# Возможности адаптола в лечении больных стенокардией I—III функционального класса

Л.З. КОЖОКОВА, В.Р. МКРТЧЯН

Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

## The opportunities of adaptol in treatment of patients with angina I-III functional classes

L.Z. KOZHOKOVA, V.R. MKRTCHYAN

Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

*Ключевые слова: адаптол, стенокардия, лечение.*

*Key words: adaptol, angina, treatment.*

Дневной анксиолитик адаптол (tetramethyltetraazabicyclooctandione) в связи с отсутствием у него снотворного, миорелаксирующего, нарушающего координацию движений действия и взаимодействий с другими лекарственными средствами может широко применяться в клинической практике не только при психических заболеваниях, но и при часто сопровождающих соматическую патологию тревоге и страхе [1—6]. В то же время в литературе [7] существуют данные о возможном наличии у адаптола антиангинального эффекта, не обусловленного его транквилизирующим действием.

Так, по данным ранее проведенных экспериментальных исследований, в отличие от бензодиазепинов, адаптол усиливает сократительную функцию миокарда, повышает систолический и сердечный выброс, ускоряет кровоток в аорте. Кардиостимулирующий эффект препарата проявляется также на изолированном сердце и в условиях блокады β-адренорецепторов миокарда. Адаптол увеличивает объемную скорость коронарного кровотока. Одновременно увеличивается поглощение сердцем кислорода, но в значительно меньшей степени, поэтому содержание оксигемоглобина в венозной крови увеличивается. Опыты на различных моделях острой коронарной недостаточности (перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии, дозированное сужение коронарной артерии с одновременным вызыванием высокого ритма сокращений сердца) показали положительное действие адаптола на ишемизированный миокард: уменьшался подъем сегмента ST на электрокардиограмме, нормализовалось соотношение лактат/пируват в крови, оттекающей от зоны ишемии [6].

По данным клинических исследований, хороший и удовлетворительный антиангинальный эффект отмечался примерно у 70% больных. У них улучшалось настроение, в 2—4 раза уменьшалось количество ангинозных приступов и суточное потребление нитроглицерина. Толерантность больных стенокардией II функционального класса (ФК) к дозированной физической нагрузке повышалась. Авторы [6] считают, что при стенокардии I и II ФК адаптол можно рассматривать как самостоятельное антиангинальное средство, а при более тяжелой стенокардии его рекомендуют применять в комбинации с нитратами и β-адреноблокаторами.

Применение адаптола в период реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), способствовало улучшению коронарного кровотока, расширению диапазона физических нагрузок, уменьшению страха перед ними [5, 8].

У больных с постинфарктным кардиосклерозом и психосоматической патологией (высокий уровень личностной тревоги, тревожно-астеническое, тревожно-фобическое состояние), кроме стандартной терапии нитратами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β-адреноблокаторами, антагонистами альдостерона, дезагрегантами, статинами, триметазидином, в 1-й группе назначали анксиолитик адаптол по 500 мг 2 раза в сутки, во 2-й группе — плацебо адаптола. Длительность наблюдения составила 1 мес. Оценка качества жизни показала, что включение адаптола в схему лечения способствовало повышению психической устойчивости к стрессовым ситуациям и улучшению психологической адаптации больных, перенесших ИМ. Показатели социального функционирования практически не изменялись в обеих группах. Положительный антиангинальный эффект адаптола выражался в уменьшении частоты приступов стенокардии, возникавших после психоэмоциональ-

© Л.З. Кожокова, В.Р. Мкртчян, 2014

e-mail: vrm1958@gmail.com

ных нагрузок, при стенокардии физического напряжения, различий между группами не было. В обеих группах проведен анализ качества жизни лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I—IIA стадии. У больных, принимавших адаптол, улучшение качества жизни происходило в значительно большем проценте случаев за счет физической и эмоциональной сферы, у лиц, получавших только стандартную терапию, — в основном за счет улучшения физических показателей.

