена и к концу периода наблюдения (66,9% против 32%; $p < 0,001$). Средняя оценка хронического психоэмоционального стресса в основной группе снизилась в среднем на 25% через 6 нед (с $6,45 \pm 2,20$ до $5,05 \pm 1,96$ балла; $p < 0,001$) и на 40% через 12 нед лечения (с $6,45 \pm 2,20$ до $3,98 \pm 1,99$ балла; $p < 0,001$). В группе контроля средняя оценка хронического стресса также уменьшилась, но степень ее снижения была в 2 раза ниже, чем в основной (11,1% против 25% через 6 нед; $p = 0,016$ и 20% против 40% через 12 нед лечения; $p < 0,001$). **Выводы.** Назначение фабомотизола больным АГ/ИБС с сопутствующими тревожными состояниями обеспечивало улучшение психологического статуса (редукцию тревожной симптоматики и снижение уровня хронического психоэмоционального стресса).

Pogosova N. V., Yufereva Yu. M., Ausheva A. K., Kursakov A. A.,
Arutyunov A. A., Boitsov S. A. on Behalf of Investigators from 23 Centers in Russia
National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

THE POSSIBILITY OF CORRECTING ANXIETY SYMPTOMS IN CARDIAC PATIENTS IN PRIMARY CARE SETTINGS: RESULTS OF THE THERAPEUTIC PART OF A RUSSIAN MULTICENTER STUDY COMETA

Keywords: arterial hypertension; ischemic heart disease; anxiety states; chronic psychoemotional stress.

For citation: Pogosova N. V., Yufereva Yu. M., Ausheva A. K., Kursakov A. A., Arutyunov A. A., Boitsov S. A. on Behalf of Investigators from 23 Centers in Russia. The Possibility of Correcting Anxiety Symptoms in Cardiac Patients in Primary Care Settings: Results of the Therapeutic Part of a Russian Multicenter Study COMETA. Kardiologiia. 2019;59(9):29–39.

SUMMARY

Purpose: to assess efficacy of correction of anxiety states by anxiolytic drug fabomotizole in ambulatory patients with arterial hypertension (AH) and/or ischemic heart disease (IHD). *Materials and methods.* In the framework of multicenter cross-sectional study with participation of patients aged ≥ 55 years with verified AH/IHD we conducted the therapeutic part of the COMETA program in which we included patients with comorbid anxiety state (≥ 11 points on the Hospital Anxiety and Depression Scale Anxiety [HADS-A] and clinically expressed anxiety state) without clinically expressed depressive symptoms (< 11 points on the HADS-Depression). Participants were randomized into main and control groups. Patients in the main group in addition to therapy prescribed because of AH/IHD were given a recommendation to take fabomotizole (10 mg thrice a day), patients of control group received standard therapy. Efficacy of therapy was evaluated by HADS and visual analog scale after 6 and 12 weeks of observation. *Results.* We included 182 and 104 in the main and control groups, respectively. Most patients in main and control groups had AH (97.3 and 95.2%, respectively, about one third had IHD (36.8 and 30.8%, respectively). Social-demographic, clinical characteristics, and recommended for AH/IHD treatment of participants of both groups were similar. Portion of patients with complete reduction of anxiety symptoms (< 8 points on HADS-A) was significantly higher already after 6 weeks of fabomotizole therapy (37.9 and 19.2%, respectively, $p < 0.001$). Analogous picture was noted by the end of observation (66.9 and 32%, respectively; $p < 0.001$). Mean estimate of chronic psychoemotional stress in the main group decreased by 25% after 6 weeks (from 6.45 ± 2.20 to 5.05 ± 1.96 points; $p < 0.001$) and by 40% after 12 weeks (from 6.45 ± 2.20 to 3.98 ± 1.99 points; $p < 0.001$). In the control group it also decreased but degree of lowering was 2 times less than in the main group (11.1% vs. 25% after 6 weeks, $p = 0.016$; and 20% vs. 40% after 12 weeks, $p < 0.001$, respectively). *Conclusion.* The use of fabomotizole by patients with AH/IHD provided improvement of psychological status (reduction of anxiety symptoms and lowering of the level of chronic psychoemotional stress).

Information about the corresponding author: Pogosova Nana V. – MD, professor. E-mail: nanapogosova@gmail.com

Распространенность тревожных расстройств в общей медицинской практике колеблется от 5 до 15% [1]. Однако, если учитывать не только клинически значимые расстройства, но и субсиндромальные состояния, то по некоторым оценкам, распространенность тревожных состояний достигает 28–76% [2]. В 2007 г. российское многоцентровое исследование КООРДИНАТА выявило повышенный уровень тревоги у более 60% пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), а более чем у 50% пациентов тревожная симптоматика носила клинически значимый характер (в исследовании участвовали более 5 тыс. пациентов) [3]. Недавно проведенное (2016–2017 гг.) крупное многоцентровое исследование показало некоторое снижение распространенности тревожной симптоматики. Так, по данным исследования КОМЕТА, повышенный уровень тревоги имели почти 50% пациентов с АГ и ИБС, пришедших на амбулаторный прием к участковым врачам или врачам общей практики в территориальные поликлиники 30 городов России, при этом клинически выраженная тревожная симптоматика имела у каждого четвертого пациента с АГ и каждого третьего пациента с ИБС [4].

Исследования, выполненные в последние десятилетия, показали, что тревожная симптоматика, с одной стороны, является независимым фактором риска (ФР) развития ИБС, с другой, оказывает клинически значимое негативное влияние на прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), повышая риск развития кардиальных осложнений и смерти [5–10].

Пациенты с тревогой являются самыми настойчивыми посетителями поликлиник, и, если учитывать, что с симптомами тревоги связана $\frac{1}{3}$ всех консультаций в общей

практике [1], можно представить, сколько сил и средств тратится на амбулаторное лечение таких пациентов. В связи со значительным риском снижения и утраты трудоспособности, прямыми и непрямыми экономическими потерями, избыточным использованием ресурсов здравоохранения актуальность поиска подходов к оказанию помощи пациентам с тревожными состояниями в условиях первичного звена здравоохранения очевидна.

