

# КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ГРУППЫ АНТИГИПОКСАНТОВ

## У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОКАРДИЕЙ И ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ТРЕВОГИ

Изучалась эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината у больных стенокардией ФК II в зависимости от уровня тревоги. Была доказана положительная высокая корреляционная связь между количеством приступов стенокардии и высоким уровнем тревоги. Выявлены особенности воздействия этилметилгидроксипиридина сукцината на симптомы личностной тревоги, количество приступов стенокардии, уровень АД, а также частоту и характер нарушений ритма сердца, показатели вариабельности сердечного ритма, качество жизни и, как следствие, частоту обращений за медицинской помощью.

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, стенокардия, тревожность, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

G.I. NECHAEVA<sup>1</sup>, MD, Prof., S.D. KUROCHKINA<sup>2</sup>, PhD in medicine, E.V. SEMENOVA<sup>1</sup>, Yu.V. TERESCHENKO<sup>1</sup>, PhD in medicine, A.A. SEMENKIN<sup>1</sup>, MD, Prof.

<sup>1</sup> Omsk State Medical University

<sup>2</sup> Omsk State Clinical Cardiology Hospital

COMPLEX ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF THE DRUG GROUP ANTIHYPOXANTSIN PATIENTS WITH ANGINA AND HIGH LEVEL ANXIETY

It has been studied the efficiency of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with angina FC II, depending on the level of anxiety. There was high positive correlation between the number of angina attacks and high level of anxiety in patients with angina FC II. Also, there were some special effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate as quantity of attacks, blood pressure level, and the frequency and nature of cardiac arrhythmias, heart rate variability, life quality and, as a consequence, frequency of seeking care.

*Keywords:* ischemic heart disease, angina, anxiety, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

В последние годы накапливается все больше доказательств, особенно для России, что на фоне высоких уровней традиционных факторов риска (курение, злоупотребление алкоголем, артериальная гипертензия и др.) значительное влияние на здоровье населения оказывают психосоциальные факторы (Оганов Р.Г., 2002; Гарганеева Н.П., 2008). По данным крупнейшего международного исследования INTERHEART, проведенного в 52 странах мира с участием более 29 тыс. пациентов, психосоциальные факторы, в т. ч. тревога, являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), увеличивают заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), значительно отягощают клиническое течение ССЗ. Частота распространения субсиндромальной тревоги почти в два раза выше, чем клинически значимой (Погосова Г.В., 2007).

Важность коррекции психологического статуса при лечении кардиологических больных не вызывает сомнения. Деадаптация, обусловленная снижением или полной утратой трудоспособности, неизбежно приводит к снижению качества жизни (КЖ) и в конечном итоге к уменьшению как эффективности основной терапии, так и приверженности приему основных антиангинальных,

гиполипидемических препаратов, которые больные стабильной стенокардией напряжения вынуждены принимать годами.

Высокая распространенность тревожных расстройств в кардиологической и терапевтической практике, негативное влияние их на клиническое течение и прогноз ССЗ, показатели социального функционирования и КЖ, а также уровни кардиальной и общей смертности ставят перед врачами общемедицинской сети здравоохранения новые задачи [1–5].

Коррекция психосоциальных факторов способствует улучшению КЖ пациентов, приверженности их медикаментозному лечению и изменению образа жизни в позитивном направлении [6–8]. Накапливаются доказательства того, что психосоциологические вмешательства снижают уровень психосоциального стресса, способствуют формированию здорового образа жизни и вносят вклад в профилактику ССЗ [9].

У пациентов со стенокардией выявлена повышенная напряженность большинства механизмов психологической защиты по сравнению со здоровой популяцией, что снижает, по данным А.А. Новик и Т.И. Ионовой, их КЖ [10, 11]. Стенокардия – хроническое заболевание, при котором больные часто пожизненно должны получать тера-

пию, включающую препараты нескольких групп [12–16]. Ограничение физических возможностей, постоянный прием многочисленных лекарственных средств не могут оказывать влияния на различные стороны эмоционального, интеллектуального и социального благополучия больных, т. е. на их КЖ [17–21]. В связи с этим эффективность лечения больных следует оценивать не только по динамике клинических, лабораторных и инструментальных показателей, но и по влиянию на КЖ [22–24].

В современных условиях, когда лечение хронических больных требует все более увеличивающихся затрат как со стороны страховых компаний, так и со стороны самих пациентов, для анализа соотношения затрат и эффективности лечения больного в мировой практике все шире используется показатель КЖ [10–11, 18–20, 25–28].

На сегодняшний день нет однозначных данных о влиянии большинства традиционных антиангинальных препаратов на КЖ больных стенокардией. Поэтому улучшение КЖ пациентов со стенокардией является одной из актуальных проблем сегодняшнего дня [29–32].

Применение традиционной терапии анксиолитиками в кардиологической практике, особенно препаратов бензодиазепинового ряда, имеет ряд ограничений, т. к. эти препараты обладают общеизвестными недостатками, вызывая психомоторную заторможенность, сонливость, вялость, головокружение, миорелаксацию, ухудшение когнитивных функций, развитие толерантности и привыкания при длительном приеме (свыше 1–2 мес.), синдром отмены и т. д. Кроме того, включение подавляющего большинства представителей бензодиазепинов в список психотропных средств с соответствующими жесткими требованиями к их назначению существенно ограничивает их доступность (Воронина Т.А., Серединин С.Б., 2002).

***Антистрессорное действие этилметил-  
гидроксипиридина сукцината проявляется  
в нормализации постстрессового поведения,  
соматовегетативных нарушений, восстано-  
влении цикла сон – бодрствование, снижении  
дистрофических и морфологических изменений  
в различных структурах головного мозга***

В связи с этим был рассмотрен отечественный препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат, сочетающий транквилизирующие и другие компоненты психотропного действия с минимальным проявлением побочных эффектов. Препарат обладает антигипоксическим, стресс-протективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид – белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Препарат модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лиган-

дами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Он повышает содержание в головном мозге дофамина. Вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энерго-синтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран [33, 34].

Препарат улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) при гемолизе. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности.

Антистрессорное действие этилметилгидроксипиридина сукцината проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении цикла сон – бодрствование, снижении дистрофических и морфологических изменений в различных структурах головного мозга [33, 34].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 130 пациентов в возрасте от 43 до 60 лет с диагнозом «ИБС, стенокардия ФК II». Диагностику стабильной стенокардии осуществляли в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества [35]. У всех пациентов наблюдалось стабильное течение заболевания за последний месяц, отсутствовали на начало исследования острые или обострения хронических воспалительных заболеваний.