Цель исследования — уточнение наличия антиангинального эффекта адаптола при стенокардии I—III ФК в зависимости от наличия или отсутствия у больных тревожных расстройств.

## Материал и методы

В исследование были включены 104 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией напряжения I—III ФК в возрасте от 34 лет до 71 года, которые были разделены на три группы. В 1-ю группу включили 42 больных ИБС, стенокардией напряжения I—III ФК с тревожными расстройствами, в ряде случаев в сочетании с депрессией, которым проводилось лечение адаптолом по 500 мг 2 раза в день (суточная доза 1 г) в течение 2 мес. Во 2-ю группу были включены 43 пациента с ИБС, стенокардией напряжения I—III ФК без тревожных расстройств, которым также проводилась терапия адаптолом по 500 мг 2 раза в день (суточная доза 1 г) в течение 2 мес. Контрольную (3-ю) группу составили 19 больных ИБС, стенокардией напряжения I—III ФК без тревожных расстройств, которым лечение адаптолом не проводилось.

Условием исследования было постоянство проводимой терапии на момент включения в исследование в течение всего периода наблюдения. В исследование включали больных, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в терапевтическом отделении МСЧ №60 СЗАО Москвы.

При включении больных в исследование диагноз устанавливали на основании клинической картины заболевания (частота приступов стенокардии, наличие и характер нарушений ритма сердца). В исследование не включали больных с ХСН 2—3-й стадии, сахарным диабетом, перенесших нарушение мозгового кровообращения, с нарушениями функций щитовидной железы и с другой патологией, требующей активной медикаментозной терапии, а также больных с другими заболеваниями, при которых требуется применение противосудорожных средств, нейролептиков, транквилизаторов и антидепрессантов.

При включении в исследование больным помимо оценки клинического состояния проводили контроль электрофизиологических показателей: ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, велоэргометрия (ВЭМ); определение лабораторных показателей: липидного состава крови, билирубина, трансаминаз крови, креатинфосфокиназы, фибриногена, K, Na, Cl. Для оценки психического статуса пациентов, выявления тревоги и депрессии использовали следующие опросники: HADS, Ces-D, Бека. Контроль перечисленных функциональных и лабораторных показателей и психического статуса больных проводили до исследования, через 1, 2 и 3 мес после его начала.

Для ХМ ЭКГ использовали отечественную систему ИКАР. ВЭМ проводили в положении сидя на велоэргометре CORIVAL голландской фирмы «Lode BV». Применялась методика непрерывно ступенчато возрастающей физической нагрузки. Первоначальная нагрузка составляла 25 Вт. Каждые 3 мин мощность нагрузки увеличивалась на 25 Вт. Пробу прекращали по общепринятым критериям.

Анализ результатов проводили с использованием современных методов вариационной статистики (критерий Стьюдента *t*, критерий $\chi^2$). Все расчеты проводили по алгоритмам, предложенным С. Гланцем (1999).

## Результаты исследования

Из 42 больных в возрасте от 39 лет до 71 года (средний возраст 52 года), включенных в 1-ю группу, было 9 (21,43%) женщин и 33 (78,57%) мужчины. При этом I ФК отмечен у 20 больных, которые не пользовались нитроглицерином и нитратами пролонгированного действия. У 19 больных диагностирован II ФК стенокардии, 17 из них однократно в сутки получали нитраты пролонгированного действия, 13 из которых постоянно принимали кардиоселективные β-адреноблокаторы и 9 — ингибиторы АПФ, 2 больных стенокардией II ФК не получали нитраты, однако им проводилась постоянная терапия β-адреноблокаторами в сочетании с ингибиторами АПФ. Больные с данным классом стенокардии пользовались нитроглицерином не более 1 раза в неделю. Лишь у 3 больных имелась стенокардия III ФК и им проводилась постоянная терапия β-адреноблокаторами, нитратами пролонгированного действия, ингибиторами АПФ. Данные больные также редко пользовались нитроглицерином.

