

## Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования

Е.И. ЧАЗОВ, Р.Г. ОГАНОВ, Г.В. ПОГОСОВА, С.А. ШАЛЬНОВА, Л.В. РОМАСЕНКО, А.Д. ДЕЕВ

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, 101953 Москва, Петроверигский пер., 10; ГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава; 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, Москва

## Clinico-Epidemiological Program of the Study of Depression in Cardiological Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease (COORDINATA)

E.I. CHAZOV, R.G. OGANOV, G.V. POGOSOVA, S.A. SHALNOVA, L.V. ROMASENKO, A.D. DEEV

Research Center for Preventive Medicine; Petroverigsky per., 10, 101953 Moscow, Russia; Cardiology Research Complex; ul. Tretiya Cherepkovskaya, 15a, 121552 Moscow, Russia; V.P. Serbsky Research Center Social and Psychiatry, Moscow, Russia

**Цель.** КООРДИНАТА — первое российское многоцентровое проспективное (3-летнее) исследование, имеющее целью изучить частоту тревожной и депрессивной симптоматики у больных артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) и ее влияние на кардиоваскулярный прогноз. Приведены результаты исходной эпидемиологической части исследования, результаты проспективного этапа будут опубликованы в 2008 г. **Материал и методы.** В исследование были включены 5038 больных АГ и/или ИБС в возрасте 55 лет и старше. Тревожные и депрессивные симптомы оценивались с использованием шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), валидизированной (верифицированной) в России. Изучались частота кардиоваскулярных факторов риска и их ассоциированность с тревожной/депрессивной симптоматикой в рамках многомерного регрессионного анализа. **Результаты.** Клинически значимая тревожная симптоматика ( $\geq 11$  баллов по HADS) имеет место у 33 и 38%, депрессивная симптоматика — у 30 и 38% больных АГ и ИБС соответственно. Установлена тесная связь тревожной и депрессивной симптоматики с целым рядом психосоциальных и биологических факторов риска ССЗ, в частности с низким уровнем образования, низким уровнем дохода, недостаточным уровнем физической активности, высоким уровнем хронического психоэмоционального стресса и пережитыми острыми стрессами большой мощности, недостатком социальной поддержки и социальной изоляцией, повышенным уровнем АД. Показано, что коморбидные ССЗ, тревожные и депрессивные состояния могут являться причиной избыточного использования больными ресурсов здравоохранения.

**Ключевые слова:** гипертония, ишемическая болезнь сердца, депрессия.

COORDINATA – first Russian multicenter prospective (3 year long) study having the aim to elucidate prevalence of symptoms of anxiety and depression among patients with arterial hypertension (AH) and ischemic heart disease (IHD) and their influence on cardiovascular (CV) prognosis. Results of baseline epidemiological part of the study are presented. Results of prospective phase will be published in 2008. **Material and methods.** Symptoms of depression and anxiety were assessed by validated in Russia Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in 5038 patients with AH and/or IHD aged 55 years and older. Prevalence of CV risk factors was also studied and their association with anxiety/depressive symptoms were evaluated in a framework of multivariate regression analysis. **Results.** Clinically significant symptoms of anxiety (HADS score  $\geq 11$ ) took place in 33 and 38%, symptoms of depression – in 30 and 38% of patients with AH and IHD, respectively. Relationship of symptoms of anxiety and depression was established with a number of psychosocial and biological risk factors of CV diseases (D) specifically low levels of education and income, insufficient level of physical activity, high level of chronic psychoemotional stress, exposition to acute stresses of great power, lack of social support, social isolation, elevated blood pressure level. It was shown that CVD comorbid anxiety and depressive states might cause excessive use of health care resources by patients.

**Key words:** hypertension; ischemic heart disease; anxiety; depression.

О взаимосвязи стресса, тревоги, депрессии с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) известно давно, однако только в последние десятилетия эта связь подтвердилась с позиций доказательной медицины. В ряде многолетних проспективных исследований было установлено, что у лиц с признаками депрессии в последующем чаще развивается ИБС, а также отмечаются инфаркт миокарда, мозговой инсульт и кардиоваскулярная смерть [1–5], причем предиктивной силой обладает не только клинически вы-

раженная «большая» депрессия, но и маловыраженная депрессивная симптоматика.

Эпидемиологические данные последних десятилетий свидетельствуют о высокой распространенности депрессивных, тревожных и других расстройств депрессивного спектра в общемедицинской и кардиологической практике, намного превышающей частоту этих расстройств в популяции [6–8]. Как ССЗ, так и психопатологические расстройства в значительной степени снижают работо-, трудоспособность больных, нарушают их адаптационные возможности, социальное функционирование и являются тяжелым бременем для общества. По данным аналитического прогноза ВОЗ, к 2020 г. ИБС и депрессия станут лидирующими (1-е и 2-е места соответственно) причинами сокра-

шения продолжительности полноценной жизни жителей планеты [9]. Установлено [10], что у больных с сочетанием ССЗ и депрессии показатели социального функционирования в 2 раза ниже, чем при наличии только одного из этих заболеваний.

Клинический опыт и ряд исследований показывают, что депрессивные и тревожно-депрессивные состояния утяжеляют течение ССЗ. Они являются одной из причин значительного ухудшения качества жизни больных, кроме того, снижают приверженность больных с ССЗ к лечению, выполнению немедикаментозных рекомендаций, участию в реабилитационных и профилактических мероприятиях [5–7]. В связи с изложенным выше представляется крайне актуальным изучение характера влияния расстройств депрессивного спектра на течение и прогноз ССЗ в рамках крупномасштабного исследования. Этой цели и посвящено исследование КООРДИНАТА — первое российское проспективное (3-летнее) крупномасштабное многоцентровое исследование по изучению влияния депрессивных и тревожных состояний на течение и прогноз ИБС и артериальной гипертензии (АГ). Национальные координаторы исследования — акад. РАМН Е.И. Чазов и Р.Г. Оганов. В настоящей публикации представлены исходные результаты эпидемиологической части, а также основные результаты терапевтической части исследования КООРДИНАТА.