Медиана возраста пациентов групп наблюдения и контроля составила 54 года. В зависимости от уровня тревоги пациенты были разделены на 2 группы: с высоким уровнем тревоги – 1-я группа (n = 66), с низким уровнем тревоги – 2-я группа (n = 64). Пациенты с высоким и низким уровнями тревоги были рандомизированы методом закрытых конвертов на 2 подгруппы: 1А (n = 37) и 1Б (n = 29), 2А (n = 39) и 2Б (n = 25). Пациентам подгруппы А к стандартной при стенокардии II ФК терапии был добавлен этилметилгидроксипиридин сукцинат, пациенты подгруппы Б получали только стандартную терапию. Стандартная терапия включала дезагреганты (аспирин 75–100 мг), β-блокаторы (биспролол 5–10 мг), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл 5–10 мг), статины (симвастатин 40 мг/сут). При необходимости больные сублингвально принимали нитроглицерин или нитроспрей (изокет). Этилметилгидроксипиридина сукцинат был назначен в суточной дозе 375 мг в 3 приема. В период наблюдения у пациентов сохранялись выбранная ранее суточная доза антиангинальных препаратов, кратность и время их приема, все пациенты придерживались прежнего образа жизни, включая физическую активность и характер питания. Оценка клинической

эффективности лекарственной терапии проводилась в динамике: исходно и через 12 нед. наблюдения.

Для решения поставленных задач исследование проводилось в несколько этапов: сбор анамнеза, исследование клинико-функциональных особенностей с помощью записи электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо КГ), нагрузочных проб (велозергометрии), личностной тревожности (J. Teulor). Для изучения состояния вегетативной нервной системы проводилось суточное мониторирование ЭКГ с определением показателей variability ритма сердца (BPC) (SDNN, RMSSD, PNN50) и циркадного индекса, суточное мониторирование артериального давления (АД) (СМАД) с определением среднедневных и средненочных систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), индекса времени, variability САД и ДАД, суточного профиля АД, показателей утренней динамики САД и ДАД. Для оценки психического статуса применяли личностную шкалу тревоги, адаптированную Т.А. Немчиновым.

КЖ исследовалось с помощью адаптированного русифицированного специализированного опросника – краткой формы оценки здоровья, разработанной на основе Medical Outcomes Study-Short Form (MOS-SF-36).

Оценка выборки и проверка нормальности распределения проводились с использованием метода Шапиро – Уилка, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью критерия Левене. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ Statistica 6.0, «Биостатистика», Microsoft Excel. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее выборочное,  $\sigma$  – стандартное отклонение. При распределении, отличном от нормального, указывали медиану ( $V_{0,5}$ ), 25-й процентиль ( $V_{0,25}$ ) и 75-й процентиль ( $V_{0,75}$ ). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. Для проверки статистических гипотез применялись непараметрические критерии: для сравнения двух независимых групп –  $z$ -критерий Манна – Уитни, для сравнения двух связанных групп – критерий Вилкоксона, для сравнения качественных данных двух групп – критерий  $\chi^2$  Пирсона. Причинно-следственные связи определялись в ходе корреляционного анализа Спирмена ( $r$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большая часть пациентов обеих групп (62,1 и 63% соответственно) предъявляли жалобы на боли за грудной, провоцируемые физическим и эмоциональным напряжением. Редко пациентов беспокоили нетипичные боли, без четкой связи с физической нагрузкой. Больные 1-й группы чаще жаловались на головные боли, слабость, утомляемость, беспокойство, чувство страха, снижение настроения, нарушение сна ( $p < 0,05$ ).

В группе 1 (высокого уровня тревоги) отмечалось большее количество приступов стенокардии за неделю ( $p = 0,001$ ) с большим количеством принимаемых таблеток нитроглицерина ( $p = 0,002$ ). Частота приступов стенокардии в группе 1 составляла 7,0 ( $V_{0,25} = 4,0$ ;  $V_{0,75} = 9,0$ ) в

неделю, а в группе 2 (низкой тревоги) ( $n = 66$ ) – 3,0 ( $V_{0,25} = 2,0$ ;  $V_{0,75} = 5,0$ ), количество таблеток принимаемого нитроглицерина – 4,0 ( $V_{0,25} = 3,0$ ;  $V_{0,75} = 6,0$ ) и 3,0 ( $V_{0,25} = 0$ ;  $V_{0,5} = 4,0$ ) соответственно. При проведении корреляционного анализа количества приступов стенокардии и уровня тревоги коэффициент ранговой корреляции Спирмена в группе с высоким уровнем тревоги был равен 0,793 ( $p = 0,001$ ), частота посещений пациентом врача за 1 мес. высоко коррелировала с количеством приступов стенокардии ( $p = 0,001$ ).

У 54 (82,3%) пациентов с высоким уровнем тревоги ЧСС в покое достигала 80 уд/мин и более ( $p = 0,002$ ). По исходным данным холтеровского мониторирования ЭКГ, в группе высокой тревоги фиксировалась более высокая средняя ЧСС ( $p = 0,036$ ), регистрировалось большее количество наджелудочковых ( $p = 0,003$ ) и желудочковых ( $p = 0,004$ ) экстрасистол, пароксизмальных нарушений ритма ( $p = 0,001$ ), частоты эпизодов депрессий сегмента ST ( $p = 0,006$ ).

У пациентов группы 1 фиксировались более высокие цифры офисного САД ( $p = 0,001$ ) и ДАД ( $p = 0,001$ ). По данным СМАД, во всех группах пациентов регистрировалось повышенное АД. В группе с высоким уровнем тревоги фиксировались более высокие показатели среднего САД ( $p = 0,001$ ;  $T = 2914$ ;  $z = 5,978$ ), ДАД ( $p = 0,003$ ;  $T = 3564,5$ ;  $z = 2,946$ ) в дневные часы. Отмечены также значимые различия по variability САД и ДАД ( $p = 0,001$ ;  $T = 1275$ ;  $z = 1275$  и  $p = 0,022$ ;  $T = 1404,5$ ;  $z = 2,283$ ), среднего пульсового АД ( $p = 0,044$ ;  $T = 1442$ ;  $z = 2,016$ ). В утренние часы в группе высокой тревоги фиксировались более значимые утренние подъемы САД и ДАД ( $p = 0,032$ ;  $T = 1423,5$ ;  $z = 2,149$  и  $p = 0,005$ ;  $T = 1815,5$ ;  $z = 0,747$ ).

