

УДК 616.12-005.4-06:616-008.9]-092-08

Михайловська Н. С., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри

Олійник Т. В., канд. мед. наук, асистент кафедри

Грицай Г. В., канд. мед. наук, доцент кафедри

Кафедра загальної практики – сімейної медицини,

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Медикаментозна корекція вегетативних і психосоматичних порушень у хворих з ішемічною хворобою серця із супутнім метаболічним синдромом

Резюме. Нині актуальною залишається розробка оптимальних схем лікування психовегетативних розладів, які впливають на перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) із супутнім метаболічним синдромом (МС). З метою дослідження ефективності медикаментозної корекції вегетативних і тривожно-депресивних розладів (ТДР) у хворих на ІХС із супутнім МС за допомогою препарату мебікар обстежено 60 хворих. Оцінювання якості життя, ТДР і вегетативних порушень проводили за допомогою опитувальників SAQ, PHQ-9, PHQ-15, GADS-7, HADS та Вейна, добового моніторування ЕКГ за Холтером з визначенням показників варіабельності серцевого ритму. Хворих на ІХС з МС розподілили на дві групи: група 1 – до базисної медикаментозної терапії додавали препарат мебікар у дозі 500 мг тричі на добу; група 2 – пацієнти отримували тільки базисну терапію. Оцінювання ефективності терапії проводили через 1 місяць. Виявлено, що додавання до базисної терапії ІХС, асоційованої з МС, препарату мебікар супроводжується зменшенням вираженості ТДР і вегетативної симптоматики за всіма діагностичними шкалами, а також поліпшенням якості життя хворих. Покращення психовегетативних розладів супроводжувалося збільшенням загальної активності вегетативної нервової системи та нормалізацією симпатико-парасимпатичного балансу, що свідчить про доцільність включення препарату мебікар до базисної терапії хворих на ІХС із супутнім МС.

Ключові слова: депресивні розлади, тривожні розлади, ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром.

ВСТУП

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є найпоширенішим захворюванням серцево-судинної системи і, незважаючи на досягнуті успіхи в її лікуванні, залишається основною причиною інвалідизації та смертності населення [10]. Тому актуальним є вивчення факторів, які впливають на прогноз і ефективність лікування ІХС. Серед них активно вивчаються психічні розлади тривожно-депресивного спек-

тра, які трапляються у 20 % пацієнтів з ІХС та у 50 % хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда [14].

Патофізіологічні механізми, за рахунок яких психовегетативні розлади реалізують свій вплив на захворюваність і смертність від ІХС, пов'язують із порушенням обміну основних нейромедіаторів у центральних структурах головного мозку (зокрема лімбічній системі), гіперпродукцією цитокінів, простагландинів, розвитком ендотеліальної дисфункції тощо [15].

В останні роки активно обговорюється взаємозв'язок тривожно-депресивних розладів (ТДР) з такими традиційними факторами ризику, як ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, які є компонентами метаболічного синдрому (МС) [7, 8, 11]. Доведено, що тривога і депресія впливають на прогресування інсулінорезистентності через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. Своєю чергою, МС є ключовим фактором формування ТДР. У разі поєднання цих несприятливих факторів ризику в пацієнтів з ІХС очікується сукупність їх ефекту, що може істотно вплинути на прогноз захворювання [7, 9, 12].

На сучасному етапі визнається наявність біологічного субстрату, загального для депресії та МС. Як відомо, при ТДР виявляють ознаки гіперреактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи з посиленням вироблення кортизолу, а також збільшення кількості нейронів, які секретують кортикотропін-рилізінг-фактор [9, 12]. Концентрація кортизолу в плазмі таких хворих прямо корелює з тяжкістю депресії [9]. Хронічна гіперкортизолемія призводить до формування інсулінорезистентності, артеріальної гіпертензії, гіперпродукції стероїдів, гіперглікемії, гіперхолестеринемії, які підвищують ризик серцево-судинних ускладнень [6, 16].