Следует подчеркнуть, что практически все больные в исследовании получали аспиринкардио или тромбо-АСС в дозе 100 мг/сут.

Из 43 больных 2-й группы в возрасте от 45 до 69 лет (средний возраст 53,4 года) было 11 (25,58%) женщин и 32 (74,42%) мужчины. Стенокардия напряжения I ФК отмечена у 22 больных, II ФК — у 17, III ФК — у 4. Среди больных этой группы с I ФК стенокардии приступы отмечались лишь при большой физической нагрузке, потребности в приеме нитроглицерина и нитратов пролонгированного действия не было. Что касается 17 больных со стабильной стенокардией II ФК в данной группе, то все они получали однократно в утренние часы нитраты пролонгированного действия, кардиоселективные β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ в малых дозах. Больные со II ФК пользовались нитроглицерином не чаще 1—2 раза в неделю. Все 4 больных с III ФК принимали нитраты пролонгированного действия 1 раз в сутки, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ. Приступы стенокардии у данных больных на фоне лечения возникали не чаще 1—2 раза в сутки и не требовали приема нитроглицерина чаще нескольких раз в неделю.

В III контрольную группу были включены 19 больных в возрасте от 34 до 68 лет (средний возраст 56,3 года), из них 7 (36,84%) женщин и 12 (63,16%) мужчин. Стенокардия I ФК наблюдалась у 5 больных, у остальных 14 была стенокардия II ФК. В данной группе среди 5 больных, имевших стенокардию I ФК, 3 получали терапию малыми дозами β-адреноблокаторов. У всех больных с данным классом приступы стенокардии купировались прекраще-

***Таблица 1.*** **Сравнительная характеристика жалоб больных трех групп при включении в исследование**

| Клиническая характеристика | 1-я группа ($n$=42) | 2-я группа ($n$=43) | 3-я группа ($n$=19) | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Чувство тревоги | 17 (40,47) | 6 (13,95) | 2 (10,53) | 0,01 | 0,04 | 0,96 |
| Чувство страха | 6 (14,28) | 1 (2,38) | 0 | 0,11 | – | – |
| Чувство внутреннего напряжения | 15 (35,71) | 4 (9,3) | 2 (10,53) | 0,008 | 0,08 | 0,75 |
| Нарушение ритма | 12 (28,57) | 9 (20,93) | 3 (15,79) | 0,57 | 0,45 | 0,90 |
| Нарушение сна | 14 (33,33) | 13 (30,93) | 9 (47,37) | 0,94 | 0,44 | 0,31 |
| Эмоциональная лабильность | 32 (76,19) | 18 (41,86) | 14 (73,68) | 0,003 | 0,91 | 0,04 |
| Подавленное настроение | 14 (33,33) | 1 (2,38) | 2 (10,53) | 0,00 | 0,12 | 0,46 |
| Плаксивость | 12 (28,57) | 14 (32,56) | 7 (36,84) | 0,87 | 0,73 | 0,97 |
| Снижение работоспособности | 39 (92,86) | 30 (69,76) | 15 (78,95) | 0,01 | 0,25 | 0,66 |
| Утомляемость | 42 (100) | 40 (93,02) | 17 (89,47) | 0,25 | 0,17 | 0,97 |
| Парестезии | 34 (80,95) | 11 (25,58) | 6 (31,58) | 0,00 | 0,00 | 0,86 |

*Примечание.* Здесь и в табл. 2, 3: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