Исходно у 50% пациентов обеих групп при анализе отмечалось снижение показателей BPC (SDNN, RMSSD и RNNSS). При этом показатели BPC SDNN ( $p = 0,001$ ;  $T = 5270,5$ ;  $z = 5,037$ ) и RMSSD в группе высокой тревоги ( $p = 0,019$ ;  $T = 2032,5$ ;  $z = 2,343$ ) были статистически значимо ниже, чем в группе низкой тревоги ( $p < 0,05$ ). Исходно снижение показателей BPC в группе высокой тревоги сочеталось с низкими значениями циркадного индекса (менее 1,47) ( $p = 0,001$ ), что свидетельствует об усилении влияния симпатической активности.

Результаты велозергометрии в обеих группах отражали снижение толерантности к физическим нагрузкам, соответствующее стенокардии II ФК.

КЖ исследовалось по восьми отдельным характеристикам и вычислению суммарного физического и психологического компонентов здоровья. При сравнении показателей КЖ, полученных при обработке опросника SF-36, у больных со стенокардией напряжения ФК II отмечалось снижение всех показателей шкал КЖ. При сравнении 1-й и 2-й групп по шкалам КЖ показатели физического функционирования (PF) имели значимые различия ( $p = 0,001$ ,  $T = 2660$ ).

При этом выявлялось снижение показателей в 1А группе по сравнению со 2А группой по показателю социального функционирования (SF) ( $p = 0,001$ ,  $T = 2161,5$ ), интенсивности боли (BP) ( $p = 0,002$ ,  $T = 1858$ ), ролевого эмоционального функционирования (RE) ( $p = 0,001$ ,  $T = 2223$ ), психиче-

ского состояния (Mh) ( $p = 0,001$ ,  $T = 2633$ ) и общего уровня психологического здоровья (MH) ( $p = 0,000$ ,  $T = 2525,5$ ).

Также отмечались различия в 1-й и 2-й группах по шкалам жизненной активности (VT) ( $p = 0,000$ ,  $T = 2388$ ), общего уровня состояния здоровья (GH) ( $p = 0,008$ ,  $T = 2076,5$ ), общего уровня физического здоровья (PH) ( $p = 0,006$ ,  $T = 2096,0$ ).

На фоне лечения через 12 нед. в подгруппе 1А ( $n = 37$ ) на 50% снизились количество приступов стенокардии в неделю ( $p = 0,001$ ) и потребность в таблетках нитроглицерина ( $p = 0,003$ ) по сравнению с группой высокой тревоги на фоне стандартной терапии. Во 2-й группе с низким уровнем тревоги количество приступов стенокардии и количество принимаемого нитроглицерина через 12 нед. не изменилось. Значимых различий между подгруппами 2А и 2Б не было.

В процессе наблюдения к концу 12-й нед. у всех пациентов отмечалось статистически значимое уменьшение головных болей, слабости, утомляемости, беспокойства, чувства страха, снижения настроения, нарушений сна,

при этом пациенты в группе высокой тревоги на фоне комбинации стандартной терапии с этилметилгидроксипиридина сукцинатом по сравнению с группой высокой тревоги на фоне стандартной терапии отмечали значимо ( $p < 0,05$ ) более выраженное уменьшение указанных жалоб (табл. 1).

По данным СМАД в подгруппе 1А выявлено уменьшение среднесуточного САД в дневные часы на 10,8% ( $V_{0,25} = 110$ ;  $V_{0,75} = 150$ ;  $p = 0,002$ ). В подгруппе 1Б уменьшение среднесуточного САД составило 6,1% ( $p = 0,034$ ). Медиана среднесуточного ДАД снизилась на 9% по сравнению с исходными данными ( $p = 0,001$ ), со значимыми различиями с группой стандартной терапии ( $p = 0,003$ ). В ночные часы у пациентов подгруппы 1А произошло снижение среднесуточного САД на 3,6% ( $p = 0,002$ ), среднего ДАД – на 1,5% ( $p = 0,012$ ), без значимых различий с группой стандартной терапии. Вариабельность САД и ДАД в дневные часы по сравнению с исходными данными в подгруппе 1А снизилась, со значимыми различиями с группой стандартной терапии ( $p = 0,003$ ). Кроме того, отмече-

**Таблица 1.** Динамика количества жалоб в неделю у пациентов 1-й и 2-й групп через 12 недель на фоне комбинированной и стандартной терапии