### Материал и методы

Программа КООРДИНАТА состоит из эпидемиологической и терапевтической частей. Первый этап исследования проводился в период с октября 2004 г. по февраль 2005 г. в поликлиниках и диспансерах 34 регионов Российской Федерации. В программе участвовали 37 городов России: Архангельск, Барнаул, Брянск, Владивосток, Владимир, Волгоград, Вологда, Воронеж, Екатеринбург, Жуковский, Иваново, Казань, Кемерово, Краснодар, Красноярск, Курск, Липецк, Москва, Мурманск, Нижний Новгород, Новокузнецк, Новосибирск, Павлово-Посад, Подольск, Ростов-на-Дону, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Смоленск, Тверь, Тольятти, Томск, Тула, Тюмень, Уфа, Хабаровск. В реализации программы приняли участие 235 врачей (участковых терапевтов и кардиологов).

#### Дизайн программы

**Эпидемиологическая часть** исследования включает два этапа: *этап включения в исследование (первичного обследования)* и *этап проспективного наблюдения* (длительностью 3 года). Согласно протоколу, было запланировано включить в исследование более 5000 больных с верифицированной АГ и/или ИБС. АГ считалась верифицированной при уровне АД у пациента  $\geq 140/90$  мм рт.ст. и/или приеме антигипертензивной терапии. ИБС считалась верифицированной в двух случаях:

- 1) при перенесенном и документально подтвержденном инфаркте (инфарктах) миокарда;
- 2) при типичных приступах стенокардии в сочетании с положительными результатами неинвазивного обследования (пробы с физической нагрузкой, стресс-эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ) и/или инвазивного обследования (коронарной ангиографии).

Помимо приведенных выше, критериями включения в исследование также были: возраст 55 лет и старше, отсутствие алкогольной и наркотической зависимости, способность пациента самостоятельно заполнить опросный лист на русском языке.

В рамках первичного обследования врачу, включившему пациента в исследование, предлагалось указать в Карте врача заболевания (помимо АГ и/или ИБС), которыми страдает пациент, перенесенные хирургические вмешательства на коронарных артериях, рекомендованную по поводу АГ и/или ИБС медикаментозную терапию (по классам препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ, диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, миокардиальные цитопротекторы, аспирин, статины), прием психотропных препаратов (растительного происхождения, транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики), количество обращений пациента в медицинские учреждения за последний год. Врач вносил также в карту результаты 2-кратного измерения АД в положении пациента сидя после 3-минутного отдыха (в мм рт.ст.), ЧСС (в уд/мин), количество приступов стенокардии за неделю, наличие гиперхолестеринемии (общий холестерин более 5 ммоль/л).

Карта пациента заполнялась самим пациентом и содержала информацию о социально-демографических (пол, возраст, семейное положение, наличие детей, социально-трудовой статус, уровень дохода<sup>1</sup>) и физических (рост, масса тела) характеристиках. Фиксировалась также информация о кардиоваскулярных факторах риска (курение, употребление алкоголя, уровень физической активности<sup>2</sup>, пережитые в течение последнего года психотравмирующие события<sup>3</sup>, уровень хронического психоэмоционального стресса по 10-балльной шкале<sup>4</sup>); об имеющихся у пациента жалобах; регулярности приема рекомендованных по поводу АГ и/или ИБС медикаментозных препаратах, причинах нерегулярности их приема. Кроме того, пациент заполнял Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) [11], надежность, высокая чувствительность и специфичность русской версии которой были установлены ранее [12]. Шкала предназначена для выявления признаков депрессии и тревоги, состоит из двух подшкал: подшкалы А (Anxiety) — тревоги и подшкалы D

<sup>1</sup> Учитывая, что оценка уровня дохода по денежным категориям крайне субъективна и различается, в том числе в зависимости от региона проживания, пациенту предлагалось самостоятельно классифицировать свой семейный доход по следующим категориям: 1) очень низкий, 2) низкий, 3) средний, 4) высокий.

<sup>2</sup> Уровень физической активности определялся в минутах любой физической активности (включая ходьбу) в день. При длительности физической активности менее 30 мин в день уровень физической активности считался низким, 30–60 мин в день — средним, более 60 мин в день — высоким.

<sup>3</sup> Пациенту предлагалось отметить пережитые за год психотравмирующие ситуации: смерть ребенка, супруга(и), близких; тяжелые заболевания близких; природную или иную катастрофу; развод; тюремное заключение; проблемы на работе; потерю работы; выход на пенсию; конфликты в семье; серьезные финансовые проблемы.

<sup>4</sup> Шкала представляет собой линию с одиннадцатью обозначенными цифрами от 0 до 10. Пациенту предлагалось обвести кружком одну цифру, соответствующую уровню испытываемого им постоянного стресса. 0 соответствует минимальному, 10 — максимальному уровню стресса.

(Depression) — депрессии. В рамках настоящего исследования интерпретация результатов проводилась в соответствии с оригинальной версией HADS: суммарный показатель по каждой из подшкал в пределах 8—10 баллов указывает на субклиническую тревогу/депрессию, более 10 баллов — на клинически выраженную тревогу/депрессию.

**Этап проспективного (3-летнего) наблюдения** предусматривает два (1 раз в 1,5 года) телефонных интервью с пациентом, проводимых специалистом по разработанной Карте проспективного наблюдения. В эту карту вносятся информация: о динамике состояния здоровья пациента; приеме рекомендованной по поводу АГ и/или ИБС медикаментозных препаратов; перенесенных хирургических вмешательствах на коронарных артериях, инфарктах миокарда, мозговых инсультах, динамических нарушениях мозгового кровообращения, других тяжелых заболеваниях; посещениях медицинских учреждений и госпитализациях за период наблюдения.