По этой причине в рамках терапевтической части исследования КОМЕТА (Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца) изучена возможность коррекции тревожной симптоматики у пациентов с АГ и ИБС в условиях клинической амбулаторной практики.

Материалы и методы

Дизайн исследования КОМЕТА был подробно описан в первой публикации по исследованию [4]. Клинико-эпидемиологическая часть исследования КОМЕТА, которая представляла собой поперечное исследование, проводилась с июня 2016 г. по февраль 2017 г. в 30 городах России (Астрахань, Барнаул, Владимир, Вологда, Воронеж, Екатеринбург, Казань, Калининград, Кемерово, Краснодар, Красноярск, Курск, Липецк, Москва и Московская область, Нижний Новгород, Новоалтайск, Новосибирск, Омск, Пермь, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Смоленск, Томск, Тула, Тюмень, Уфа, Хабаровск, Чебоксары), представляющих 7 Федеральных округов страны.

В каждом городе для участия в исследовании выбирались 2–5 типовых государственных медицинских учрежде-

ний, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, в каждом из них приглашались 2–5 участковых врачей или врачей общей практики. Каждый врач включал в исследование всего 10 пациентов с верифицированной АГ/ИБС в возрасте 55 лет и старше, которые последовательно приходили на прием в течение 1–2 рабочих дней и соответствовали критериям включения. Таким образом, в каждом городе в исследовании участвовали не менее 2 поликлиник, 10 врачей и 100 пациентов. Всего в реализации исследования КОМЕТА приняли участие 325 врачей и 2775 амбулаторных пациентов с АГ/ИБС в возрасте от 55 до 96 лет (средний возраст $66,7 \pm 7,9$ года), в том числе 1997 (72%) женщин и 778 (28%) мужчин. У 1687 (60,8%) участников исследования была диагностирована АГ, у 1015 (36,6%) – сочетание АГ и ИБС, у 73 (2,6%) – только ИБС. АГ имели 98,7% женщин и 94,1% мужчин ($p < 0,001$). ИБС отмечалась у 32,5% женщин и 56,3% мужчин ($p < 0,001$).

АГ считали верифицированной при артериальном давлении (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст. и/или приеме антигипертензивной терапии, ИБС – при перенесенном и документально подтвержденном инфаркте миокарда (ИМ) либо наличии типичных приступов стенокардии в сочетании с положительными результатами неинвазивного обследования (пробы с физической нагрузкой и/или стресс-эхокардиографии и/или мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий) и/или инвазивного обследования (коронарографии).

Критериями исключения служили тяжелые острые состояния, хронические заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, тяжелые психические расстройства, выходящие за рамки пограничных расстройств, наркотическая или алкогольная зависимость.

Каждый пациент подписывал информированное согласие. В исследовании анализировали социально-демографические характеристики пациентов; ФР (курение, особенности питания, употребление алкоголя, уровень физической активности; пережитые в течение последнего года психотравмирующие события); жалобы; приверженность к приему рекомендованной по поводу АГ/ИБС медикаментозной терапии; другие имеющиеся заболевания (информация вносилась врачом), в том числе психические нарушения (тревога, фобии, депрессия, неврозы, зависимости и др.) по данным анамнеза.

Оценку тревожной и депрессивной симптоматики проводили с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [11]. Оценка 8–10 баллов по подшкалам тревоги и депрессии (HADS-A и HADS-D) указывала на наличие субклинической, ≥ 11 баллов – клинически выраженной тревожной и депрессивной симптоматики. Для оценки уровня стресса использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) с диапазоном значений от 0 до 10 баллов.

Терапевтическая часть исследования КОМЕТА

Каждый врач включал в терапевтическую часть исследования 2 пациентов, соответствующих следующим критериям:

1. Прохождение первичного обследования;
2. Наличие коморбидного тревожного состояния: ≥ 11 баллов по подшкале HADS-A и клинические признаки тревожного состояния, выявленные на приеме;
3. Отсутствие клинически выраженной депрессивной симптоматики (< 11 баллов по подшкале HADS-D);
4. Согласие на лечение и наблюдение.

Врачам предварительно был представлен перечень симптомов, наиболее часто встречающихся тревожных расстройств (в соответствии с критериями МКБ-10). В качестве основных симптомов были выделены психические компоненты тревоги (беспокойство, внутреннее напряжение, страхи, нарушение концентрации и др.), вегетативные симптомы (тахикардия, повышение давления, чувство нехватки воздуха, различные желудочно-кишечные нарушения и др.), а также признаки мышечного напряжения (неспособность расслабиться, тремор, головные боли и др.). Перечисленные симптомы могли встречаться в разных комбинациях, должны были наблюдаться у пациента в течение нескольких недель и вызывать существенное нарушение функционирования. Пациенты, соответствующие критериям включения, были рандомизированы в группу вмешательства (основная группа) и контрольную группу. Пациентам основной группы в дополнение к терапии, назначенной по поводу ССЗ, рекомендовали отечественный небензодиазепиновый анксиолитик фабомотизол в терапевтической дозе 30 мг/сут (по 10 мг 3 раза в сутки). Пациенты группы контроля продолжали получать рекомендованную стандартную терапию. Длительность периода наблюдения составляла 12 нед. Важно отметить, что фабомотизол не предоставлялся бесплатно, пациенты приобретали его самостоятельно, а затраты на приобретение препарата не компенсировались.