***Таблица 2.*** **Сравнительная характеристика психологических особенностей личности больных обследованных групп при включении в исследование**

| | Показатель | 1-я группа ($n$=42) | 2-я группа ($n$=43) | 3-я группа ($n$=19) | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Средняя оценка по HADS, баллы | тревога (Т) | 9,42±0,49 (σ=3,16) | 3,46±0,31 (σ=2,03) | 3,37±0,49 (σ=2,14) | 0,00 | 0,00 | 0,87 |
| | депрессия (Д) | 6,62±0,52 (σ=3,39) | 2,28±0,25 (σ=1,65) | 2,58±0,54 (σ=2,36) | 0,00 | 0,00 | 0,57 |
| | значимая тревога (Т >7) | 40 (95,24%) | 0 | 0 | | | |
| | значимая депрессия (Д >7) | 19 (45,24%) | 0 | 0 | | | |
| Оценка по CES-D, баллы | средняя | 18,76±0,98 (σ=6,36) | 6,44±0,57 (σ=3,77) | 5,26±0,84 (σ=3,69) | 0,00 | 0,00 | 0,26 |
| | значимая депрессия (Д >19) | 26 (61,90%) | 0 | 0 | | | |
| Оценка по шкале Бека, баллы | средняя | 12,57±0,69 (σ=4,53) | 4,88±0,62 (σ=4,04) | 5,31±0,94 (σ=4,08) | 0,00 | 0,00 | 0,70 |
| | наличие Д | 30 (71,43%) | 0 | 0 | | | |
| | отсутствие Д (0—9) | 12 | 0 | 0 | | | |
| | субдепрессия (10—15) | 18 | 0 | 0 | | | |
| | умеренная Д (16—19) | 8 | 0 | 0 | | | |
| | выраженная Д (20—29) | 4 | 0 | 0 | | | |
| | тяжелая Д (30—63) | 0 | 0 | 0 | | | |

нием нагрузки, таким образом нитраты не получал не один из них. Среди 14 больных стенокардией II ФК все получали β-адреноблокаторы, 5 — нитраты пролонгированного действия не более 1 раза в сутки.

Пациенты всех трех групп не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям. II ФК стенокардии в 3-й группе встречался достоверно чаще, чем в 1-й и во 2-й группах, в то время как по частоте I ФК группы не различались между собой. Статистически значимых различий по частоте ФК стенокардии между 2-й и 3-й группами не было. Больным 2-й группы чаще, чем в 1-й, назначались ингибиторы АПФ, однако данное различие не было достоверным ($p$=0,09). Пациенты 3-й группы достоверно чаще, чем больные 1-й и 2-й групп, принимали β-адреноблокаторы. Процент больных, нуждавшихся в дополнительном приеме нитроглицерина, не различался во всех трех группах. В **табл. 1** представлены жалобы больных всех трех групп при включении в исследование.

Наиболее частыми жалобами больных всех трех групп были утомляемость, снижение работоспособности. Число больных со сниженной работоспособностью в 1-й группе было достоверно больше, чем во 2-й, и не отличалось от контрольной. Достоверных различий между 2-й и контрольной группами не было. Парестезии достоверно чаще, чем в двух других, наблюдались в 1-й группе. Эмоциональная лабильность встречалась достоверно реже во 2-й группе, чем в 1-й и в контрольной. В то же время чувство тревоги, внутреннего напряжения, подавленное настроение встречалось достоверно чаще в 1-й группе, чем во 2-й и контрольной группах, хотя достоверных различий в подавленном настроении между 1-й и контрольной группами не было ($p$=0,12).

Разделение больных по группам проводилось по данным опросников. В связи этим, видимо, больные достаточно субъективно оценивают такое состояние, как эмоциональная лабильность, чувство тревоги, страха, внутреннего напряжения, так как наличие перечисленных жалоб не совпадало с результатами опросников. Данные, полученные по результатам опросников, представлены в **табл. 2**. Согласно приведенным данным, средняя оценка тревоги по шкале HADS в 1-й группе была достоверно выше, чем во 2-й и контрольной группах, и превосходила клинически значимый показатель тревоги — 7 баллов. Учитывая, что данный показатель был одним из главных при распределении больных по группам, именно он явился определяющим в оценке эмоционального статуса больных.