Группы/показатели	1-я группа (n = 66)		2-я группа (n = 64)	
	1А подгруппа комбинированной терапии (n = 37)	1Б подгруппа стандартной терапии (n = 29)	2А подгруппа комбинированной терапии (n = 39)	2Б подгруппа стандартной терапии (n = 25)
Головная боль	7,0 (4,0; 9,0)* $p_1 = 0,001$		3,0 (2,0; 5,0)* $p_1 = 0,001$	
Головная боль через 12 нед.	3,0 (2,0; 5,0)* $W_1$ $p_1 = 0,001$ , $p_2 = 0,003$	5,0 (2,0; 9,0)* $W_1$ $p_1 = 0,001$ , $p_2 = 0,003$	3,0 (3,0; 5,0) $p_1 = 0,317$ , $p_3 = 0,120$	3,0 (2,9; 5,8) $p_1 = 0,317$ , $p_3 = 0,073$
Слабость, утомляемость до лечения	4,0 (3,0; 6,0)*, $p_1 = 0,016$		2,0 (0; 4,0)*, $p_1 = 0,016$	
Слабость, утомляемость через 12 нед.	2 (1,0; 3,0)* $W_1$ $p_1 = 0,003$ , $p_2 = 0,012$	3 (2,0; 3,0)* $W_1$ $p_1 = 0,003$ , $p_2 = 0,020$	2,0 (3,0; 4,0) $p_1 = 0,230$ , $p_3 = 0,340$	2,0 (3,0; 5,0) $p_1 = 0,230$ , $p_3 = 0,340$
Беспокойство, чувство страха до лечения	24 (22; 27)		5 (2; 7)	
Беспокойство, чувство страха через 12 нед.	5 (3; 7)* $W_1$ $p_1 = 0,001$ , $p_2 = 0,001$	10 (7; 13)* $W_1$ $p_1 = 0,001$ , $p_2 = 0,003$	2 (1; 5) $W_2$ $p_1 = 0,06$ , $p_3 = 0,001$	2 (0; 6) $W_2$ $p_1 = 0,06$ , $p_3 = 0,001$
Нарушение сна до лечения	19 (16; 23)		5 (3; 8)	
Нарушение сна до лечения через 12 нед.	6 (4; 8)* $W_1$ $p_1 = 0,001$ , $p_2 = 0,001$	7 (4; 8)* $W_1$ $p_1 = 0,001$ , $p_2 = 0,001$	1 (0; 4)* $W_2$ $p_1 = 0,03$ , $p_3 = 0,026$	2 (2; 7) $W_2$ $p_1 = 0,03$ , $p_3 = 0,01$
«Мелькание мушек» до лечения	27 (22; 27)		14 (10; 18)	
«Мелькание мушек» через 12 нед.	6 (4; 8)* $W_1$ $p_1 = 0,001$ , $p_2 = 0,001$	10 (5; 13)* $W_1$ $p_1 = 0,003$ , $p_2 = 0,003$	4 (2; 7)* $W_2$ $p_1 = 0,016$ , $p_3 = 0,001$	6 (3; 8)* $W_2$ $p_1 = 0,001$ , $p_3 = 0,001$
Шум в ушах до лечения	18 (15; 23)		8 (5; 10)	
Шум в ушах через 12 нед.	6 (3; 10)* $W_1$ $p_1 = 0,023$ , $p_2 = 0,001$	7 (4; 9)* $W_1$ $p_1 = 0,023$ , $p_2 = 0,001$	4 (3; 7) $W_2$ $p_1 = 0,07$ , $p_3 = 0,001$	5 (3; 7) $W_2$ $p_1 = 0,07$ , $p_3 = 0,003$
Головокружение до лечения	15 (12; 20)		7 (3; 12)	
Головокружение через 12 нед.	4 (2; 7)* $W_1$ $p_1 = 0,023$ , $p_2 = 0,001$	7 (4; 9)* $W_1$ $p_1 = 0,023$ , $p_2 = 0,001$	3 (2; 7) $W_2$ $p_1 = 0,001$ , $p_3 = 0,001$	4 (2; 7) $W_2$ $p_1 = 0,001$ , $p_3 = 0,003$

\*  $p_1$  различия статистически значимы по непараметрическому Т-критерию Mann – Whitney для несвязанных выборок ( $p < 0,05$ ) подгрупп 1А и 1Б; 2А и 2Б.  
 $W_1$   $p_2$  – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 1А и 1Б с данными до лечения.  
 $W_2$   $p_3$  – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 2А и 2Б с данными до лечения.

но понижение среднего пульсового АД в подгруппе 1А ( $p = 0,001$ ), со значимыми различиями с группой стандартной терапии ( $p = 0,001$ ). Во 2-й группе с низким уровнем тревоги фиксировалось снижение среднего САД ( $p = 0,002$ ) и ДАД ( $p = 0,002$ ) в дневные часы по сравнению с исходными данными, без значимых различий между группами. В ночные часы во всех группах на фоне лечения достигнуты целевые уровни САД ( $p = 0,001$ ) и ДАД ( $p = 0,001$ ), без различий по группам ( $p = 0,067$  и  $p = 0,569$ ). Вариабельность САД ( $p = 0,001$ ) и ДАД ( $p = 0,001$ ) снизилась по сравнению с исходными данными, без различий по группам ( $p = 0,087$  и  $p = 0,091$ ). Величина утреннего подъема САД в подгруппе 1А была более низкой, чем исходная (на 23%;  $p = 0,004$ ), и статистически значимо отличалась от таковой в группе стандартной терапии ( $p = 0,001$ ). Величина утреннего подъема САД во 2-й группе на фоне лечения была ниже, чем исходная, на 13% ( $p = 0,001$ ), без значимых различий между группами ( $p = 0,081$ ). По величине утреннего подъема ДАД зафиксировано снижение в подгруппе 1А на 14%, со статистически значимыми различиями с подгруппой стандартной терапии ( $p = 0,001$ ), во 2-й группе – на 13% без статистически значимых различий (табл. 2).

Скорость утреннего подъема САД в подгруппе 1А снизилась по сравнению с исходной на 25% ( $p = 0,002$ ), ДАД – на 28% ( $p = 0,021$ ), со статистически значимыми различиями с подгруппой стандартной терапии ( $p = 0,001$  и  $p = 0,001$ ). Во 2-й группе в целом отмечена положительная динамика снижения скорости утреннего подъема САД ( $p = 0,002$ ) и ДАД ( $p = 0,002$ ), без различий по подгруппам А и Б ( $p = 0,091$  и  $p = 0,067$ ).

По результатам суточного мониторинга, комплексное лечение этилметилгидроксипиридина сукцина-

том в составе стандартной терапии в подгруппах 1А и 2А привело к снижению средней ЧСС и максимальной ЧСС в подгруппе 1А, со статистически значимыми различиями с группой 1Б ( $p = 0,001$ ), количества пароксизмальных нарушений ритма в группе высокой тревоги (1А), со значимыми различиями с подгруппой стандартной терапии ( $p = 0,001$ ), к снижению (60%) количества наджелудочковых экстрасистол по сравнению с исходными данными ( $p = 0,002$ ), со значимыми различиями с подгруппой 1Б ( $p = 0,001$ ), к снижению частоты эпизодов снижения сегмента ST ( $p = 0,001$ ), без статистически значимых различий между подгруппами ( $p = 0,089$ ), получавшими разное лечение.

Терапия с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината в подгруппе 1А сопровождалась более высокими показателями ВСР (табл. 3).

По результатам нагрузочных проб, через 12 нед. на фоне комбинированной терапии с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината значительно возросли пороговая мощность ( $p = 0,001$  и  $p = 0,001$ ), переносимость физических нагрузок без статистически значимых различий между группами. Анализ данных, полученных при лабораторном исследовании крови после 12 нед. применения этилметилгидроксипиридина сукцината в комбинации со стандартной терапией, остался без изменений. Показатели липидного состава крови статистически значимо различались ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными значениями, но без значимых различий по группам.