Оценка динамики состояния пациентов проводилась дважды – через 6 и через 12 нед от момента включения в исследование. При этом врач регистрировал динамику клинического и психологического состояния пациента, АД, частоту сердечных сокращений, число приступов стенокардии в неделю, переносимость терапии, побочные эффекты и отношение пациента к проводимому лечению. Для оценки эффективности терапии использовали Шкалы HADS, ВАШ, а также Шкалу общего клинического впечатления с диапазоном значений от 1 до 7 баллов, где 1 – «очень выраженное улучшение», а 7 – «очень выраженное ухудшение», с промежуточным значением 4 – «состояние без перемен». При этом оценку осуществляли как врачи (по результатам повторного обследова-

Таблица 1. Социально-демографические, клинические характеристики и рекомендованная медикаментозная терапия у пациентов с АГ/ИБС основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=182)	Контрольная группа (n=104)	P
Мужской пол, %	14,8	17,3	н.д.
Возраст, годы	67,7±7,8	66,3±7,4	н.д.
Низкий уровень образования (неполное среднее/среднее), %	22,7	31,7	н.д.
Одинокие (не имеющие партнера), %	45,6	45,2	н.д.
Одинокое проживание, %	27,1	24,5	н.д.
Отсутствие социальной поддержки, %	9,4	5,8	н.д.
Неработающие пенсионеры, %	73,6	76,0	н.д.
Безработные, %	1,6	3,8	н.д.
Наличие инвалидности, %	42,5	37,5	н.д.
Уровень дохода, %			
• очень низкий	9,3	2,9	<0,05
• низкий	39,0	43,3	н.д.
• средний	51,7	53,8	н.д.
• высокий	0	0	н.д.
Курение, %	6,6	9,6	н.д.
Избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м ²), %	32,2	39,8	н.д.
Ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м ²), %	47,8	42,7	н.д.
Абдоминальное ожирение (ОТ у женщин ≥80 см, у мужчин ≥94 см), %	77,5	76,9	н.д.
Выраженное абдоминальное ожирение (ОТ у женщин ≥88 см, у мужчин ≥102 см), %	61,5	56,7	н.д.
Гиперхолестеринемия (ОХС ≥5,0 ммоль/л), %	59,9	51,9	н.д.
Пищевые привычки:			
• досаливание готовой пищи, %	35,7	35,6	н.д.
• недостаточное потребление овощей и фруктов (<500 г в день), %	46,4	42,3	н.д.
• неограниченное потребление насыщенных жиров, %	31,1	28,8	н.д.
Регулярные физические тренировки, %	8,8	10,6	н.д.
Артериальная гипертензия, %	97,3	95,2	н.д.
Ишемическая болезнь сердца, %	36,8	30,8	н.д.
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	12,6	10,6	н.д.
Нарушения ритма и проводимости сердца, %			
• экстрасистолия	26,8	25,0	н.д.
• фибрилляция предсердий	6,7	7,7	н.д.
• нарушения проводимости	10,1	9,6	н.д.
Хроническая сердечная недостаточность, %	40,2	38,5	н.д.
Инсульт в анамнезе, %	7,8	6,7	н.д.
Дисциркуляторная энцефалопатия, %	62,6	61,5	н.д.
Сахарный диабет 2-го типа, %	22,3	23,1	н.д.
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	11,7	12,5	н.д.
Хроническая болезнь почек, %	6,7	8,7	н.д.
Медикаментозная терапия, %			
АСК	62,0	53,8	н.д.
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	84,4	79,8	н.д.
β-Адреноблокаторы	64,8	67,3	н.д.
Статины	68,2	63,5	н.д.
Антагонисты кальция	24,0	26,0	н.д.
Клопидогрел	12,8	15,4	н.д.
Диуретики	49,2	60,7	<0,1
Нитраты	12,3	12,5	н.д.
Антикоагулянты	1,7	8,7	<0,05
Гипогликемические препараты	5,5	7,7	н.д.
Цитопротекторы	15,6	12,5	н.д.

Данные представлены в виде M±CO или числа больных в %. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; CO – стандартное отклонение, ОТ – окружность талии; ОХС – общий холестерин; ИМТ – индекс массы тела; АСК – ацетилсалициловая кислота; н.д. – недостоверно

ния пациентов), так и сами пациенты. Переносимость терапии оценивалась по 4-балльной шкале, в которой 1 балл соответствовал отличной переносимости, 2 – хорошей, 3 – удовлетворительной, 4 – плохой.

В терапевтическую часть исследования согласно протоколу были включены 550 больных АГ/ИБС, которые были рандомизированы на 2 группы: основная группа (фабомотизол + стандартная терапия) и контрольная группа (стандартная терапия). Из 275 пациентов, рандомизированных в основную группу, самостоятельно приобрести фабомотизол согласились 182 больных. В группе контроля исходно были рандомизированы 275 больных, однако полностью завершили период наблюдения 104 пациента. В связи с этим в окончательный анализ были включены данные о 182 пациентах основной и 104 пациентах контрольной группы.

Статистический анализ данных выполнен при помощи статистической программы SPSS 23.0. Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Результаты представлены в виде $M \pm CO$, где M – среднее, CO – стандартное отклонение; и/или в виде медианы – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для сравнения двух групп использовали U -критерий Манна–Уитни для количественных и порядковых переменных, двусторонний точный тест Фишера или χ^2 Пирсона – для качественных. Динамику показателей внутри групп на фоне терапии оценивали при помощи критерия Вилкоксона для количественных и порядковых переменных и χ^2 МакНемара – для качественных. Динамику некоторых показателей также оценивали по параметру $\Delta\%$ (дельта-процент), который рассчитывали по формуле:

$$\Delta\% = [(N1 - N0)/N0] \cdot 100\%;$$

где $N0$ – значение показателя исходно, $N1$ – значение показателя в динамике (через 6 и 12 нед). Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$.

Результаты терапевтической части исследования КОМЕТА

Основные социально-демографические и клинические характеристики пациентов, включенных в терапевтическую часть исследования КОМЕТА, представлены в табл. 1. Пациенты обеих групп были сопоставимы по абсолютному большинству социально-демографических, клинических характеристик и рекомендованному по поводу АГ/ИБС лечению. Большинство пациентов обеих групп имели АГ, около 1/3 больных – ИБС. Каждый десятый пациент ранее перенес ИМ, 40% имели хроническую сердечную недостаточность, более 20% – сахарный диабет 2-го типа. В обеих группах установлена высокая отягощенность пациентов ФР развития ССЗ. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получали >80% больных, более 60% принимали ацетилсалициловую кислоту, β -адреноблокаторы и статины, около 50% пациентов получали диуретики, каждый четвертый – антагонисты кальция.