Оценка депрессии по шкале HADS в 1-й группе не превышала 7 баллов, однако была достоверно выше, чем во 2-й и контрольной группах. Это свидетельствует о том, что в 1-й группе симптомы депрессии встречались чаще, чем в двух других группах, но не достигали уровня, доста-

***Таблица 3.*** **Динамика клинических проявлений и жалоб больных в процессе исследования**

| Показатель | 1-я группа ($n$=42) | | | | 2-я группа ($n$=43) | | | | Контрольная группа ($n$=19) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | исходно | 1 мес | 2 мес | 3 мес | исходно | 1 мес | 2 мес | 3 мес | исходно | 1 мес | 2 мес | 3 мес |
| Стенокардия | | | | | | | | | | | | |
| I ФК | 20 (47,62) | 26 (61,90) | 26 (61,90) | 26 (61,90) | 22 (51,16) | 26 (60,46) | 25 (58,14) | 25 (58,14) | 5 (26,32) | 4 (21,05) | 4 (21,05) | 4 (21,05) |
| II ФК | 19 (45,24) | 13 (30,95) | 13 (30,95) | 13 (30,95) | 17 (39,53) | 13 (30,23) | 14 (32,56) | 14 (32,56) | 14 (73,68) | 15 (78,95) | 15 (78,95) | 15 (78,95) |
| III ФК | 3 (17,14) | 3 (17,14) | 3 (17,14) | 3 (17,14) | 4 (9,30) | 4 (9,30) | 4 (9,30) | 4 (9,30) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Прием нитроглицерина | 20 (47,62) | 12 (28,57) | 12 (28,57) | 16 (38,09) | 21 (48,84) | 14 (32,56) | 14 (32,56) | 17 (39,53) | 5 (26,32) | 6 (31,58) | 6 (31,58) | 6 (31,58) |
| Нарушение ритма | 12 (28,57) | 10 (23,81) | 11 (26,19) | 10 (23,81) | 9 (20,93) | 7 (16,28) | 8 (18,60) | 8 (18,60) | 3 (15,79) | 2 (10,53) | 3 (15,79) | 3 (15,79) |
| Курение | 14 (33,33) | 12 (28,57) | 12 (28,57) | 12 (28,57) | 12 (27,91) | 12 (27,91) | 12 (27,91) | 12 (27,91) | 6 (31,58) | 6 (31,58) | 6 (31,58) | 6 (31,58) |
| Чувство тревоги | 17 (40,47) | 9 (21,43) | 8 (19,05) | 12 (28,57) | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 (10,53) | 1 (5,26) | 3 (15,79) | 3 (15,79) |
| Чувство страха | 6 (14,28) | 4 (9,52) | 4 (9,52)** | 5 (11,90) | 1 (2,38) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Чувство внутреннего напряжения | 15 (35,71) | 9 (21,43) | 6 (14,28) | 8 (19,05) | 4 (9,30) | 2 | 2 | 2 | 2 (10,53) | 2 (10,53) | 2 (10,53) | 2 (10,53) |
| Нарушение сна | 14 (33,33) | 8 (19,05) | 6 (14,28) | 7 (16,66) | 13 (30,23) | 11 (25,58) | 9 (20,93) | 11 (25,58) | 9 (47,37) | 10 (52,63) | 10 (52,63) | 10 (52,63) |
| Эмоциональная лабильность | 32 (76,19) | 22 (52,38)* | 23 (54,76) | 25 (59,52) | 18 (41,86) | 16 (37,21) | 12 (27,91) | 15 (34,88) | 14 (73,68) | 15 (78,95) | 14 (73,68) | 14 (73,68) |
| Подавленное настроение | 14 (33,33) | 9 (21,43) | 9 (21,43) | 10 (23,81) | 1 (2,38) | 0 | 0 | 0 | 2 (10,53) | 1 (5,26) | 3 (15,79) | 3 (15,79) |
| Плаксивость | 12 (28,57) | 7 (16,66) | 6 (14,28) | 7 (16,66) | 14 (32,56) | 9 (20,93) | 7 (16,28) | 10 (23,25) | 7 (36,84) | 7 (36,84) | 7 (36,84) | 7 (36,84) |
| Снижение работоспособности | 39 (92,86) | 24 (57,14)* | 22 (52,38)** | 26 (61,90)** | 30 (69,76) | 25 (58,14) | 22 (51,16) | 27 (62,79) | 15 (78,95) | 16 (84,21) | 16 (84,21) | 16 (84,21) |
| Утомляемость | 42 (100) | 32 (76,19)* | 27 (64,28)** | 30 (71,43)*** | 40 (93,02) | 32 (74,42)* | 30 (69,76)** | 34 (79,07) | 17 (89,47) | 17 (89,47) | 18 (94,74) | 18 (94,74) |
| Парестезии | 34 (80,95) | 26 (61,90) | 25 (59,52) | 28 (66,66) | 11 (25,58) | 9 (20,93) | 9 (20,93) | 9 (20,93) | 6 (31,58) | 6 (31,58) | 7 (36,84) | 6 (31,58) |