При оценке динамики уровня тревоги через 12 нед. лечения отмечено достоверно ( $p = 0,001$ ) снижение медианы уровня тревоги в группе пациентов с высоким уровнем тревоги на фоне комбинированной терапии с этил-

**Таблица 2.** Динамика АД и ЧСС у пациентов 1-й и 2-й групп через 12 недель на фоне комбинированной и стандартной терапии

Группы/показатели	1-я группа (n = 66)		2-я группа (n = 64)	
	1А подгруппа комбинированной терапии (n = 37)	1Б подгруппа стандартной терапии (n = 29)	2А подгруппа комбинированной терапии (n = 39)	2Б подгруппа стандартной терапии (n = 25)
САД (мм рт. ст.) до лечения	150 (110; 170)* $p_1 = 0,001$		135 (110; 156)* $p_1 = 0,001$	
САД (мм рт. ст.) через 12 нед.	120 (110; 135)*W1 $p_1 = 0,001, p_2 = 0,001$	130 (110; 135)* W1 $p_1 = 0,001, p_2 = 0,003$	120,5 (110; 138) W1 $p_1 = 0,092, p_3 = 0,001$	130 (103; 145) $p_1 = 0,092, p_3 = 0,07$
ДАД (мм рт. ст.) до лечения	90 (78; 100) $p_1 = 0,12$		89 (70; 90) $p_1 = 0,12$	
ДАД (мм рт. ст.) через 12 нед.	75 (70; 80)* W1 $p_1 = 0,001, p_2 = 0,001$	80 (70; 85)* W1 $p_1 = 0,001, p_2 = 0,006$	70 (74; 90) W2 $p_1 = 0,081, p_3 = 0,001$	75 (74; 85) W2 $p_1 = 0,081, p_3 = 0,001$
ЧСС (уд./мин) до лечения	89 (70; 100) $p_1 = 0,001$		74 (56; 90) $p_1 = 0,001$	
ЧСС (уд./мин) через 12 нед.	58,5 (54; 76)* W1 $p_1 = 0,001, p_2 = 0,001$	65 (54; 75)* W1 $p_1 = 0,001, p_2 = 0,012$	55,5 (53; 77) W2 $p_1 = 0,071, p_3 = 0,001$	60,8 (58; 78) W2 $p_1 = 0,071, p_3 = 0,007$

\*  $p_1$  различия статистически значимы по непараметрическому Т-критерию Mann – Whitney для несвязанных выборок ( $p < 0,05$ ) подгрупп 1А и 1Б; 2А и 2Б.  
W1-p2 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 1А и 1Б с данными до лечения.  
W2-p3 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 2А и 2Б с данными до лечения.

**Таблица 3.** Динамика показателей variability сердечного ритма у пациентов 1-й и 2-й групп через 12 недель на фоне комбинированной и стандартной терапии

Группы/показатели	1-я группа (n = 66)		2-я группа (n = 64)	
	1А подгруппа комбинированной терапии (n = 37)	1Б подгруппа стандартной терапии (n = 29)	2А подгруппа комбинированной терапии (n = 39)	2Б подгруппа стандартной терапии (n = 25)
SDNN до лечения	120 (115; 126) p1 = 0,012		134 (116; 170) p1 = 0,012	
SDNN через 12 нед.	131,8 (116; 140)* W1 p1 = 0,012, p2 = 0,04	134,9 (117; 140)* W1 p1 = 0,012, p2 = 0,034	130 (117; 136) W2 p1 = 0,067, p3 = 0,02	129,3 (116; 134) W2 p1 = 0,067, p3 = 0,03
RMSSD до лечения	18 (15;23) p1 = 0,23		19 (70;90) p1 = 0,23	
RMSSD через 12 нед.	24,3 (11; 16)* W1 p1 = 0,001, p2 = 0,002	21,9 (70; 85)* W1 p1 = 0,001, p2 = 0,002	22 (11; 24) W2 p1 = 0,098, p3 = 0,02	21,7 (11; 23) W2 p1 = 0,098, p3 = 0,02
RNN 50 до лечения	9 (8,0;15) p1 = 0,022		10 (8; 13) p1 = 0,022	
RNN 50 через 12 нед.	6,0 (4,5; 7,0) * W1 p1 = 0,022, p2 = 0,001	7,60 (5,0; 8,0) * W1 p1 = 0,022, p2 = 0,001	7,0 (6,2; 8,2) W2 p1 = 0,900, p3 = 0,01	7,0 (6,0; 8,0) W2 p1 = 0,900, p3 = 0,01
ЦИ до лечения	1,5(1,43; 1,6)* p1 = 0,03		1,35 (1,26; 1,46)* p1 = 0,03	
ЦИ через 12 нед.	1,40 (1,4 1,62)* W1 p1 = 0,01, p2 = 0,002	1,48 (1,45; 1,57) W1 p1 = 0,07, p2 = 0,002	1,32 (1,42; 1,56) W2 p1 = 0,089, p3 = 0,02	1,30 (1,41; 1,55) W2 p1 = 0,089, p3 = 0,01

\* p1 различия статистически значимы по непараметрическому T-критерию Mann – Whitney для несвязанных выборок (p < 0,05) подгрупп 1А и 1Б; 2А и 2Б.

W1-p2 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 1А и 1Б с данными до лечения.

W2-p3 – сравнение по непараметрическим критериям Вилкоксона для подгрупп 2А и 2Б с данными до лечения.

метилгидроксипиридина сукцинатом с 42 до 13,5 балла. В подгруппе стандартной терапии (1Б) также произошло снижение уровня тревоги с 42 до 35 баллов (на 17%; p = 0,001), однако уровень показателей тревоги по-прежнему соответствовал высокому.

При оценке динамики уровня тревоги через 12 нед. лечения отмечено достоверно снижение медианы уровня тревоги в группе пациентов с высоким уровнем тревоги на фоне комбинированной терапии с этилметилгидроксипиридина сукцинатом с 42 до 13,5, что стало соответствовать низкому уровню тревоги.

В группе стандартной терапии 1Б произошло также снижение уровня тревоги с 42 до 35 (на 17%), однако уровень тревоги по-прежнему соответствовал высокому.

В подгруппах 2А и 2Б уровень тревоги сохранился на исходном (низком уровне) независимо от вариантов лечения (табл. 4).

В подгруппе 1А уменьшились жалобы на беспокойство, чувство беспомощности, неуверенности в себе, чувство угрожающей опасности, улучшился сон.