#### Терапевтическая часть программы КООРДИНАТА

Из числа больных, включенных в исследование и прошедших первичное обследование, каждому врачу предлагалось включить в терапевтическую часть программы 2 пациентов с АГ и/или ИБС с коморбидной депрессивной симптоматикой. При этом первому пациенту в дополнение к терапии, рекомендованной по поводу ССЗ, назначался современный антидепрессант тианептин (коаксил, Сервье, Франция), второй пациент продолжал получать только соматотропную терапию. Критериями невключения в терапевтическую часть исследования были: проведение пациенту какой-либо терапии по поводу депрессивного состояния, рекомендованной ранее; прием ингибиторов МАО менее чем за 2 нед до начала проведения программы и необходимость в госпитализации в течение ближайших 2 мес. Тианептин назначали в дозе 37,5 мг/сут (1 таблетка 3 раза в сутки), больным старше 70 лет — 25 мг/сут (1 таблетка 2 раза в сутки). Необходимо отметить, что тианептин в рамках исследования КООРДИНАТА пациентам не выдавался, они приобретали препарат самостоятельно. Длительность лечебного периода составляла 6 нед, контроль осуществлялся каждые 10 дней. По окончании терапевтической части программы динамика состояния пациента оценивалась врачом (HADS, Шкала общего клинического впечатления, переносимость и побочные эффекты терапии, уровень АД, ЧСС, количество приступов стенокардии за неделю) и самим пациентом (жалобы, изменение самочувствия, уровень стресса по 10-балльной шкале, переносимость терапии). Переносимость терапии оценивалась как: «отличная» (отсутствие побочных эффектов в течение всего периода лечения); «хорошая» (слабовыраженные побочные эффекты); «удовлетворительная» (умеренно выраженные побочные эффекты, требующие корректировки дозы); «неудовлетворительная» (серьезные побочные явления, требующие отмены препарата).

В исследование были включены 376 больных АГ и/или ИБС, из них 189 (50,3%) больных составили основную группу (тианептин + соматотропная терапия), 187 (49,7%) — контрольную группу (сомато-

тропная терапия). В настоящей публикации приведены основные результаты терапевтической части исследования, более подробно они были представлены ранее [13].

Статистический анализ исследования проводился с использованием стандартных методов (метод  $\chi^2$  либо точный критерий Фишера). Для выявления факторов, ассоциированных с признаками тревоги и депрессии, проводился многомерный регрессионный анализ. Определялось отношение шансов (ОШ) у пациентов, имеющих тот или иной фактор (социальный, демографический, поведенческий, соматический и др.) по отношению к референсной группе. Проводилась корректировка по возрасту и полу, за исключением полоспецифичных моделей. Результаты представлены как ОШ с 95% доверительными интервалами (ДИ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

#### Эпидемиологическая часть исследования КООРДИНАТА

В исследование были включены 5038 больных (1767 больных АГ и 3271 больной ИБС). При этом практически 99% больных ИБС страдали АГ. Клинико-демографическая характеристика случайной выборки пациентов с АГ и ИБС представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, 37,2% больных ИБС перенесли в прошлом инфаркт миокарда, 1,8% — транслуминальную баллонную ангиопластику, 2,8% — операцию аортокоронарного шунтирования. Больные ИБС в 2 раза чаще страдали хронической сердечной недостаточностью, почти в 2 раза чаще — различными нарушениями ритма, у них чаще отмечался сахарный диабет 2-го типа.

#### Распространенность кардиоваскулярных факторов риска

Среди больных АГ было в 3 раза больше женщин, в то время как среди больных ИБС — более чем в 1,5 раза больше мужчин (41,7% против 25,5%). С учетом возрастного критерия включения в исследование (55 лет и старше) закономерно, что большинство пациентов были пенсионерами (62,9% больных АГ и 74,6% — ИБС), вместе с тем 35,5 и 24,1% больных АГ и ИБС соответственно работали. Больные ИБС в целом были старше, имели более низкий уровень образования (незаконченное среднее образование — 14,1% против 11,3% у больных АГ), среди них было меньше лиц, выполняющих руководящие обязанности, больше пенсионеров и инвалидов (в 2 раза больше инвалидов 1-й и 2-й группы), а также больше людей с очень низким и низким уровнем дохода. Уровень своего дохода считали низким почти половина больных АГ и более половины больных ИБС, средним — около 40% больных, высоким — лишь 0,5% пациентов. Более 60% всех больных состояли в браке, более 80% имели 1—2 детей, вместе с тем каждый третий пациент, включенный в исследование, был разведенным или вдовым.

Среди больных ИБС было меньше никогда не куривших людей, в 2 раза больше людей, куривших в прошлом и бросивших курить, а также больше курящих людей. Это различие отчасти обусловлено тем, что большинство курильщиков составляли мужчины, а мужчин среди больных ИБС было более чем в 1,5 раза

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика случайной выборки больных АГ и ИБС

Показатель	Больные АГ (n=1767)	Больные ИБС (n=3271)	p
Возраст, годы	63,0±0,2	65,9±0,1	<0,001
Мужчины/женщины	25,5/74,5	41,7/58,3	<0,001
Уровень образования:	11,3/51,0/37,7	14,1/49,8/36,1	0,02
незаконченное среднее			
среднее			
высшее			
Социальный статус:	6,0/29,0/0,8/0/62,9/0,8	7,4/16,1/0,6/0,6/74,6/0,8	<0,001
рабочий			
служащий			
безработный			
предприниматель			
пенсионер			
неизвестно			
Работают на момент исследования	35,4	24,1	<0,01
Выполняют руководящие обязанности	12,0	8,4	<0,001
Группа инвалидности по соматическому заболеванию	70,2/0,8/23,6/3,9	40,4/1,8/48,3/5,2	<0,001
Семейный статус:	4,7/61,7/8,2/24,4/0,9	4,6/63,1/7,4/24,6/0,4	нд
никогда не был женат (замужем)			
женат (замужем)			
разведен(а)			
вдовец (вдова)			
неизвестно			
Наличие детей:	9,3/85,1/5,7	10,0/82,9/7,1	0,09
нет			
1—2			
3 и более			
Курение:	77,8/11,3/5,6/2,7/1,1/1,5	65,5/21,2/7,3/3,5/0,9/1,6	<0,001
никогда не курил			
бросил курить			
курит в день:			
<10 сигарет			
10—19 сигарет			
>20 сигарет			
неизвестно			
Доход:	8,8/47,2/42,8/0,6/0,6	9,1/52,7/37,1/0,5/0,6	0,002
очень низкий			
низкий			
средний			
высокий			
Психотравмирующие ситуации:			
не было (1/ 2 /3 и более)	18,3/40,9/24,4/16,4	20,3/39,3/24,4/16,0	нд
Болезнь как психотравмирующая ситуация	43,6	51,6	<0,001
Уровень стресса, баллы	7,2±0,2	7,4±0,2	нд
HADS, суммарный балл:			
шкала тревоги	8,9±0,1	9,2±0,1	0,04
шкала депрессии	8,5±0,1	9,2±0,1	<0,001
Уровень физической активности, минуты физической активности в день:			
до 30 (30—60/более 60 ) неизвестно	16,1/30,5/52,4/1,0	16,0/32,6/50,6/1,0	нд

Продолжение таблицы см. на с. 32

Продолжение таблицы 1.