*Примечание.* Здесь и в табл. 4: * — $p_{до-1}$; ** — $p_{до-2}$; *** — $p_{до-3}$. ФК — функциональный класс.

точного для постановки диагноза депрессии. Таким образом, именно тревога была клинически значимым критерием у большинства больных при отборе в 1-ю группу. Полученные по шкале HADS оценки несколько отличались от полученных по шкале Ces-D в 1-й группе, так как, несмотря на то что средняя оценка по данной шкале в 1-й группе приближалась к клинически значимой депрессии и равнялась 18,76±0,98 балла, число больных с клинически значимой депрессией по данной шкале составляло 26; это более чем на 16% превышало число таковых по шкале HADS, что свидетельствует о более высокой чувствительности данного опросника по сравнению с опросником HADS.

Еще более высокую чувствительность и больший процент депрессии среди больных 1-й группы продемонстрировал опросник Бека. Число больных с депрессией составляло 30, т.е. 71,43%. Вероятнее всего, такая чувствительность обусловлена тем, что данный опросник позволяет выявить больных с субдепрессией, которых в 1-й группе оказалось 18, в то время как умеренная и выраженная депрессии наблюдались у 12 больных. В связи с небольшим числом больных с умеренной и выраженной депрессией анализ формы депрессии не проводился.

Полученные данные указывают на возможность скринингового использования шкалы HADS для выявления клинически значимой депрессии, однако для более достоверного исключения легких форм депрессии требуется использование опросников Ces-D и Бека. Следует подчеркнуть, что ни во 2-й, ни в контрольной группе не было больных с клинически значимой тревогой и депрессией.

Представляло интерес влияние применения адаптола как на клинические проявления ИБС, так и на субъективные жалобы больных, электрокардиографические параметры и объективные показатели опросников.

Динамика клинических проявлений и жалоб больных в процессе исследования представлена в **табл. 3**. Из приведенных данных видно, что ФК стенокардии у больных 1-й группы несколько снижался в процессе лечения, через 1 и 2 мес и число больных с I ФК стенокардии увеличивалось через 1 мес, а со II ФК уменьшилось на 6, однако данная динамика не была достоверной. Среди больных с III ФК динамики не наблюдалось. Несмотря на отсутствие выраженной динамики в ФК стенокардии, число больных, нуждавшихся во внеплановом приеме нитроглицерина, уменьшалось с 47,62 до 28,57% уже через 1 мес после начала лечения, хотя данная динамика не была достоверной. Число больных, куривших на момент начала исследования, уменьшилось на 2, но данная динамика не была достоверной. Лечение адаптолом практически не приводило к уменьшению жалоб на ощущение нарушений ритма сердца. Следует подчеркнуть, что в 1-й группе жалобы на чувство тревоги через 1 и 2 мес после начала лечения имели тенденцию к уменьшению, близкую к достоверной, а через 1 мес после прекращения лечения несколько повышались, хотя оставались намного меньшими, чем исходно. Чувство страха в процессе лечения уменьшалось, но данная динамика не была достоверной. Чувство внутреннего напряжения уменьшалось достоверно через 2 мес после начала терапии. Нарушения сна исчезали через 2 мес у 19% больных, и данная динамика была близка к достоверной. Число больных с эмоциональной лабильностью в 1-й группе до-