В табл. 2 отражен психологический статус пациентов сравниваемых групп на момент включения в исследование. Большинство пациентов указали на пережитые в течение года до включения в исследование психотравмирующие ситуации, при этом пациенты не различались по уровню хронического психоэмоционального стресса: в обеих группах средний уровень стресса был повышен (более 5 баллов по 10-балльной ВАШ). Исходные средние баллы по подшкалам тревоги и депрессии оказались достоверно выше в основной группе. Очевидно, это связано с тем, что согласно протоколу исследования пациенты основной группы должны были самостоятельно приобрести фабомотизол. Уместно предположить, что приняли такое решение пациенты с более выраженной тревожной симптоматикой, обеспокоенные своим состоянием и осознающие необходимость лечения.

Таблица 2. Исходный психологический статус пациентов с АГ/ИБС основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=182)	Контрольная группа (n=104)	P
Психотравмирующие ситуации в течение последнего года, %	81,3	76,9	нд
Средний уровень стресса по ВАШ, баллы	6,45±2,20	6,60±2,15	нд
Высокий уровень стресса (≥5 баллов по ВАШ), %	83,5	83,7	нд
Очень высокий уровень стресса (≥7 баллов по ВАШ), %	53,8	59,6	нд
Средняя оценка по подшкале HADS-A, баллы	13,4±2,2	12,6±2,0	<0,001
Средняя оценка по подшкале HADS-D, баллы	7,7±2,1	7,0±2,5	<0,05
Прием психотропных препаратов в течение года до включения в исследование			
Лекарства растительного происхождения и препараты, содержащие барбитурат, %	45,2	37,3	нд
Противотревожные препараты, %	16,3	12,8	нд
Антидепрессанты, %	2,4	2,0	нд
Нейролептики, %	1,8	1,0	нд

Данные представлены в виде $M \pm CO$ или числа больных в %. АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; CO – стандартное отклонение; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; Госпитальная шкала тревоги и депрессии; нд – недостоверно.

Из анамнестических сведений известно, что у 5,8% больных основной группы и 6,9% группы контроля ранее выявлялась депрессия, у 10,9 и 13,7% – тревожные состояния. При этом, со слов пациентов, психотропные препараты в течение последнего года до включения в исследование принимали 52,4% больных основной и 45,1% контрольной группы (см. табл. 2). Чаще всего это были препараты растительного происхождения и препараты, содержащие барбитурат; кроме того, 16,3% пациентов основной и 12,8% контрольной группы принимали различные противотревожные средства.

Динамика психологического статуса пациентов

Как отмечалось ранее, исходный уровень тревоги у пациентов основной группы оказался выше, чем в группе контроля. Несмотря на это, уже через 6 нед терапии фабомотизолом средняя оценка по подшкале тревоги в группе вмешательства стала достоверно ниже, чем в группе контроля, и продолжила дальнейшее снижение к 12-й неделе лечения (-57,1% по сравнению с исходным уровнем; $p < 0,001$; табл. 3). В контрольной группе также отмечено снижение выраженности тревоги, очевидно, за счет эффективного лечения. При этом различия между группами были высоко достоверны на всех этапах лечения ($p < 0,001$).

Важнейший показатель эффективности анксиолитического лечения – полная редукция тревожной симпто-

матики (см. табл. 3). Уже через 6 нед терапии фабомотизолом пациентов с полной редукцией тревожной симптоматики (<8 баллов по подшкале тревоги HADS-A) оказалось в основной группе в 2 раза больше, чем в контрольной (37,9% против 19,2%; $p < 0,001$). Аналогичная картина отмечена и к концу периода наблюдения (66,9% против 32%; $p < 0,001$). При этом увеличение доли пациентов без тревожной симптоматики было статистически значимым в обеих группах через 6 и 12 нед наблюдения. Редукцию тревожной симптоматики у пациентов в группе контроля можно объяснить как улучшением общего состояния на фоне рекомендованной стандартной терапии, так и спонтанным разрешением тревоги.

Исходно группы вмешательства и контроля были сопоставимы по уровню хронического психоэмоционального стресса, однако через 6 и 12 нед наблюдения уровень стресса оказался значительно ниже в основной группе (см. табл. 3). Так, средняя оценка хронического стресса снизилась на 25% через 6 нед и на 40% через 12 нед. В группе контроля этот показатель также уменьшился (на 11,1% и 20% соответственно), однако степень его редукции была в 2 раза меньше (11,1% против 25% через 6 нед; $p = 0,016$ и 20% против 40% через 12 нед; $p < 0,001$).

Динамика жалоб пациентов

В табл. 4 представлены жалобы пациентов, при этом выделены жалобы, входящие в симптомокомплекс

Таблица 3. Динамика показателей тревоги и хронического психоэмоционального стресса у пациентов с АГ/ИБС в основной и контрольной группах в течение периода наблюдения