Особливості перебігу ІХС в осіб із МС на тлі ТДР нині вивчені недостатньо. Чинні стандарти не передбачають рекомендацій з виявлення супутніх афективних розладів у хворих з ІХС із МС [12]. Корекція вегетативних і психосоматичних порушень при ІХС та супутньому МС усе ще залишається складною через відсутність достатньої доказової бази. Перспективним з цією метою є застосування препарату мебікар, який належить до групи психотропних препаратів і чинить помірну транквілізуючу, анксиолітичну та ноотропну дію [3]. Передумови щодо ефективності застосування мебікару в пацієнтів з ІХС та МС зумовлені особливістю фармакологічної дії препарату: впливом на лімбіко-ретикулярний комплекс і функціонування чотирьох нейромедіаторних систем (ГАМК-ергічну, холінергічну, серотонінергічну й адренергічну), а також відсутністю негативного впливу на коронарний кровотік та периферичні адренергічні структури [1]. Адренолітичний ефект мебікару полягає в нормалізації впливу на нейромедіаторний баланс у мозку. Саме ця властивість препарату пояснює його високу ефективність

як «вегетостабілізатора», що сприяє нормалізації судинного тону, зменшенню суб'єктивних больових відчуттів, усуненню підвищеної нервової збудливості, відчуття страху та тривоги [4].

Таким чином, мебікар має складний і різноманітний центральний механізм дії. Однак не меншу роль відіграє і його периферична фармакологічна активність. Препарат збільшує об'ємну швидкість коронарного кровотоку, посилює скорочувальну функцію міокарда та підвищує серцевий викид, а також покращує поглинання міокардом кисню, нормалізує проникність судинної стінки, ліпідний спектр і баланс електролітів крові [8], сприяє активації процесів енергозабезпечення клітини, обміну глюкози і тканинного дихання завдяки антигіпоксичним і мембраностабілізуючим властивостям [2].

Саме комплексність впливу визначає цінність мебікару з клінічної точки зору [2, 4, 8]. Проте визначення доцільності й ефективності його застосування на тлі базисної терапії у хворих з ІХС із супутнім МС потребує проведення комплексних наукових досліджень.

МЕТА РОБОТИ

Дослідити ефективність медикаментозної корекції вегетативних і психосоматичних порушень у хворих з ІХС із супутнім МС за допомогою препарату мебікар.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено в КУ «Центральна клінічна лікарня № 4 Заводського району» м. Запоріжжя, яка є клінічною базою кафедри загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету. У проспективне моноцентрове подвійне відкрите дослідження з елементами рандомізації в паралельних групах залучено 60 хворих з ІХС: коморбідна з МС; наявна стабільна стенокардія напруження II–III функціонального класу (за NYHA); вік від 42 до 68 років (медіана віку – 59,0 (54,0; 65,0) років). Із них 38 чоловіків і 22 жінки. Діагноз ІХС встановлювали на підставі Національних стандартів (Наказ МОЗ України від 02.03.2016 р. № 152). Функціональний клас стабільної стенокардії напруження встановлювали згідно з класифікацією Асоціації кардіологів Канади (1976). Метаболічний синдром діагностовано за критеріями Міжнародної федерації з діабету (IDF, 2005). У всіх пацієнтів був встановлений повний (чотирикомпонентний) МС.

Критерії включення в дослідження: інформована згода пацієнта, наявність документованої (верифікованої) ІХС та МС. Критерії виключення: алкогольна хвороба чи цироз печінки; декомпенсована серцева недостатність; гострий коронарний синдром або гостре порушення мозкового кровообігу менш ніж за 3 місяці до початку дослідження; вроджені чи набуті вади серця; психічні захворювання; системна, онкологічна, аутоімунна патологія.

Усім хворим з ІХС при госпіталізації в стаціонар здійснювали комплексне обстеження згідно із загальноприйнятими стандартами (Наказ МОЗ України від 02.03.2016 р. № 152). Для оцінювання якості життя у хворих із стенокардією використовували Сієтський опитувальник (SAQ); для діагностики ТДР – Госпітальну шкалу тривоги і депресії HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), що складається з двох підшкал: А (Anxiety) – тривоги, D (Depression) – депресії; а також комбінований опитувальник PHQ-SADS, що містить анкети PHQ-9 (на виявлення депресії), PHQ-15 (на виявлення психосоматичних аспектів депресії) та GADS-7 (на виявлення тривожності).