Показатель	Больные АГ (n=1767)	Больные ИБС (n=3271)	p
Алкоголь:	71,7/23,0/3,0/0,8/1,4	77,6/18,4/2,0/0,7/1,3	<0,001
не употребляют вообще			
<0,5 л крепкого напитка в неделю			
0,5—1 л крепкого напитка в неделю			
>1 л крепкого напитка в неделю			
неизвестно			
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,8±0,1	28,4±0,1	0,003
25+/30+	41,6/34,4	42,3/30,5	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,0	37,2	<0,001
Баллонная ангиопластика	0,0	1,8	<0,001
Операция аортокоронарного шунтирования	0,0	2,8	<0,001
Нарушения ритма сердца	25,6	46,2	<0,001
Сердечная недостаточность	30,0	69,6	<0,001
Энцефалопатия	63,9	66,9	0,03
Инсульт в анамнезе	7,6	9,1	нд
Сахарный диабет 1-го типа	0,6	0,9	нд
Сахарный диабет 2-го типа	12,5	15,8	0,002
Психические заболевания в анамнезе	0,2	0,2	нд
Рекомендованная терапия:			
ингибиторы АПФ	80,1	87,5	<0,001
диуретики	65,5	65,1	нд
β-адреноблокаторы	42,4	63,4	<0,001
антагонисты кальция	23,4	28,5	<0,001
нитраты	6,4	62,2	<0,001
миокардиальные цитопротекторы	12,2	32,0	<0,001
аспирин	36,5	75,2	<0,001
статины	7,9	28,2	<0,001
Прием лекарств по поводу АГ и ИБС:			
регулярный	56,7	69,8	<0,001
нерегулярный	43,3	30,2	<0,001
Причины нерегулярного приема препаратов:			
высокая стоимость лекарств	40,5	61,8	<0,001
наличие побочных явлений	15,1	19,3	0,02
неэффективность лекарств	7,0	7,7	нд
забывчивость при приеме	36,3	34,6	нд
постоянный прием лекарств вреден	25,5	17,8	<0,001
слишком много лекарств	14,2	26,3	<0,001
Психотропные препараты в течение 1 года до включения в исследование:	45,2	45,1	нд
растительного происхождения	44,9	43,9	нд
транквилизаторы	20,1	23,4	0,007
антидепрессанты	2,0	2,5	нд
нейролептики	0,4	0,8	нд
Систолическое АД, мм рт.ст.	152,6±0,4	150,8±0,4	0,002
Диастолическое АД, мм рт.ст.	90,8±0,2	88,8±0,2	<0,001
ЧСС, уд/мин	74,1±0,2	74,6±0,2	нд
Общий холестерин >5 ммоль/л	54,0	70,6	<0,001
Обращение в медицинские учреждения за 1 год на 100 больных:			
посещения поликлиник	351,8±7,5	391,8±7,4	<0,001
госпитализации	30,8±1,5	65,3±1,6	<0,001

больше. Всего на момент включения в исследование курили 9,4% больных АГ и 11,7% — ИБС.

Больные АГ чаще употребляли алкоголь (26,8% против 21,1%), в основном в небольшом количестве — менее 0,5 л крепкого алкоголя в неделю. По признанию пациентов, более 1 л крепкого алкоголя в неделю употребляли менее 1% включенных в исследование.

У большинства пациентов масса тела не соответствовала надлежащей (у 76% больных АГ и 72,8% — ИБС). При этом более 40% пациентов имели избыточную массу тела (индекс массы тела — ИМТ — 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>), более 1/3 страдали ожирением (ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>).

Больные АГ и ИБС почти не различались по своей физической активности. При этом низкий уровень физической активности (менее 30 мин любой физической активности в течение дня) имели 16% больных, средний уровень (30–60 мин в день) — несколько более 1/3 больных, высокий уровень (более 60 мин в день) — около половины пациентов.

Уровень психоэмоционального стресса у больных АГ и ИБС был выше среднего (более 5 баллов по 10-балльной шкале), не различался между группами и составил 7,2±0,2 и 7,4±0,2 балла соответственно. В отношении психотравмирующих ситуаций больные АГ и ИБС практически не различались. На пережитые в течение 1 года до включения в исследование психотравмирующие ситуации указали 3/4 больных, из них 40% пережили одну, 24% — две и 16% — три психотравмирующие ситуации. Среди наиболее часто отмечаемых психотравмирующих ситуаций были серьезные материальные проблемы, конфликты в семье, тяжелые заболевания близких, смерть родных. Кроме того, значительная часть больных расценивали свое основное заболевание как психотравмирующую ситуацию, причем таковых было больше среди больных ИБС (51,6% против 43,6%).

Гиперхолестеринемия (общий холестерин более 5 ммоль/л) выявлялась у большинства пациентов с АГ и ИБС, но чаще у больных ИБС (70,6% против 54%).

Анализируя представленные данные, можно заключить, что у больных АГ и ИБС отмечалась в целом высокая распространенность как биологических, так и психосоциальных факторов риска ССЗ, что согласуется с ранее полученными данными [14] и указывает на недостаточность проведения вторичной профилактики у пациентов с высоким риском возникновения кардиоваскулярных осложнений и смерти.