Показатель	Основная группа (n=182)	Контрольная группа (n=104)	p
Динамика оценок тревоги по подшкале HADS-A, баллы			
Исходно	13,4±2,2 13 [12; 15]	12,6±2,0 12 [11; 13]	<0,001
Через 6 нед	8,6±3,1* 8,5 [6; 11]	9,9±3,4* 11 [8; 12]	<0,001
Δ% через 6 нед	-33,3 [-53,5; -18,2]	-14,3 [-32,8; 0]	<0,001
Через 12 нед	6,2±3,3* 6 [4; 8]	9,1±3,5* 9,5 [6,25; 12]	<0,001
Δ% через 12 нед	-57,1 [-72,7; -36,4]	-21,5 [-46,2; -7,7]	<0,001
Полная редукция тревоги (<8 баллов по подшкале HADS-A), %			
Через 6 нед	37,9*	19,2*	0,001
Через 12 нед	66,9*	32*	<0,001
Динамика хронического психоэмоционального стресса по ВАШ, баллы			
Исходно	6,45±2,20 7 [5; 8]	6,60±2,15 7 [5; 8]	нд
Через 6 нед	5,05±1,96* 5 [3; 6]	5,61±2,03* 5 [4; 7,25]	<0,05
Δ% через 6 нед	-25 [-40; 0]	-11,1 [-33,3; 6,3]	<0,05
Через 12 нед	3,98±1,99* 4 [2; 6]	5,23±1,97* 5 [4; 6]	<0,001
Δ% через 12 нед	-40 [-62,5; -14,3]	-20 [-40; 0]	<0,001

Данные представлены в виде медианы – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль] и М±СО. АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; СО – стандартное отклонение; Ме – медиана; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; * – $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями; нд – недостоверно.

Таблица 4. Динамика частоты предъявления жалоб пациентами с АГ/ИБС в основной и контрольной группах в течение периода наблюдения, %

Показатель	Исходно (1)			Через 6 нед (2)			Через 12 нед (3)			Динамика внутри групп			
			p			p			p	ОГ		КГ	
	ОГ	КГ		ОГ	КГ		ОГ	КГ		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₂	p ₁₋₃
Боли в области сердца или за грудиной	45,1	45,2	нд	28,2	44,7	<0,01	16,9	36,0	<0,001	<0,001	<0,001	нд	нд
Учащенное сердцебиение*	50,5	57,7	нд	37,0	48,5	<0,1	18,5	36,0	0,001	0,001	<0,001	нд	0,001
Аритмия*	31,9	33,7	нд	16,6	11,7	нд	9,6	9,0	нд	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Пароксизмы мерцательной аритмии	7,1	4,8	нд	2,8	4,9	нд	2,2	2,0	нд	<0,1	<0,05	нд	нд
Одышка*	50,5	53,8	нд	43,1	51,5	нд	30,3	45,0	<0,05	<0,1	<0,001	нд	нд
Отеки	34,6	31,7	нд	16,6	14,6	нд	10,1	14,0	нд	<0,001	<0,001	0,001	0,001
Боли в спине*	60,4	63,5	нд	46,4	44,7	нд	39,3	36,0	нд	<0,01	<0,001	<0,01	<0,001
Нарушения сна*	74,2	76,0	нд	48,6	52,4	нд	22,5	52,0	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Головные боли*	71,4	73,1	нд	59,1	67,0	нд	48,3	66,0	<0,01	<0,01	<0,001	нд	нд
Головокружение*	58,8	59,6	нд	43,1	53,4	<0,1	31,5	46,0	<0,05	0,001	<0,001	нд	<0,05
Снижение концентрации внимания*	50,0	49,0	нд	29,8	33,0	нд	15,7	32,0	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01
Повышенная утомляемость*	71,4	72,1	нд	45,3	56,3	<0,1	25,8	53,9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05
Изменения* аппетита	18,1	18,3	нд	7,2	10,7	нд	3,4	7,0	нд	<0,01	<0,001	нд	<0,05
Проблемы в половой сфере	6,6	8,7	нд	2,2	5,8	нд	0,6	4,0	<0,1	<0,05	<0,05	нд	нд
Раздражительность*	54,4	51,9	нд	27,6	33,0	нд	12,4	25,0	<0,01	<0,001	<0,001	0,001	<0,001

АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа; * – жалобы, входящие в симптомокомплекс тревожного состояния по МКБ-10; нд – недостоверно.

тревоги в соответствии с критериями МКБ-10: раздражительность, повышенная утомляемость, снижение концентрации внимания, мышечный компонент тревоги (головные боли, боли в спине), вегетативный компонент тревоги (одышка, сердцебиение, аритмия, нарушения сна, изменение аппетита, головокружение). Налицо очевидный перекрест клинической симптоматики, с одной стороны, типичной для пациентов с тревожным состоянием, с другой, – для пациентов с АГ/ИБС. Наиболее частыми жалобами оказались нарушения сна, повышенная утомляемость и головные боли. Около 50% пациентов жаловались на учащенное сердцебиение, одышку, боли в спине, головокружение, раздражительность и снижение концентрации внимания. Исходно различий между группами сравнения не обнаружено. За период наблюдения частота предъявления жалоб в обеих группах снизилась, но в разной степени – более выраженная редукция отмечена в основной группе. Так, уже через 6 нед пациенты реже предъявляли все перечисленные жалобы, кроме пароксизмов мерцательной аритмии (МА) и одышки, а через 12 нед – все без исключения жалобы. Следует отметить, что только в группе вмешательства достоверно снизилась частота таких жалоб, как боли в области сердца, боли за грудиной, пароксизмы МА, одышка, головные боли и проблемы в половой сфере.

Как следует из табл. 5, группы исходно не различались по уровню систолического АД (САД) и диастолическо-

Таблица 5. Динамика систолического и диастолического АД у пациентов в основной и контрольной группах в период наблюдения

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Динамика систолического АД, мм рт. ст.			
Исходно	141,3±13,2	140,9±13,0	нд
Через 6 нед	136,3±10,2*	140,0±13,7	<0,01
Δ% через 6 нед	-3,7 [-8,7; 1,8]	0,0 [-7,6; 6,7]	<0,01
Через 12 нед	129,9±9,0*	136,9±11,8*	<0,001
Δ% через 12 нед	-8,6 [-13,7; -3,4]	-3,5 [-10,3; 3,5]	<0,001
Динамика диастолического АД, мм рт. ст.			
Исходно	86,7±7,7	86,1±8,1	нд
Через 6 нед	83,9±6,5*	86,0±7,7	0,01
Δ% через 6 нед	-2,8 [-10,0; 3,2]	0,0 [-5,9; 6,3]	<0,01
Через 12 нед	80,5±6,2*	84,3±8,7	<0,001
Δ% через 12 нед	-6,8 [-12,5; 0,0]	-2,9 [-11,1; 5,9]	<0,001

Данные представлены в виде медианы – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль] и М±СО. АД – артериальное давление; СО – стандартное отклонение; Ме – медиана. * – p<0,01 по сравнению с исходными значениями; нд – недостоверно.