По результатам опросника SF-36 у пациентов всех групп и при разных вариантах лечения через 12 нед. улучшились показатели по всем шкалам, с максимальным проявлением в подгруппах высокой тревоги (табл. 5).

На фоне лечения показатели, характеризующие настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций, улучшились значительно с максимальной выраженностью в группе высокой тревоги.

**Таблица 4.** Динамика уровней тревоги у исследованных групп

Группы/показатели	1-я группа (n = 66)		2-я группа (n = 64)	
	1А подгруппа комбинированной терапии (n = 37)	1Б подгруппа стандартной терапии (n = 29)	2А подгруппа комбинированной терапии (n = 39)	2Б подгруппа стандартной терапии (n = 25)
Уровень тревоги (баллы) до лечения	42,1 (25,5; 50)		7,5* (5,15; 15,5)	
Уровень тревоги (баллы) через 12 нед.	13,5 (10; 18,5)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	35 (24; 45) W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	7,2 (5; 15)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	7,0 (4,9; 13) W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001

\* p1 различия статистически значимы по непараметрическому T-критерию Mann – Whitney для несвязанных выборок (p < 0,05) подгрупп 1А и 1Б; 2А и 2Б.

W1-p2 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 1А и 1Б с данными до лечения.

W2-p3 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 2А и 2Б с данными до лечения.

Таблица 5. Показатели шкал SF-36 в исследуемых группах

Группы/показатели	1-я группа (n = 66)		2-я группа (n = 64)	
	1А подгруппа комбинированной терапии (n = 37)	1Б подгруппа стандартной терапии (n = 29)	2А подгруппа комбинированной терапии (n = 39)	2Б подгруппа стандартной терапии (n = 25)
Физическое функционирование – PF до лечения	57,0 (54,0; 60,0)		61,0 (57,0; 67,0)	
Физическое функционирование – PF через 12 нед.	70,8 (76,5; 79,2)*W1 p1 = 0,022, p2 = 0,001	68,9 (59,8; 68)*W1 p1 = 0,0022, p2 = 0,001	70,3 (66,5; 74,1)W2 p1 = 0,077, p2 = 0,013	69,9 (57; 72)W2 p1 = 0,077, p2 = 0,001
Ролевое функционирование – RP до лечения	61,0 (56,0; 68,9)		63,0 (57; 68,0)	
Ролевое функционирование – RP через 12 нед.	77,4 (74,5; 79,7)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	74,8 (72,3; 76,3)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	73,9 (69; 79) W2 p1 = 0,870, p2 = 0,002	74 (70,1; 76,2) W2 p1 = 0,870, p2 = 0,001
Интенсивность боли – ВР до лечения	59 (47,25; 64,55)		60 (57,8; 64,65)	
Интенсивность боли – ВР через 12 нед.	72,6 (71,7; 73,6)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	69,2 (67,3; 71,3)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	70,0 (6,0; 7,5) W2 p1 = 0,060, p2 = 0,001	69,3 (67,3; 71,4) W2 p1 = 0,060, p2 = 0,001
Общее состояние здоровья – GH до лечения	57,0 (52,0; 60,0)		58 (55,6; 62)	
Общее состояние здоровья – GH через 12 нед.	70,5 (66,9; 74,3)* p1 = 0,001, p2 = 0,001	62,9 (59,3; 66,2)* p1 = 0,001, p2 = 0,001	65,0 (60; 68) W2 p1 = 0,067, p2 = 0,002	64,8 (62,4; 66,3) W2 p1 = 0,067, p2 = 0,002
Жизненная активность – VT до лечения	54,15 (49,85; 60,5)		58,75 (52,58; 7; 58,7)	
Жизненная активность – VT через 12 нед.	70,4 (68,7; 72,6)* p1 = 0,001, p2 = 0,001	65,8 (63,4; 68,2)* p1 = 0,001, p2 = 0,001	67 (61; 69) W2 p1 = 0,099, p2 = 0,032	66,7 (62,2; 68,4) W2 p1 = 0,099, p2 = 0,002
Социальное функционирование – SF до лечения	55,22 (49,85; 60,5)		58,55 (48,6; 67,2)	
Социальное функционирование – SF через 12 нед.	67,4 (63,8; 70,2)* p1 = 0,003, p2 = 0,001	60,9 (57,4; 64,2)* p1 = 0,003 p2 = 0,001	64,2 (60,0; 67) W2 p1 = 0,085, p2 = 0,001	63,31 (61,4; 65,2) W2 p1 = 0,0085, p2 = 0,001
Ролевое, эмоц. функционирование – RE до лечения	51,24 (48,25; 54)		53 (48; 58,6)	
Ролевое, эмоц. функционирование – RE через 12 нед.	70,5 (68,9; 73,1)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	65,7 (62,3; 68,3)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	64,7 (62,6; 66,7) W2 p1 = 0,077, p2 = 0,001	64,0 (60; 67) W2 p1 = 0,077, p2 = 0,001
Психическое состояние – Mh до лечения	50,25 (45,2; 51,1)		53,83 (50,1; 57,4)	
Психическое состояние – Mh через 12 нед.	67,5, (63,5; 69,4)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	55,8 (52,3; 58,4)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	60,7 (57,3; 62,7)*W2 p1 = 0,002, p2 = 0,001	58,34 (47,3; 62,4)*W2 p1 = 0,001, p2 = 0,001
Общий уровень физического здоровья (PH) до лечения	63 (59; 69,75)		65,1 (60; 70,7)	
Общий уровень физического здоровья (PH) через 12 нед.	75,5 (70,1; 77,7) W1 p1 = 0,006, p2 = 0,001	72,1 (71,9; 76,7) W1 p1 = 0,006, p2 = 0,001	70,5 (63,2; 76,7) W2 p1 = 0,086, p2 = 0,001	67,5 (63,2; 70,2) W2 p1 = 0,086, p2 = 0,001
Общий уровень психологического здоровья (MH) до лечения	59,95 (57; 66)		62,35 (58,7; 65,65)	
Общий уровень психологического здоровья (MH) через 12 нед.	81,17 (78,5; 84,5)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	77,6 (72,4; 81,2)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	76,17 (78,5; 84,5) W2 p1 = 0,901, p2 = 0,001	75,5 (61,2; 78,5) W2 p1 = 0,901, p2 = 0,001

\* p1 различия статистически значимы по непараметрическому T-критерию Mann – Whitney для несвязанных выборок (p &lt; 0,05) подгрупп 1А и 1Б; 2А и 2Б.