Веgetативну дисфункцію оцінювали за опитувальником Вейна та шляхом визначення часових і спектральних показників варіабельності серцевого ритму (BCP). Добовий моніторинг ЕКГ проводили за допомогою портативної системи Кардіосенс К (м. Харків). Під час аналізу BCP використовували часові та спектральні параметри, рекомендовані Комітетом експертів Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології, Європейського товариства кардіологів і Української асоціації кардіологів. Вивчали такі показники: SDNNi – стандартне відхилення NN-інтервалів як сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR за весь період спостереження; mRR – середнє значення інтервалів RR; RMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN-інтервалів, виражений у мілісекундах; pNN50 – відсоток NN-інтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс, виражений у відсотках; LF – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм у діапазоні 0,04–0,15 Гц, розрахована за методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в мс²; HF – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм у діапазоні 0,15–0,4 Гц, розрахована за методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в мс²; LF/HF – відношення симпатовагального балансу; VLF – потужність спектра дуже низькочастотного компонента варіабельності у відсотках від сумарної потужності коливань.

Пацієнтів за методом блокової рандомізації розподіляли на дві підгрупи: група 1 – хворим до базисної медикаментозної терапії додавали препарат мебікар у дозі 500 мг тричі на добу; група 2 – пацієнти, які отримували тільки базисну терапію. За віком, гендерним складом групи були зіставні між собою. Оцінювання ефективності корекції вегетативних і психосоматичних розладів, а також безпеку застосування призначеної терапії проводили через 1 місяць.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) за загальноприйнятою методикою. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Шапіро – Уїлка. Оскільки всі аналізовані дані

відрізнялися від нормального розподілу, для порівняння показників у двох незалежних вибірках використовували U-критерій Манна – Уїтні, у залежних – критерій Вілкоксона. Усі дані наведені у вигляді медіани та кватилів розподілу Me (Q25; Q75). Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з результатами анкетування до початку терапії групи були зіставні між собою за частотою поширеності та вираженістю ТДР і вегетативних порушень.

Після проведеного лікування в групі пацієнтів, які додатково до базисної терапії отримували мебікар, спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) зменшення вираженості тривожно-депресивної симптоматики за всіма діагностичними шкалами (PHQ-9 – на 23,9 %, PHQ-15 – на 28,8 %, GADS-7 – на 37,8 %, HADS-D – на 36,3 %, HADS-A – на 30,1 %) порівняно з початковим рівнем і покращення суб'єктивної вегетативної симптоматики за опитувальником Вейна (на 29,4 %) (рисунк 1). Покращення психосоматичного та вегетативного профілю супроводжувалося вірогідним поліпшенням якості життя хворих за опитувальником SAQ (на 30,8 %).

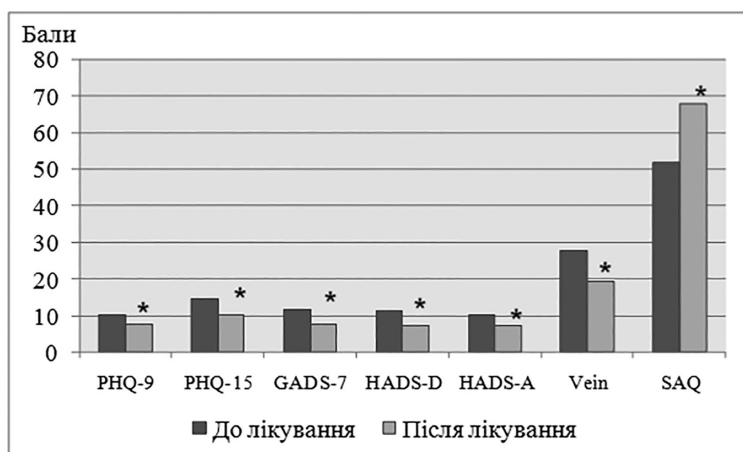


Рисунок 1. Динаміка вегетативних, психосоматичних порушень та якості життя у хворих, які приймали мебікар

Примітка. * Вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ($p < 0,05$).