#### Характер рекомендованной терапии

Исходя из сведений, внесенных врачами в Карту пациента, 80,1% больных АГ получали ингибиторы АПФ, 65,5% — диуретики, 42,4% — β-адреноблокаторы, 36,5% — аспирин, 23,4% — антагонисты кальция. Характер терапии больных ИБС был несколько иным: ингибиторы АПФ были рекомендованы большему числу больных (87,5%), аспирин — 75,2%, β-адреноблокаторы — 65,1%, миокардиальные цитопротекторы — 32%, антагонисты кальция — 28,5%, статины — 28,2%. Наконец, более 60% больных ИБС получали нитраты. Такие пациенты оказались и среди больных АГ.

Со слов пациентов, больные ИБС лечились по поводу своего заболевания более регулярно, чем больные АГ (69,8% против 56,7%). При этом основными

причинами нерегулярного приема рекомендованных врачом препаратов были высокая их стоимость, забывчивость при приеме препаратов, убеждение пациентов в том, что постоянный прием лекарств вреден, а также большое число рекомендованных лекарств.

#### Распространенность тревожной и депрессивной симптоматики

Усредненный балл по шкале тревоги у больных АГ составил 8,9±0,1, по шкале депрессии — 8,5±0,1, у больных ИБС — 9,2±0,1 по обоим шкалам. Выраженность как тревожной, так и депрессивной симптоматики у больных ИБС была более акцентированной (см. табл. 1). При оценке индивидуальной выраженности тревожной и депрессивной симптоматики было установлено, что симптомы тревоги разной степени выраженности отмечались у 63,0% больных АГ, при этом у 29,9% они носили субклинический характер, у 33,1% — клинически значимый. Среди больных ИБС более или менее выраженные симптомы тревоги имелись у 64,8% пациентов, из них у 28% — субклинического характера, у 36,8% — клинического. Симптомы депрессии были выявлены у 59,1% больных АГ (в том числе у 29,1% — субклинические, у 29,9% — клинические) и 63,7% больных ИБС (у 25,6% — субклинические, у 38,2% — клинические). Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности тревожной и депрессивной симптоматики среди больных АГ и ИБС и согласуются с результатами ранее проведенных, небольших по объему отечественных исследований, а также исследования КОМПАС [6–8].

В ходе многомерного регрессионного анализа были выявлены факторы, тесно ассоциированные с клинически значимой (по данным шкалы HADS) тревожной и депрессивной симптоматикой (табл. 2).

Анализ показал, что вероятность наличия у пациентов депрессивной симптоматики отчетливо увеличивается с возрастом — на 4% в год. Женщины подвержены депрессии в 3 раза чаще, тревоге — в 3,7 раза чаще, чем мужчины. Эта закономерность отмечается в большинстве отечественных и зарубежных исследований [6, 15, 16].

Любое серьезное соматическое заболевание увеличивает вероятность наличия у пациента тревоги в 2 раза, депрессии в 3,9 раза.

Признаки депрессии и тревоги ассоциированы с целым рядом психосоциальных и биологических факторов риска ССЗ. Среди них:

1) низкий уровень образования: у больных с незавершенным средним образованием тревога встречается на 22 и 31%, депрессия — на 22 и 51% чаще, чем у больных со средним и высшим образованием соответственно;

2) низкий уровень дохода: у больных с очень низким уровнем дохода тревога отмечается на 35 и 41%, депрессия — на 38 и 52% чаще, чем у лиц, имеющих низкий и средний доход соответственно;

3) низкий уровень физической активности: у пациентов с низкой физической активностью тревога наблюдается на 23 и 36%, депрессия — на 25 и 55% чаще, чем у больных, имеющих средний и высокий уровни физической активности соответственно;

4) повышенный уровень психоэмоционального стресса: у пациентов с уровнем психоэмоционального

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с тревожной и депрессивной симптоматикой (по результатам многомерного регрессионного анализа с коррекцией по возрасту, полу, основному заболеванию)

Фактор	Факторы, ассоциированные с клинически значимой					
	тревожной			депрессией		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Женский пол	3,67	1,28—10,54	0,0016	2,77	0,95—8,03	0,06
Возраст, годы	1,01	0,99—1,02	0,34	1,04	1,03—1,06	0,0001
Уровень образования (РГ — незаконченное среднее):						
среднее	0,78	0,65—0,94	0,009	0,78	0,65—0,93	0,006
высшее	0,69	0,58—0,85	0,0002	0,49	0,41—0,59	0,0001
Семейный статус (РГ — никогда не состоявшие в браке):						
женатые	0,74	0,56—0,98	0,03	0,90	0,68—1,19	0,46
вдовы	0,71	0,53—0,95	0,01	0,98	0,73—1,31	0,86
Наличие 3 и более детей (РГ — отсутствие детей)	1,33	1,00—1,78	0,05	0,66	0,49—0,89	0,006
Уровень дохода (РГ — очень низкий доход):						
низкий	0,65	0,53—0,80	0,0001	0,62	0,50—0,76	0,0001
средний	0,59	0,47—0,73	0,0001	0,48	0,39—0,59	0,0001
Физическая активность (РГ — низкая активность):						
средняя	0,77	0,64—0,91	0,003	0,75	0,63—0,89	0,002
высокая	0,64	0,54—0,76	0,0001	0,45	0,38—0,53	0,0001
Неупотребление алкоголя в связи с болезнью	1,22	1,03—1,45	0,02	1,34	1,13—1,59	0,0008
Стрессовые ситуации в течение 1 года до включения в исследование:						
одна	2,36	1,94—2,88	0,0001	2,03	1,69—2,45	0,0001
две	3,88	3,15—4,78	0,0001	3,14	2,57—3,83	0,0001
три и более	6,65	5,30—8,34	0,0001	4,31	3,47—5,36	0,0001
Уровень стресса более 5 баллов по 10-балльной шкале	2,54	2,21—2,92	0,0001	2,04	1,78—2,34	0,0001
Неработающие:						
безработные	2,08	0,98—4,39	0,05	0,85	0,35—2,09	0,85
пенсионеры	1,31	1,00—1,71	0,05	1,46	1,25—1,69	0,0001
Обязанности руководителя	0,69	0,56—0,87	0,002	0,48	0,37—0,62	0,0001
Инвалидность по соматическому заболеванию:						
1-я группа	2,32	1,42—3,79	0,0008	3,74	2,24—6,22	0,0001
2-я группа	1,18	1,03—1,35	0,01	1,50	1,32—1,72	0,0001
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.	1,41	1,22—1,63	0,0001	1,66	1,43—1,93	0,0001
Любое серьезное соматическое заболевание	2,14	1,27—3,59	0,004	3,86	1,99—7,49	0,0001
Жалобы:						
боли в области сердца	2,05	1,76—2,38	0,0001	1,83	1,58—2,12	0,0001
сердцебиения	1,95	1,72—2,22	0,0001	1,63	1,44—1,85	0,0001
одышка	1,50	1,32—1,71	0,0001	1,90	1,67—2,18	0,0001
аритмия	1,39	1,22—1,56	0,0001	1,19	1,05—1,34	0,006
отеки	1,36	1,19—1,54	0,0001	1,80	1,59—2,04	0,0001
боли в спине	1,77	1,56—2,00	0,0001	1,49	1,31—1,69	0,0001
нарушения сна	2,64	2,29—3,04	0,0001	1,99	1,74—2,28	0,0001
головные боли	1,98	1,73—2,28	0,0001	1,93	1,68—2,22	0,0001
головокружение	2,14	1,88—2,44	0,0001	1,91	1,68—2,18	0,0001
снижение концентрации внимания	2,99	2,64—3,38	0,0001	2,48	2,19—2,80	0,0001
нарушение аппетита	2,05	1,76—2,38	0,0001	1,83	1,58—2,12	0,0001
сексуальные проблемы	2,12	1,76—2,56	0,0001	2,01	1,67—2,42	0,0001