го АД (ДАД). Добавление фабомотизола к стандартной терапии обеспечило достоверно лучший контроль САД и ДАД уже через 6 нед. Аналогичная картина отмечена и к концу периода наблюдения. Более того, снижение САД и ДАД было достоверно более выраженным в группе вмешательства по сравнению с контрольной через 6 и 12 нед.

Таблица 6. Динамика общего клинического впечатления по оценкам врачей и пациентов за период наблюдения

Показатель	Основная группа (1)			Контрольная группа (2)			P ₁₋₂ для врачей	P ₁₋₂ для пациентов
	врачи, %	пациенты, %	p	врачи, %	пациенты, %	p		
Через 6 нед								
1 – Очень выраженное улучшение	0,6	1,7	нд	1,0	0	нд	нд	нд
2 – Выраженное улучшение	24,4	13,8	0,01	5,8	5,8	нд	<0,001	<0,05
3 – Некоторое улучшение	61,1	61,9	нд	21,2	26,2	нд	<0,001	<0,001
4 – Состояние без перемен	12,8	18,2	нд	62,5	50,5	0,08	<0,001	<0,001
5 – Незначительное ухудшение	1,1	1,7	нд	7,7	16,5	0,052	<0,01	<0,001
6 – Выраженное ухудшение	0	2,8	<0,1	1,0	0	нд	нд	нд
7 – Очень выраженное ухудшение	0	0	–	0	1,0	нд	–	нд
Через 12 нед								
1 – Очень выраженное улучшение	13,3	8,3	нд	1,0	1,0	нд	0,001	<0,05
2 – Выраженное улучшение	46,7	37,0	<0,1	4,0	7,1	нд	<0,001	<0,001
3 – Некоторое улучшение	36,1	46,4	<0,05	34,3	39,4	нд	нд	нд
4 – Состояние без перемен	4,4	7,7	нд	53,5	44,4	нд	<0,001	<0,001
5 – Незначительное ухудшение	0	1,1	нд	7,1	6,1	нд	0,001	<0,05
6 – Выраженное ухудшение	0	0,6	нд	0	1,0	1,0	–	нд
7 – Очень выраженное ухудшение	0	0	–	0	1,0	1,0	–	нд

нд – недостоверно.

Таблица 7. Переносимость лечения в обеих группах в течение периода наблюдения согласно самоотчету пациентов*

Период наблюдения	Основная группа	Контрольная группа	p
Через 6 нед	2,16±0,68	2,40±0,64	<0,01
Через 12 нед	1,91±0,69	2,37±0,63	<0,001

* – сумма баллов по 4-балльной шкале (M±CO).

Динамика общего клинического впечатления: согласованность оценок врачей и пациентов

Как видно из табл. 6, уже через 6 нед терапии более 60% пациентов основной группы имели «некоторое улучшение» состояния, причем по оценкам как врачей, так и пациентов. В группе контроля, напротив, у большинства пациентов состояние было расценено как «без перемен», а доля лиц с «некоторым улучшением» была более чем в 2 раза ниже. К концу периода наблюдения у абсолютного большинства пациентов основной группы отмечалось улучшение клинического состояния различной степени выраженности: у 37% «выраженное улучшение», у 8,3% «очень выраженное улучшение» и у 46,4% «некоторое улучшение». В группе контроля почти у 50% пациентов состояние было расценено как «без перемен», около 40% отметили «некоторое улучшение». В целом оценки общего клинического впечатления врачами и пациентами были согласованными; вместе с тем, по мнению врачей, назначение фабомотизола дало очень выраженный позитивный эффект: «очень выраженное улучшение» клинического состояния они отметили у 13,3% больных основной и только 1% больных контрольной группы (p<0,001), «выраженное улучшение» – у 46,7% и 4% больных соответственно (p<0,001).

Переносимость терапии

Учитывая, что все больные, включенные в исследование, получали несколько препаратов, оценка переносимости сочетанного применения стандартной терапии и фабомотизола представлялась принципиально важной. Как оказалось, добавление фабомотизола не только не ухудшает, но и положительно отражается на оценке пациентами переносимости лечения в целом. Как следует из табл. 7, средняя оценка по 4-балльной шкале переносимости лечения была в основной группе значительно ниже, чем в контрольной, как через 6, так и через 12 нед наблюдения. Частота побочных эффектов лечения оказалась низкой в обеих группах: через 6 нед в основной группе – 3,4%, контрольной – 4,8%, через 12 нед – 2,8 и 1,6% соответственно (различия недостоверны).

Обсуждение

Результаты исследования КОМЕТА наглядно показали, с одной стороны, широкую представленность тревожной симптоматики среди пациентов с АГ/ИБС, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения, и большое число недиагностированных случаев тревожной симптоматики, с другой, – значительную потребность пациентов в адекватной помощи. Очевидно, именно в связи с этим около 50% пациентов терапевтической части программы КОМЕТА на протяжении года до включения в исследова-

ние принимали те или иные психотропные средства, причем в основном самостоятельно, поскольку тревожное состояние у них не было диагностировано, и соответствующих назначений сделано не было. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о высокой коморбидности тревожных, тревожно-депрессивных состояний и ССЗ, отсутствии опыта скрининга этих состояний в клинической практике, нерешенных вопросах в оказании пациентам своевременной и действенной медицинской помощи [1, 12].