W1-p2 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 1А и 1Б с данными до лечения.

W2-p3 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 2А и 2Б с данными до лечения.

У всех пациентов улучшилось физическое, ролевое функционирование. Показатель физического функционирования (PF) увеличился в подгруппе 1А с высоким уровнем тревоги на фоне приема комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на 24% ( $p = 0,001$ ), в подгруппе 1Б – на 20% ( $p = 0,001$ ), с различиями между группами ( $p = 0,022$ ). В группах с низким уровнем тревоги также отмечена положительная динамика с исходными данными: в подгруппе 2А PF увеличился на 15% ( $p = 0,013$ ), в подгруппе 2Б – на 14% ( $p = 0,002$ ), без значимых различий между группами ( $p = 0,077$ ). Показатели интенсивности боли (BP) и ее влияния на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома, на фоне стандартной терапии в комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом не только улучшились статистически значимо ( $p = 0,001$ ), но и приобрели максимально возможное значение.

Показатель общего состояния здоровья (GH), характеризующий оценку больными своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения, улучшился на фоне лечения всеми препаратами: стандартная терапия улучшила данный показатель на 18% (подгруппа 1Б) ( $p = 0,003$ ), в комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом – на 20% (подгруппа 1А) ( $p = 0,002$ ), на 7% ( $p = 0,002$ ) в подгруппе с низким уровнем тревоги на стандартной терапии (подгруппа 2Б) ( $p = 0,012$ ), на 11% – на фоне комбинированного лечения с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (подгруппа 2А) ( $p = 0,002$ ). Жизненная активность (VT) статистически значимо ( $p < 0,05$ ) возросла у пациентов в группах с высоким уровнем тревоги: на фоне приема этилметилгидроксипиридина сукцината – на 23% (подгруппа 1А) ( $p = 0,001$ ), на фоне стандартной терапии – на 18% (подгруппа 1Б) ( $p = 0,002$ ). В группах с низким уровнем тревоги показатель (VT) увеличился на 13% (подгруппа 2А) ( $p = 0,032$ ) и на 12% (подгруппа 2Б) ( $p = 0,003$ ), без различий между этими группами ( $p = 0,099$ ).

Показатель социального функционирования (SF) улучшился на фоне приема всех лекарственных препаратов. Стандартная терапия повысила показатель SF на 10% ( $p = 0,002$ ), комбинированная терапия с этилметилгидроксипиридина сукцинатом – на 22% в подгруппе с высоким уровнем тревоги (1А) ( $p = 0,001$ ), с различиями со стандартной терапией ( $p = 0,003$ ), в группах с низким уровнем тревоги: на 9% – в подгруппе 2А ( $p = 0,003$ ) и на 8% ( $p = 0,012$ ) в подгруппе 2Б, без различий в этих группах ( $p = 0,085$ ).

Показатель ролевого эмоционального функционирования (RE) также улучшился во всех группах пациентов, но более высокие показатели отмечались в подгруппе 1А – улучшение на 26% ( $p = 0,001$ ), с различиями с подгруппой стандартной терапии (1Б) ( $p = 0,021$ ). В группах с низким уровнем тревоги отмечалась положительная динамика показателя RE, но без значимых различий между группами.

При анализе психического состояния (Mh) значительно возрос показатель в подгруппе 1А – на 29% ( $p = 0,001$ ), в подгруппе 1Б – на 14% ( $p = 0,001$ ), с различиями между группами ( $p = 0,001$ ). В подгруппе 2А этот показатель вырос на 12% ( $p = 0,002$ ), в подгруппе 2Б – на 8%

( $p = 0,002$ ), без значимых различий между группами ( $p = 0,078$ ).

При сопоставлении общих показателей физического компонента здоровья самые высокие параметры PH получены при лечении с добавлением этилметилгидроксипиридина сукцината – 75,5 ( $V_{0,25} = 70,1$ ;  $V_{0,75} = 77,7$ ) в группе с высоким уровнем тревоги, со значимыми различиями с группой стандартной терапии ( $p = 0,006$ ).

Анализ результатов психического компонента здоровья МН также выявил наибольшие показатели в группе с высоким уровнем тревоги при лечении с добавлением этилметилгидроксипиридина сукцината – 81,17 ( $V_{0,25} = 78,5$ ;  $V_{0,75} = 84,3$ ) балла, со значимыми различиями с группой стандартной терапии ( $p = 0,001$ ).

**При оценке динамики уровня тревоги через 12 нед. лечения отмечено достоверно ( $p = 0,001$ ) снижение медианы уровня тревоги в группе пациентов с высоким уровнем тревоги на фоне комбинированной терапии с этилметилгидроксипиридина сукцинатом с 42 до 13,5 балла**

По данным D. Osoba (2000), для опросников, в которых значения шкал варьируют от 0 до 100 баллов, клинически значимыми считаются различия, равные 10% или больше от исходной величины, за период не менее 4 нед.

При анализе значений PH и МН отмечено увеличение данных показателей в группе с высоким уровнем тревоги как на фоне стандартной терапии – более чем на 10% (13% и 19%), так и на фоне добавления к лечению этилметилгидроксипиридина сукцината – более чем на 10% (5% и 25%). В подгруппах с низким уровнем тревоги (2А и 2Б) физический компонент улучшился на 8% и 6% соответственно, психологический – на 14% и 17% соответственно.

В результате лечения у пациентов с высоким уровнем тревоги в большей степени произошло улучшение показателей общего уровня психологического здоровья (МН) со значимыми различиями с группой стандартной терапии ( $p = 0,001$ ). По шкалам, характеризующим общий уровень физического здоровья (PH), в группе с высоким уровнем тревоги отмечена положительная динамика (на 15%).

В группе с низким уровнем тревоги на фоне комбинированного лечения с этилметилгидроксипиридина сукцинатом через 12 нед. отмечено улучшение по шкалам физического и психологического здоровья, но без статистически значимых различий с группой стандартной терапии.