Продолжение таблицы см. на с. 35

Продолжение таблицы 2.

Фактор	Факторы, ассоциированные с клинически значимой					
	тревогой			депрессией		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Прием антигипертензивной терапии:	1,59	0,97—2,61	0,06	1,86	1,11—3,14	0,019
диуретики	1,24	1,09—1,41	0,0009	1,54	1,35—1,75	0,0001
β-адреноблокаторы	0,97	0,86—1,09	0,655	0,91	0,80—1,03	0,12
антагонисты кальция	1,24	1,08—1,42	0,0017	1,31	1,15—1,49	0,0001
нитраты	1,35	1,17—1,56	0,0001	1,63	1,41—1,88	0,0001
аспирин	1,02	0,89—1,16	0,77	1,00	0,88—1,14	0,99
статины	1,06	0,91—1,23	0,45	0,92	0,79—1,07	0,28
Нерегулярный прием антигипертензивных и антиангинальных препаратов:	0,78	0,69—0,88	0,0001	1,03	0,90—1,17	0,68
Любая причина нерегулярного приема антигипертензивных и антиангинальных препаратов:	1,32	1,16—1,49	0,0001	1,01	0,89—1,15	0,87
побочные эффекты терапии	1,73	1,36—2,19	0,0001	1,27	0,99—1,62	0,05
неэффективность терапии	1,97	1,38—2,82	0,0002	1,19	0,82—1,71	0,36
забывчивость	1,46	1,23—1,75	0,0001	1,19	0,99—1,43	0,05
большое число таблеток	1,49	1,20—1,87	0,0003	1,15	0,92—1,44	0,21
высокая цена лекарств	1,64	1,41—1,90	0,0001	1,29	1,11—1,49	0,001
другие причины	0,89	0,60—1,32	0,56	0,45	0,28—0,72	0,0009
Прием психотропных средств:						
любые	1,61	1,43—1,83	0,0001	1,44	1,27—1,63	0,0001
растительные	1,29	1,14—1,45	0,0001	1,16	1,03—1,31	0,0018
транквилизаторы	1,87	1,63—2,15	0,0001	1,65	1,43—1,89	0,0001
антидепрессанты	2,68	1,82—3,93	0,0001	1,58	1,09—2,31	0,016
нейролептики	2,74	1,34—5,61	0,0001	1,61	0,80—3,25	0,18
Частые визиты в поликлинику:						
5 раз в год и более	1,04	0,91—1,19	0,0001	1,27	1,11—1,44	0,0005
Частые госпитализации:						
2 раза в год и более	1,50	1,24—1,81	0,0001	1,78	1,48—2,15	0,0001

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, РГ — референсная группа.

стресса более 5 баллов по 10-балльной шкале тревога имеет место в 2,5 раза, депрессия — в 2 раза чаще, чем у больных с более низким уровнем стресса. Кроме того, у пациентов, переживших в течение 1 года до включения в исследование один стресс большой мощности, тревога и депрессия отмечаются более чем в 2 раза, два стресса — в 3,9 и 3 раза, три стресса и более — в 6,7 и 4 раза чаще соответственно;

5) недостаток социальной поддержки и социальная изоляция, имеющие место, как правило, у неработающих лиц: тревога наблюдается в 2 раза чаще у безработных и инвалидов 1-й группы, в 1,3 раза чаще у инвалидов 2-й группы и пенсионеров, депрессия — в 1,5 раза чаще у пенсионеров и инвалидов 2-й группы и в 3,7 раза чаще у инвалидов 1-й группы в сравнении с работающими, а также не имеющими группы инвалидности пациентами. Кроме того, у пациентов, никогда не состоявших в браке, частота тревожных состояний на 26% выше, чем у женатых, и на 29% выше у вдовух;

6) повышенный уровень АД: при АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. тревога имеет место в 1,4 раза, депрессия — в 1,7 раза чаще;

7) полный отказ от употребления алкоголя: у больных, вообще не употребляющих алкоголь в связи с болезнью, тревога и депрессия отмечаются в 1,2 и 1,3 раза чаще, чем у пациентов, употребляющих малые дозы алкоголя (до 0,5 л крепкого напитка в неделю).

В настоящем исследовании не обнаружено взаимосвязи между тревожной/депрессивной симптоматикой и курением, а также ИМТ пациентов, установленной в ряде работ, в частности в исследовании КОМПАС [8, 17, 18]. Возможно, это связано с возрастными и клиническими различиями между включенными в исследования выборками.

Из большого числа соматических жалоб наиболее тесно (ОШ  $> 1,99$ ) ассоциированы:

— с тревогой — снижение концентрации внимания, нарушения сна, головокружения, сексуальные проблемы, боли в области сердца;

— с депрессией — снижение концентрации внимания, сексуальные проблемы и нарушения сна.