Как отмечалось ранее, тревога признана одним из важнейших независимых психосоциальных ФР для развития и прогрессирования ССЗ. Установлен целый ряд патофизиологических и поведенческих механизмов, обеспечивающих реализацию таких взаимосвязей [7]. Крайне важным представляется и клинический аспект: опытные клиницисты знают, что тревожные, тревожно-депрессивные состояния в значительной степени отягощают клиническую картину и течение ССЗ. Пациенты предъявляют большее число соматических жалоб, имеют худший функциональный статус и хуже качество жизни, они меньше удовлетворены результатами своего лечения [1, 2, 8, 12, 13]. Следствием такой ситуации становятся многократные обращения в медицинские учреждения, консультации у врачей различных специальностей, многочисленные и, как правило, дорогостоящие инструментальные обследования, частые повторные госпитализации. Все это приводит к необоснованному увеличению затрат на лечение больных ССЗ при малой клинической и прогностической эффективности подобных вложений.

Оказание адекватной медицинской помощи пациентам с ССЗ и коморбидными тревожными состояниями является сложной медицинской проблемой, в связи как с организационно-правовыми аспектами оказания такой помощи (сложность установки диагноза хотя бы на уровне синдрома врачом, не психиатром, а также назначения им противотревожного препарата либо антидепрессанта), так и со сложностью выбора лекарственных средств. Ранее широко используемые противотревожные препараты – бензодиазепиновые анксиолитики – в настоящее время применяются очень ограниченно в связи с высоким риском развития у пациентов стойкой лекарственной зависимости, рядом побочных эффектов. В то же время существуют современные анксиолитические препараты, не оказывающие нежелательного воздействия на сердечно-сосудистую систему, имеющие минимальный риск межлекарственных взаимодействий со средствами, применяемыми для лечения ССЗ, и не вызывающие у пациентов лекарственной зависимости. В ряду таких препаратов находится фабомотизол [14]. Он является небензодиазепиновым атипичным транквилизатором с активирующим компонентом, не имеет гипноседативных и миоре-

лаксирующих свойств, хорошо переносится [15]. Это отечественный препарат, созданный под руководством академика РАН С.Б. Середина в НИИ фармакологии РАМН им. В.В. Закусова.

В рамках исследования КОМЕТА впервые проведен широкий скрининг тревожной симптоматики у пациентов с АГ/ИБС с помощью психометрического инструмента (шкала HADS) с последующим подтверждением ее наличия в ходе беседы, и проведена оценка эффективности коррекции тревожной симптоматики с помощью отечественного небензодиазепинового анксиолитика фабомотизола в условиях клинической практики территориальных поликлиник 23 городов страны.

Установлено, что добавление препарата к рекомендованной ранее стандартной терапии приводит к выраженному улучшению психического состояния и адаптации пациентов. Об этом свидетельствует редукция тревожной симптоматики и уровня хронического психоэмоционального стресса. В группе вмешательства полная редукция уровня тревоги произошла к концу 6-й недели терапии у каждого третьего пациента и к концу периода лечения у 66,9% пациентов с АГ/ИБС. Кроме того, выявлено существенное улучшение общего клинического состояния пациентов, причем по оценкам как врачей, так и самих пациентов. При добавлении фабомотизола к терапии был достигнут лучший контроль САД и ДАД. Препарат обеспечил редукцию жалоб, предъявленных пациентами при первичном обращении в поликлинику и включении в исследование. Причем большинство жалоб были одинаково неспецифичными для соматической и психической патологии. В частности, раздражительность, повышенная утомляемость, снижение концентрации внимания, одышка, сердцебиения, нарушения сна, изменение аппетита, головокружение и др. Эти жалобы редуцировались в обеих группах исследования, поскольку у одних пациентов были проявлением соматического заболевания, а у других – тревожного состояния. Вместе с тем у пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии фабомотизол, редукция большинства жалоб была значительно более выраженной.

Особенно большой интерес представляет собой динамика жалоб на боли в области сердца и за грудиной, одышку, пароксизмы МА, частота которых достоверно снизилась только в группе вмешательства. Настороженность в отношении этой симптоматики у пациентов кардиологического профиля, как правило, заставляет относить ее на счет соматического заболевания и предполагать органическую природу болевых ощущений. Вопреки этим представлениям результаты настоящего исследования показывают, что введение в схему терапии противотревожного препарата приводит к заметному сокращению этих жалоб уже через 6 нед терапии с последующим уси-

лением эффекта к 12-й неделе лечения. Это позволяет предположить, что существенная доля жалоб обусловлена не кардиальной патологией, а соматовегетативными проявлениями тревоги и стресса. Достоверное уменьшение частоты жалоб на пароксизмы МА в группе вмешательства и отсутствие такой динамики в группе контроля, возможно, связаны с тем, что, с одной стороны, информация о пароксизмах фиксировалась со слов пациентов и объективно не подтверждалась, с другой стороны, пациенты в условиях снижения выраженности тревоги стали меньше обращать внимание на перебои в работе сердца. Однако не исключено, что снизилась активность триггерных факторов для развития нарушений ритма. Полученные нами данные согласуются с результатами Б.А. Татарского и И.Н. Бисеровой [16], показавшими снижение частоты пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов, получавших комбинированное лечение фабомотизолом и пропafenоном.

Следует отметить информационно-образовательную компоненту этой программы. Проведение исследования КОМЕТА актуализировало проблему тревожных состояний и других психосоциальных ФР развития ССЗ для большого числа врачей и пациентов во многих регионах страны и показало возможность коррекции этих состояний в условиях клинической практики.