Таким образом, показатели шкал интенсивности боли, общего состояния здоровья, жизненной активности, психологического состояния, а также формируемые шкалами физический и психологический компоненты здоровья улучшились на фоне комбинации стандартной терапии с этилметилгидроксипиридином сукцинатом, полученные результаты при сопоставлении с исходными данными имеют статистически значимые различия. Шкалы опросника, имеющие до лечения высокие показатели – PF, RF,

на фоне стандартной терапии и в комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом сохранили максимальное значение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных ИБС со стенокардией II ФК определяются уменьшение жалоб, симптомов личностной тревоги различной степени выраженности и прямая корреляция количества приступов стенокардии и высокого уровня тревоги ( $r = 0,793$ ;  $p = 0,001$ ).

Добавление этилметилгидроксипиридина сукцината к стандартной терапии у больных ИБС со стенокардией II ФК и высоким уровнем тревоги сопровождается снижением среднего САД и ДАД, величины и скорости утреннего подъема АД, повышением показателей ВСР. Комбинация стандартной терапии с этилметилгидроксипиридина сукцинатом у больных ИБС со стенокардией II ФК с высоким уровнем тревоги уменьшает ЧСС, количество наджелу-

дочковых экстрасистол, пароксизмальных нарушений ритма, частоту приступов стенокардии, количество приемов короткодействующих нитратов.

Полученные результаты позволили сделать вывод о преимуществе влияния на параметры качества жизни комбинированного лечения с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината. На фоне комбинированного лечения произошло улучшение общего показателя психического компонента здоровья в большей степени, чем физического компонента.

Внедрение препарата этилметилгидроксипиридина сукцината в комбинированную терапию пациентов со стабильной стенокардией напряжения ФК II с высоким уровнем тревоги позволяет сократить у них число приступов стенокардии, снизить уровень тревоги, уменьшить количество и тяжесть аритмий, снизить АД и повысить вариабельность сердечного ритма, уменьшить расход средств за счет снижения частоты обращений к врачам.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*, 2005, 11: 4-10.
2. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*, 2007, 3: 28-37.
3. Куимов А.Д., Ярохно Н.Н., Шилмурзаев Б.С. Лечение депрессивного синдрома у больных ишемической болезнью сердца. *РМЖ*, 2011, 19, 14(408): 874-876.
4. Смулевич А.Б. Психокardiология (к проблеме нозогений). Материалы спутелитного симпозиума Российского национального конгресса кардиологов и конгресса кардиологов СНГ. Проблемы современной психокardiологии. М., 2007: 2-4.
5. Сыркин А.Л., Копылов Ф.Ю. Гипертоническая болезнь в условиях хронического стресса. Материалы спутелитного симпозиума Российского национального конгресса кардиологов и конгресса кардиологов СНГ. Проблемы современной психокardiологии. М., 2007: 5-9.
6. Гарганеева Н.П. Новая стратегия многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами в условиях психоэмоционального стресса. *РМЖ*, 2008, 16(25): 1704-1711.
7. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. 2003, адаптированный перевод. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2004, 4: 99-112.
8. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные клинические рекомендации. Под ред. Р.Г. Оганова. 4-е издание. М.: Силиция-Полиграф, 2011: 20-112.
9. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.). *Российский кардиологический журнал. Прил.* 2, 2012, 4(96): 1-84.
10. Новик А.А., Ионова Т.И. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: Элби, 1999. 140 с.
11. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева; М.: ОЛМА ПРЕСС; Звездный мир, 2002. 315 с.
12. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 640 с.
13. Карпов Ю.А. Медикаментозное лечение стабильной стенокардии: современные возможности и ближайшие перспективы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2004, 4: 51-56.
14. Мазур Н.А. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в кардиологии. М.: Медицина, 1998. 301 с.
15. Мазур Н.А. Практическая кардиология. М.: Медпрактика-М, 2007. 400 с.
16. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной протекции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца. *Consilium medicum*, 2004, 6(5): 304-307.
17. Kumar P, Zehr KJ, Chahg A et al. Quality of life in octogenarians after open heart surgery. *Chest*, 1995, 108(Suppl. 4): 919-926.
18. Quality of life and pharmacoconomics in clinical trials. Ed. by B. Spilker. 2nd ed. Philadelphia, New-York: Lippincott-Raven, 1996. 1259 p.
19. Quality of life assessments in clinical trials. Ed. by M.J. Staquet. Oxford, New-York, Tokyo: Oxford University Press, 1998. 360 p.
20. Cella DF, Fairclough D, Bonomi P et al. Quality of life in advance non-small cell lung cancer: results from Eastern Cooperative Oncology Group Study 5592. *Proc. ASCO*, 1997, 1: 100-110.
21. Rumsfeld JS, MacWhinney S, McCarthy M. Health related quality of live as a predictor of mortality following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*, 1999, 281(14): 1298-1303.
22. Аронов Д.М., Зайцева В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*, 2002, 5: 92-95.
23. Гельцер Б.И., Фрисман М.В. Современные подходы к оценке качества жизни кардиологических больных. *Кардиология*, 2002, 9: 4-9.
24. Aaronson NK. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues. *Control Clin. Trials*, 1989, 10: 195-208.
25. Симоненко В.Б., Стеков В.И. Исследование качества жизни у кардиологических больных. *Клиническая медицина*, 2007, 3: 11-15.
26. Lavie CJ, Milani RV. Effects of Cardiac Rehabilitation, Exercise Training, and Weight Reduction on Exercise Capacity, Coronary Risk Factors, Behavioral Characteristics, and Quality of Life in Obese Coronary Patients. *Am J Cardiol*, 1997, 79: 397-401.
27. Marquis P, Fayol C, Joire JE. Clinical validation of quality of life questionnaire in angina pectoris patients. *Eur Heart J*, 1995, 16(Suppl. 11): 1554-1560.
28. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales Users. Health Institute, New England Medical Center, Boston, Mass, 1994.
29. Петрова М.М., Айвазян Т.А., Фандюхин С.А. Качество жизни у мужчин, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология*, 2000, 2: 65-66.
30. Мясоедова Н.А., Тхостова Э.В., Белоусов Ю.В. Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. *Качественная клиническая практика*, 2002, 1. Режим доступа: www.med-lib.ru.
31. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. 304 с.
32. Сыркин А.Л., Печорина Е.А., Дриницина С.В. Определение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца – стабильной стенокардией напряжения. *Клиническая медицина*, 1998, 6: 53-58.
33. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *РМЖ*, 2016, 1: 1-1.
34. Федин А.И. Достижение отечественной фармацевтической индустрии. *Неврологическая практика*, 2016, 2: 7-7.