Полученные данные еще раз свидетельствуют о том, что многие симптомы и признаки тревожных и депрессивных состояний являются сходными, вместе с тем в общемедицинской практике они редко трактуются врачами как проявления психопатологических состояний и чаще всего расцениваются как типично соматические жалобы.

Оказалось, что тревожная и депрессивная симптоматика ассоциирована с приемом и характером терапии, рекомендуемой при АГ и ИБС. Так, тревога и депрессия отмечаются более чем в 1,5 раза чаще при приеме любых антигипертензивных препаратов, диуретиков, нитратов, при неэффективности терапии, наличии побочных эф-



фектов лечения. Тревожные и депрессивные состояния также более типичны для пациентов, указавших в качестве причин нерегулярного приема рекомендованных препаратов большое число лекарств, забывчивость при их приеме и высокие цены на лекарства.

В настоящем исследовании подтвердилась закономерность, согласно которой больные с психопатологическими состояниями чаще используют ресурсы здравоохранения. Так, тревожные и депрессивные состояния более характерны для пациентов, которые посещают поликлиники 5 раз в год и более. Кроме того, среди пациентов, которые 2 раза и более в год лечатся в стационаре, частота тревожных состояний выше в 1,5 раза, депрессивных — в 1,8 раза.

Хотя психические заболевания были отмечены в анамнезе лишь у 0,2% больных АГ и ИБС, психотропную терапию в течение 1 года до включения в исследование получали 45% пациентов. Более чем в 40% случаев это были успокаивающие препараты растительного происхождения, каждый пятый пациент получал транквилизаторы, около 2% больных — антидепрессанты и менее 1% — нейролептики. Закономерно, что среди больных, принимавших психотропные препараты, частота тревожных состояний была выше в 1,6 раза (при приеме растительных препаратов — в 1,3 раза, транквилизаторов — в 2 раза, антидепрессантов и нейролептиков — в 2,7 раза); частота депрессивных состояний была выше в 1,4 раза (при приеме растительных препаратов — в 1,2 раза, транквилизаторов — в 1,7 раза, антидепрессантов — в 1,6 раза).

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают результаты целого ряда исследований, свидетельствующие о крайне низком уровне диагностики психопатологических состояний у больных с ССЗ в первичном звене здравоохранения, а также о неадекватности терапевтической тактики в отношении этих нарушений [6, 7, 15].

### Результаты терапевтической части программы

Все больные АГ и/или ИБС, включенные в терапевтическую часть исследования, имели признаки коморбидного депрессивного состояния (>10 баллов по шкале депрессии HADS), которое у 73% (274) больных сочеталось с клинически выраженной тревогой (>10 баллов по шкале тревоги HADS). Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам [13].

6-недельная терапия тианептином сопровождалась:

1) выраженным антидепрессивным эффектом: снижением суммарного балла по шкале депрессии HADS на 36% (с  $13,1 \pm 2,75$  до  $8,43 \pm 3,64$ ;  $-4,76$ ;  $p < 0,0001$ );

2) выраженным анксиолитическим (противотревожным) эффектом: суммарный балл по шкале тревоги HADS снизился на 35,6% (с  $12,08 \pm 3,90$  до  $7,78 \pm 3,63$ ;  $-4,31$ ;  $p < 0,0001$ );

3) значимым (на 28%) снижением степени переживаемого пациентами психоэмоционального стресса ( $6,65 \pm 1,94$  и  $4,77 \pm 1,85$  баллов;  $-1,88$ ;  $p < 0,05$ ).

При этом число пациентов, отмечавших хронический стресс выше среднего уровня (более 5 баллов по 10-балльной шкале), уменьшилось с 70 до 30% (132 против 56;  $p < 0,001$ ).

В контрольной группе по всем перечисленным выше показателям имела место некоторая положительная динамика (HADS: шкала депрессии —  $13,15 \pm 2,65$  и  $11,79 \pm 3,31$  балла; шкала тревоги —  $11,50 \pm 3,66$  и  $10,12 \pm 3,95$  балла; уровень стресса —  $6,63 \pm 1,99$  и  $6,03 \pm 2,07$  балла;  $p < 0,05$ ), однако она была достоверно менее выраженной, чем в группе пациентов, принимавших тианептин ( $p < 0,001$ ).

Присоединение тианептина к соматотропной терапии сопровождалось существенным улучшением клинического состояния больных. Если исходно основная и контрольная группы не различались по характеру и количеству предъявляемых жалоб, то к концу лечебного периода достоверно меньшее число пациентов основной группы жаловались на повышенную утомляемость, снижение концентрации внимания, нарушенный сон, изменение аппетита.

Назначение тианептина обеспечило достоверно лучший контроль систолического АД в основной группе. Так, к концу лечебного периода уровень систолического АД в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $140,6 \pm 15,3$  мм рт.ст. против  $146,0 \pm 16,7$  мм рт.ст.;  $p < 0,01$ ). В отношении диастолического АД также отмечалась тенденция к более эффективному контролю в основной группе, близкая к статистически значимой ( $84,9 \pm 8,1$  мм рт.ст. против  $86,5 \pm 7,6$  мм рт.ст.;  $p = 0,053$ ). Кроме того, в основной группе к концу лечебного периода достоверно большее число больных достигли целевого уровня АД ниже 140/90 мм рт.ст. (43,9% против 29,9%;  $p < 0,005$ ).

По данным Шкалы общего клинического впечатления, «выраженное» или «существенное» улучшение состояния отметили 57% больных основной и 31% — контрольной группы ( $p < 0,01$ ). Кроме того, в контрольной группе оказалось в 4 раза больше пациентов (11% против 47%;  $p < 0,0001$ ), не отметивших изменений в своем состоянии («состояние без перемен»).

Врачи также оценивали состояние пациентов по Шкале общего клинического впечатления, по их мнению, назначение тианептина дало очень значимый положительный эффект. Улучшение клинического состояния они выявили у 91% больных основной и только у 44% больных контрольной группы ( $p < 0,0001$ ), «состояние без перемен» — у 8,5 и 48,3% больных соответственно ( $p < 0,0001$ ). Если в контрольной группе «ухудшение состояния» отмечалось в 7,7% случаев, то в основной — только в 0,5%.