Отримані дані можна пояснити антагоністичною активністю мебікару щодо збудливих (адренергічної та глутаматергічної) і посиленням функціонування гальмівних (серотонін- і ГАМК-ергічних) систем мозку [3].

У групі хворих, які отримували базисну терапію ІХС, виявлено лише тенденцію до покращення якості життя, що зумовлено факторами, незалежними від психологічного стану обстежуваних (рисунок 2).

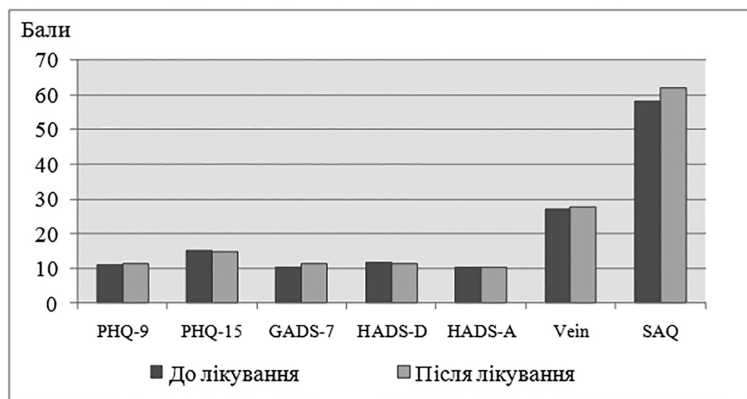


Рисунок 2. Динаміка вегетативних, психосоматичних порушень та якості життя у хворих, які отримували тільки базисну терапію

При проведенні добового моніторингу ЕКГ за Холтером із визначенням ВСР у підгрупі пацієнтів із додатковим прийманням мебікару фіксували статистично значущі позитивні зміни часових показників, що характеризують парасимпатичну складову вегетативної регуляції ритму серця (RMSSD збільшився на 24,3 % та 32 %; рNN50 збільшився у 3,8 та 2,2 раза як в активний, так і в пасивний періоди відповідно), порівняно з групою без мебікару. Збільшення цих показників можна пояснити редукцією вираженості симпатикотонії під впливом мебікару. Згідно з науковими даними, зниження ВСР та її парасимпатичної складової асоціюється з виникненням аритмічних ускладнень та раптової серцевої смерті [5], тому нормалізація показників ВСР за результатами нашого дослідження може сприяти зниженню ризику розвитку цих несприятливих подій (таблиця 1).

Слід також зазначити вірогідне зниження потужності спектра дуже низькочастотного компонента (VLF на 30,2 %) в активний період у групі приймання мебікару, що є свідченням зниження потреби в центральній регуляції роботи серця та збільшення його автономності [5, 13]. За даними Хаспекової Т. Б. (2003), VLF домінує у хворих із психовеgetативним синдромом, корелює з високим рівнем тривоги та дезорганізує барорефлекторну вазомоторну активність [13]. Таким чином, зниження VLF свідчить про нормалізуючий вплив мебікару на центральну ланку психовеgetативної регуляції за рахунок адренолітичного ефекту препарату в поєднанні зі стабілізуючим впливом на нейромедіаторний баланс у мозку [1].