Заключение

Результаты терапевтической части исследования КОМЕТА убедительно продемонстрировали высокую курабельность коморбидной тревожной симптоматики у больных артериальной гипертензией/ишемической болезнью сердца в общемедицинской практике при применении отечественного небензодиазепинового анксиолитика фабомотизола. Полная редукция тревожной симптоматики произошла через 6 нед терапии у 37,9% пациентов и к концу периода наблюдения – у 66,9% пациентов

основной группы. Выявлена клиническая эффективность препарата в отношении не только симптомов тревоги, но и хронического психоэмоционального стресса, что важно с точки зрения коррекции психологической дезадаптации, характерной для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Добавление фабомотизола к стандартной терапии, рекомендованной больным артериальной гипертензией/ишемической болезнью сердца, помимо коррекции психологического статуса обеспечило значительное улучшение клинического состояния: в группе вмешательства достоверно снизилась частота таких жалоб на боли в области сердца, боли за грудиной, пароксизмы МА, одышку, головные боли и проблемы в половой сфере. Кроме того, был достигнут более эффективный контроль систолического и диастолического артериального давления, существенно улучшилось общее клиническое впечатление, по мнению как врачей, так и самих пациентов. В исследовании установлена хорошая переносимость фабомотизола, в том числе с учетом совместимости с препаратами, рекомендуемыми для лечения больных артериальной гипертензией/ишемической болезнью сердца.

Список исследователей:

Осипова И.В. (Барнаул), Алленов А.М. (Москва), Хафизова Е.Д. (Казань), Набиуллина Г.А. (Астрахань), Ивкова И.А. (г. Владимир), Наумова Е.А. (Чебоксары), Уварова Л.Ф. (Курск), Попонина Т.М. (Томск), Балавин А.А. (Нижний Новгород), Кутумова О.Ю. (Красноярск), Другова М.А. (Пермь), Веденина Г.Д. (Воронеж), Глуховская С.В. (Екатеринбург), Трубицина И.П. (Краснодар), Фомичева М.Л. (Новосибирск), Лебедева Н.А. (Смоленск), Ахтямова С.Х. (Уфа), Яхина Р.Р. (Саратов), Мальшин Ю.А. (Самара), Камынина О.Ю. (Тюмень), Гомова Т.А. (Тула), Коротеева С.В. (Липецк), Бастрыгина В.А. (Омск).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Krasnov V.N. Mental disorders in general medical practice. Russian Medical Journal. 2002;10(25):1187-1191. [Russian: Краснов В.Н. Психиатрические расстройства в общемедицинской практике. РМЖ. 2002;10(25):1187-91]
2. Starostina E.G. Generalized anxiety disorder and anxiety symptoms in general medical practice. Russian Medical Journal. 2004;12(22):1277-83. [Russian: Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике. РМЖ. 2004;12(22):1277—83]
3. Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova N.V., Shal'nova S.A., Deev A.D. Clinico-Epidemiological Program of the Study of Depression in Cardiologial Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease (COORDINATA): results of multicenter prospective. Kardiologiya. 2007;47(3):28-37. [Russian: Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Ромасенко Л.В., Деев А.Д. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. Кардиология. 2007;47(3):28-37]
4. Pogosova N.V., Boytsov S.A., Oganov R.G., Yufereva Yu.M., Kostyuk G.P., Kursakov A.A. et al. Clinical-Epidemiological Program of Studying Psychosocial Risk Factors in Cardiologial Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease: First Results of a Multicenter Study in Russia. Kardiologiya. 2018;58(9):47-58. [Russian: Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г., Юферева Ю.М., Костюк Г.П., Курсаков А.А. и др. Клиникоэпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. Кардиология. 2018;58(9):47-58]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10171

5. Grace SL, Abbey SE, Irvine J, Shnek ZM, Stewart DE. Prospective Examination of Anxiety Persistence and Its Relationship to Cardiac Symptoms and Recurrent Cardiac Events. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2004;73(6):344–52. DOI: 10.1159/000080387
6. Hanssen TA, Nordrehaug JE, Eide GE, Bjelland I, Rokne B. Anxiety and depression after acute myocardial infarction: an 18-month follow-up study with repeated measures and comparison with a reference population. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2009;16(6):651–9. DOI: 10.1097/HJR.0b013e32832e4206
7. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Höfer S et al. 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. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015;22(10):1290–306. DOI: 10.1177/2047487314543075
8. Pogosova N.V., Koltunov I.E., Yufereva Yu.M. Anxiety disorders in cardiology practice: State of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;15(5):98–102. [Russian: Порогова Н.В., Колтунов И.Е., Юферева Ю.М. Тревожные расстройства в кардиологической практике: состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2010;15(5):98-102]
9. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and Risk of Incident Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(1):38–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.034
10. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, Healy BC, Roest AM, Huffman JC. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *American Heart Journal*. 2015;170(6):1105–15. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.09.013
11. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70. PMID: 6880820
12. Celano CM, Daunis DJ, Lokko HN, Campbell KA, Huffman JC. Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease. *Current Psychiatry Reports*. 2016;18(11):101. DOI: 10.1007/s11920-016-0739-5
13. Alexandrovski YA., Neznanov N.G. *Psychiatry. National guideline, 2nd edition*. - М.: GEOTAR-Media, 2018. - 1008 p. [Russian: Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г. Психиатрия. Национальное руководство, 2-ое издание. - М.: GEOTAR-Media, 2018. – 1008с]. ISBN 978-5-9704-4462-7
14. Mosolov S.N. *Biological methods of mental disorders management (evidence-based medicine to clinical practice)*. Gorodnichev A.V. Current trends in anxiety disorders management: from scientific data to clinical guidelines. - P.643-668. -М.: Socio-political thought; 1080 p. [Russian: Городничев А.В. Современные тенденции в терапии тревожных расстройств: от научных данных к клиническим рекомендациям. С. 643-668. В книге: Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. - 1080с]. ISBN 978-5-91579-075-8
15. Seredenin S.B., Voronin M.V. Neuroreceptor mechanisms involved in the action of afobazole. *Experimental and clinical pharmacology*. 2009;72(1):3–11. [Russian: Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия Афобазола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;72(1):3-11]
16. Tatarski B.A., Biserova I.N. Afobazole use in paroxysmal atrial fibrillation management. *Russian Medical Journal*. 2007;15(9):760-766. [Russian: Татарский Б.А., Бисерова И.Н. Использование Афобазола при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *РМЖ*. 2007;15(9):760-6]

Поступила 12.02.19 (Received 12.02.19)