Переносимость терапии оценили как «отличную» и «хорошую» 71,4% больных основной и только 45,6% больных контрольной группы ( $p < 0,001$ ), как «удовлетворительную» — 27 и 49,7% ( $p < 0,001$ ) и как «неудовлетворительную» — 1,6 и 4,7% ( $p = 0,12$ ) соответственно. Лишь в 2 случаях потребовалась отмена тианептина, в 6 — корректировка его дозы. Для сравнения: в контрольной группе соматическая терапия отменялась значительно чаще (у 10 больных), корректировка дозы проведена у 4 больных.

Результаты терапевтической части исследования КООРДИНАТА согласуются с данными большого числа исследований, в которых были установлены высокая клиническая эффективность и благоприятный кардиальный профиль тианептина у больных с ССЗ с ко-

морбидной тревожной и депрессивной симптоматикой [6, 8, 19–22].

### Заключение

При оценке психологического статуса более чем у 5000 больных АГ и/или ИБС установлено, что клинически значимая тревожная симптоматика имела место у 33 и 38% больных, клинически значимая депрессивная симптоматика — у 30 и 38% больных АГ и ИБС соответственно. У большинства пациентов тревожные и депрессивные состояния не были диагностированы в первичном звене здравоохранения, при этом почти половина больных в течение 1 года до включения в исследование получали те или иные психотропные препараты, чаще всего препараты растительного происхождения и транквилизаторы. Обращает на себя внимание как высокий уровень хронического психоэмоционального стресса, выявленный у больных, так и большая частота пережитых ими острых стрессов, указывающая на психогенную природу тревожной и депрессивной симптоматики у значительной части пациентов.

У обследованных больных АГ и ИБС выявлена высокая распространенность биологических и психосоциальных факторов риска ССЗ, указывающая на недостаточный уровень профилактических мероприятий. Важным результатом настоящего исследования является установление тесной связи тревожной и де-

прессивной симптоматики с целым рядом психосоциальных и биологических факторов риска ССЗ: с низким уровнем образования, низким уровнем дохода, недостаточным уровнем физической активности, высоким уровнем хронического психоэмоционального стресса и пережитыми острыми стрессами большой мощности, недостатком социальной поддержки и социальной изоляцией, повышенным уровнем АД. Показано, что коморбидные ССЗ, тревожные и депрессивные состояния могут являться причиной избыточного использования больными ресурсов здравоохранения.

Результаты терапевтической части исследования КООРДИНАТА свидетельствуют о высокой курабельности тревожных и депрессивных состояний у больных АГ и ИБС в общей медицинской практике при применении современного антидепрессанта тianeptina (коаксила). Добавление этого препарата к терапии, рекомендуемой для лечения АГ и ИБС, помимо коррекции психологического статуса больных, обеспечивает улучшение общего клинического состояния пациентов, переносимости терапии, а также улучшение контроля систолического АД. Результаты продолжающегося в настоящее время проспективного этапа исследования КООРДИНАТА позволят получить ответ на актуальный вопрос о характере влияния тревожных и депрессивных состояний на течение и прогноз АГ и ИБС.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Anda R., Williamson D., Jones D. et al.* Depressed affect, hopelessness, and risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology* 1993;4:285–294.
2. *Ariyo A.A., Haan M., Tangen C.M. et al.* Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. *Circulation* 2000;102:1773.
3. *Pratt L.A., Ford D.E., Crum R.M. et al.* Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction: prospective data from Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996;94:3123–3129.
4. *Barefoot J.C., Scholl M.* Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996;93:1976–1980.
5. *Погосова Г.В.* Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. *Кардиология* 2002;4:86–91.
6. *Смулевич А.Б.* Депрессии в общей медицинской практике. М 2000.
7. *Краснов В.М.* Психиатрические расстройства в общей медицинской практике. *РМЖ* 2002;25:144:1187–1191.
8. *Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др.* Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология* 2004;1:48–54.
9. *Brundtland G.H.* Mental health in the 21<sup>st</sup> century. *Bulletin of the World Health Organization* 2000;78:411.
10. *Judd L.L., Schettler P.J., Akiskal H.S.* The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions. *Psychiat Clin North Am* 2002;25:685–686.
11. *Zigmond A.S., Snaith R.P.* Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiat Scand* 1983;67:361–370.
12. *Андрюшенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В.* Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общей медицинской практике. *Журн неврол и психиат* 2003;5:11–17.
13. *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;11:4–11.
14. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* Профилактика сердечно-сосудистых и неинфекционных заболеваний — основа улучшения демографической ситуации в России. *Кардиоваск тер и проф* 2005;3:4–9.
15. *Ustun T.B., Sartorius N.* Mental Illness in General Health Care: An International Study. NY: Willey 1995.
16. *Katon W., Schulberg H.* Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiat* 1992;14:237–247.
17. *Moscato B.S., Russell M., Zielezny M. et al.* Gender differences in the relation between depressive symptoms and alcohol problems: a longitudinal perspective. *Am J Epidemiol* 1997;146:966–967.
18. *Kane G.P.* Psychological factors and nicotine dependence. In: *Cocores JA, ed.* The Clinical Management of Nicotine Dependence. NY: Springer-Verlag 1991;28–35.
19. *Ромасенко Л.В., Маколкин В.И.* Психосоматические расстройства в клинике внутренних болезней. М 2003.
20. *Дробижев М.Ю., Лебедева О.И., Добровольский А.В.* Опыт применения тianeptina при лечении тревожных депрессий у больных ишемической болезнью сердца. *Тревога и обсессии*. М 1998;269–278.
21. *Погосова Г.В., Жидко Н.И., Красницкий В.Б. и др.* Клиническая эффективность тianeptina у больных ишемической болезнью сердца с коморбидной депрессией. *Кардиология* 2004;3:20–24.
22. *Delbende C., Tranchand B.D., Tarozzo G. et al.* Effect of chronic treatment with the antidepressant tianeptine on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Eur J Pharmacol* 1994;251:245–251.

Поступила 01.12.06