Таблиця 1. Показники варіабельності серцевого ритму у хворих з ІХС та МС залежно від призначеної терапії

Показник, одиниці вимірювання	Базисна терапія (n = 30)		Базисна терапія із включенням мебікару (n = 30)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
Активний період				
SDNNi, мс	42,00 (35,00; 49,3)	39,00 (31,00; 44,3)	46,00 (34,50; 57,00)	51,75 (40,00; 62,50)
RMSSD, мс	22,00 (17,00; 29,00)	18,00 (16,00; 25,00)	18,90 (14,50; 30,50)	23,50 (18,50; 37,40) *
pNN50, %	2,80 (1,20; 8,00)	2,46 (1,15; 7,20)	1,30 (0,75; 9,45)	5,00 (2,00; 13,30) *
TP, мс ²	1717,00 (1210,00; 2388,00)	1547,00 (1167,00; 2288,00)	2486,00 (1210,00; 3888,00)	3044,00 (1344,00; 3835,00)
ULF, мс ²	457,00 (352,00; 668,00)	432,00 (322,00; 596,00)	730,00 (453,00; 903,00)	743,00 (371,50; 1103,00)
VLF, мс ²	733,00 (582,00; 984,00)	712,00 (544,0; 927,0)	892,00 (536,45; 1377,00)	623,00 (412,00; 964,00)*
LF, мс ²	296,00 (220,00; 557,00)	312,00 (248,00; 576,00)	383,00 (135,00; 726,00)	415,00 (260,50; 768,50)
HF, мс ²	172,00 (86,00; 230,00)	151,00 (82,00; 218,00)	105,00 (52,00; 139,00)	139,50 (64,50; 284,50)
LF/HF	2,50 (1,70; 3,10)	2,76 (1,83; 3,42)	2,50 (2,20; 3,40)	2,65 (1,95; 4,65)
Пасивний період				
SDNNi, мс	45,00 (41,10; 97,50)	43,00 (40,10; 92,50)	51,93 ± 4,58	58,50 ± 5,10
RMSSD, мс	31,00 (25,00; 50,00)	29,00 (22,00; 48,00)	25,00 (25,00; 35,00)	33,00 (26,00; 47,50)*
pNN50, %	8,40 (4,00; 28,40)	9,50 (5,00; 31,40)	4,80 (4,00; 8,90)	10,70 (3,10; 25,00)*
TP, мс ²	2503,00 (1673,00; 9378,00)	2321,00 (1453,00; 8278,00)	2985,00 (1869,00; 4441,00)	3710,00 (1999,00; 6427,00)
ULF, мс ²	450,00 (342,00; 907,00)	512,00 (372,00; 916,00)	383,00 (342,00; 1019,00)	505,00 (349,00; 1126,00)
VLF, мс ²	1165,00 (717,00; 2254,00)	1365,00 (748,00; 2320,00)	1230,00 (709,00; 2007,00)	1146,00 (867,00; 1846,00)
LF, мс ²	497,00 (282,00; 1573,00)	532,00 (334,00; 1743,00)	377,50 (267,50; 1121,50)	481,50 (351,15; 1141,00)
HF, мс ²	399,00 (226,00; 783,00)	335,00 (218,00; 623,00)	274,50 (141,80; 361,00)	358,00 (196,50; 557,50)
LF/HF	1,85 (1,50; 2,20)	1,91 (1,21; 3,20)	1,90 (1,15; 3,60)	1,80 (1,40; 3,70)

Примітка. * Вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p < 0,05).

Отже, призначення мебікару в комплексній терапії у хворих з ІХС із супутнім МС сприяє корекції психовегетативних порушень, збільшенню загальної активності ВСР та нормалізації вегетативної регуляції серцевої діяльності за рахунок зменшення активності її симпатичної складової.

Слід зазначити, що препарат добре переносився хворими, не погіршував метаболічні показники та не впливав на антропометричні параметри. При цьому мебікар не чинив міорелаксуючої дії, не пригнічував скоротливу функцію міокарда, не викликав небажаних центральних ефектів: пригніченості, млявості, сонливості, емоційної байдужості.

Таким чином, поєднання нейрометаболічного і нейромедіаторного ефектів мебікару пояснює поліфункціональність його нейрофармакологічних ефектів, які були підтверджені роботами інших науковців [3, 4, 9].

ВИСНОВКИ

1. Додавання препарату мебікар до базисної медикаментозної терапії хворих з ІХС із супутнім МС супроводжується достовірним покращенням вегетативної регуляції серцевої діяльності за рахунок збільшення загальної активності ВСР і нормалізації симпатико-парасимпатичного балансу.

2. Включення до базисної терапії препарату мебікар сприяє покращенню психосоматичного профілю за рахунок редукції тривожно-депресивної симптоматики, що супроводжується поліпшенням якості життя хворих з ІХС із супутнім МС.

3. Перспективним є вивчення впливу препарату мебікар на віддалений прогноз хворих з ІХС із супутнім МС.

Mykhailovska N. S., Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department

Oliinyk T. V., Candidate of Medical Science, Teaching Assistant

Grytsay G. V., Candidate of Medical Science, Assistant Professor

Department of general practice – family medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Medicamental correction of vegetative and psychosomatic disorders in patients with ischaemic heart disease associated with metabolic syndrome

ABSTRACT. Nowadays, it remains urgent to develop optimal treatment regimens for psychovegetative disorders affecting the course of ischaemic heart disease (IHD) with the concomi-

tant metabolic syndrome (MS). To study the drug correction effectiveness of vegetative and anxiety-depressive disorders (ADD) in patients with IHD with concomitant MS with the drug mebicar, 60 patients were examined. Quality of life assessment, ADD and autonomic disorders were carried out using questionnaires SAQ, PHQ-9, PHQ-15 GADS-7, HADS and Vein, twenty-four hour Holter monitoring with heart rate variability analysis. Patients with IHD and MS were divided into two groups: 1 group – a medication was added to the basic therapy at a dose of 500 mg three times a day, 2 group – patients received only basic therapy. Evaluation of therapy effectiveness was carried out after 1 month. It was found that mebicar, as the addition to the basic therapy of IHD associated with MS, was accompanied by the decrease in the ADD and autonomic symptomatology severity, according to all the diagnostic scales, as well as the quality of life improvement in patients. Psycho-vegetative disorders improvements were accompanied by the autonomic nervous system activity increase and sympathetic-parasympathetic balance normalization, which testifies to the expediency of mebicar inclusion to the basic therapy, in patients with IHD with concomitant MS.

KEYWORDS: depressive disorder, anxiety disorders, ischaemic heart disease, metabolic syndrome.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бурчинский С. Г. Фармакотерапевтические аспекты применения препарата Мебикар [Текст] / С. Г. Бурчинский // Ліки. – 2001. – № 5–6. – С. 4.
2. Генерализованное тревожное расстройство: психосоматические аспекты и подходы к лечению [Текст] / Л. С. Чутко, А. В. Рожкова, В. А. Сидоренко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 1. – С. 1–8.
3. Громов Л. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы [Текст] / Л. Громов, Е. Дудко // Вестник фармакологии и фармации. – 2003. – № 10. – С. 7–12.
4. Громов Л. О. Порівняльна антиоксидантна активність адаптолу [Текст] / Л. О. Громов, І. Ф. Беленічев, О. Т. Дудко // Ліки. – 2004. – № 1–2. – С. 99–102.
5. Макушева М. В. Нарушения ритма сердца и вегетативного баланса у больных гипотиреозом [Текст] / М. В. Макушева, Д. В. Килейников // Терапевт. арх. – 2008. – Т. 80, № 10. – С. 34–36.
6. Оганов Р. Г. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний [Текст] / Р. Г. Органов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 1. – С. 56–59.
7. Оздоева Л. Д. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции [Текст] / Л. Д. Оздоева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 2(1). – С. 59–64.
8. Оптимізація комплексної терапії хворих на ішемічну хворобу серця: стратегія визначення і лікування депресивних розладів [Текст] / М. М. Потяженко, Г. В. Невойт, Н. О. Люлька, О. В. Берук // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2008. – № 3. – С. 118–120.
9. Погосова Г. В. Депрессия у больных ишемической болезнью сердца и новые возможности её лечения [Текст] / Г. В. Погосова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 5. – С. 195–198.
10. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах [Текст] / [за

ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького]. – К., 2016. – 261 с.

11. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины [Текст] / Е. И. Митченко, М. Н. Мамедов, Т. В. Колесник, А. Д. Деев // Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України. – 2013. – С. 76–83.

12. Успенский Ю. П. Депрессивные расстройства у больных с метаболическим синдромом: клиническое значение и пути их коррекции / Ю. П. Успенский, Е. В. Балукова // Трудный пациент. – 2006. – № 12(4). – С. 46–51.

13. Хаспекова Н. Б. Диагностическая информативность мониторинга вариабельности ритма сердца [Текст] / Н. Б. Хаспекова // Вестник аритмологии. – 2003. – № 32. – С. 15–23.

14. Явелов И. С. Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста [Текст] / И. С. Явелов // Сердце. – 2006. – Т. 25, № 1. – С. 18–23.

15. Ebmeier K. P. Recent developments and current controversies in depression [Text] / K. P. Ebmeier, C. Donaghey, J. D. Steele // Lancet. – 2006. – Vol. 367(9505). – P. 153–167.

16. Zigmond A. C. The Hospital Anxiety and Depression scale [Text] / A. C. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand. – 1983. – Vol. 67. – P. 361–370.

REFERENCES

1. Burchinskiy S. [Pharmacotherapeutic aspects of the drug Mebikar]. *Liky*. 2001;5–6:4. (in Russian).

2. Chutko LS, Rozhkova AV, Sidorenko VA. [Generalized anxiety disorder: psychosomatic aspects and approaches to treatment]. *Zhurnal nevrologii i psyhiatrii*. 2012;1:1–8. (in Russian).

3. Gromov L, Dudko E. [“Typical” and “atypical” tranquilizers]. *Vestnik farmakologii i farmatsii*. 2003; 10:7–12. (in Russian).

4. Hromov LO, Byelyenichev IF, Dudko OT. [Comparative antioxidant activity of the adaptol]. *Liky*. 2004;1–2:99–102. (in Ukrainian).

5. Makusheva MV, Kileynikov DV. [Cardiac arrhythmias and autonomic balance in patients with hypothyroidism]. *Terapevticheskii arhiv*. 2008;80(10):34–6. (in Russian).

6. Organov RG. [The combination of metabolic syndrome components is associated with a high risk of atherosclerotic diseases]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2004;1:56–9. (in Russian).

7. Ozdoeva LD. [Interrelation of risk factors for atherosclerosis and anxiety-depressive states in men from an unorganized population]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2003;2(1):59–64. (in Russian).

8. Potyazhenko MM, Nevoyt HV, Lyulka NO. [Optimization of complex therapy of patients with ischemic heart disease: a strategy for the determination and treatment of depressive disorders]. *Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2008;3:118–20. (in Ukrainian).

9. Pogosova GV. [Depression in patients with ischemic heart disease and new possibilities for its treatment]. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2002;4(5):195–8. (in Russian).

10. Kovalenko VM, Kornatskyi VM, editors. [Health and medical care problems and a model of its improvement in modern conditions]. Kyiv; 2016. (in Ukrainian).

11. Mitchenko EI, Mamedov MN, Kolesnik TV, Deev AD. [Modern profile of risk factors for cardiovascular diseases in the urban population of Ukraine]. XIV Natsionalnyi konhres kardiolohiv Ukrainy. 2013:76–83. (in Russian).

12. Uspenskiy YuP, Balukova EV. [Depressive disorders in patients with metabolic syndrome: clinical significance and ways of their correction]. *Trudnyiy patsient*. 2006;12(4):46–51. (in Russian).

13. Haspekova NB. [Diagnostic informative value of heart rate variability monitoring]. *Vestnik aritmologii*. 2003;32:15–23. (in Russian).

14. Yavelov IS. [Heart rate variability in cardiovascular diseases: a clinical cyst view]. Serdtse. 2006; 25(1):18–23. (in Russian).
15. Ebmeier K, Donaghey C, Steele J. Recent developments and current controversies in depression. The Lancet. 2006;367(9505):153–67.
16. Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983;67(6):361–70.

Стаття надійшла в редакцію 07.02.2018 р.