стоверно уменьшилось уже через 1 мес после начала терапии. Число больных, предъявлявших жалобы на снижение работоспособности и утомляемости, достоверно уменьшалось уже через 1 мес после начала лечения, данная динамика сохранялась и через 2 мес. Парестезии через 2 мес имели тенденцию к уменьшению ($p$=0,06). Утомляемость больных во 2-й группе достоверно снижалась через 1 и 2 мес после начала терапии, а через 1 мес после отмены адаптола вновь увеличивалась. В контрольной группе достоверной динамики не наблюдалось ни по одному из показателей.

Достоверной динамики ЭКГ не наблюдалось ни в одной из групп. Учитывая, что число больных с нарушениями процессов реполяризации, регистрировавшимися при однократной записи ЭКГ, изначально не превышало 36,84%, а срок наблюдения составлял лишь 3 мес, рассчитывать на существенную динамику параметров ЭКГ в процессе лечения не представлялось возможным, и наибольшее внимание уделялось динамике параметров ХМ ЭКГ.

В процессе лечения больных 1-й группы отмечалось достоверное урежение средней максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) через 1 мес после начала терапии с 122,4±3,69 до 113,2±2,85 уд/мин ($p$=0,04), а через 1 мес после ее прекращения ЧСС возвращалась к исходной. Экстрасистолия продолжала наблюдаться у всех 100% больных на протяжении всего исследования, и хотя процент больных с наджелудочковой экстрасистолией несколько уменьшался в процессе лечения, данная динамика не была достоверной. Число больных с желудочковой экстрасистолией не претерпевало изменений на протяжении всего исследования. Анализ количества экстрасистол за сутки также не выявил существенной динамики как наджелудочковых, так и желудочковых экстрасистол. Существенной динамики у больных 2-й и контрольной групп ни по одному из перечисленных параметров не наблюдалось.

Что касается нарушения процессов реполяризации, то во время наблюдения число больных с данными изменениями не претерпевало достоверных изменений ни в одной из групп. Исходя из изложенного можно заключить, что терапия адаптолом не оказывала существенного влияния на процессы реполяризации по данным ХМ ЭКГ у больных ИБС со стенокардией I—III ФК даже при наличии тревожных расстройств.

Исходно толерантность к физической нагрузке в группе с тревожными расстройствами была ниже, чем у больных 2-й и контрольной групп. Динамика показателей ВЭМ в процессе исследования больных представлена в **табл. 4**. У больных 1-й группы через 1 мес после начала лечения адаптолом наблюдалась близкая к достоверной тенденция к повышению переносимости нагрузок, которая становилась достоверной через 2 мес после начала лечения. Через 1 мес после отмены препарата данная положительная динамика нивелировалась, т.е. во время лечения переносимость нагрузок реально повышалась, однако после его прекращения данный эффект начинал теряться. Аналогичная ситуация наблюдалась и со средним временем переносимой нагрузки. Среднее систолическое артериальное давление (САД) до нагрузки достоверно снижалось у больных 1-й группы через 2 мес после начала лечения, а затем через 1 мес после его прекращения вновь повышалось до исходного уровня. Среднее диастолическое артериальное давление (ДАД) до нагрузки имело тенденцию к повышению через 1 мес после начала терапии, а затем достоверно снижалось через 2 мес по сравнению с его уровнем через 1 мес после лечения. Хотя средний уровень ДАД до нагрузки через 2 мес был ниже, чем исходный уровень, данная динамика не была достоверной. Через 1 мес после прекращения лечения ДАД до нагрузки вновь достоверно повышалось. Что касается среднего максимального САД, то оно достоверно повышалось через 1 мес после начала лечения, однако следует учитывать, что больные этой группы переносили большую нагрузку, чем и могло быть обусловлено повышение среднего максимального САД. В то же время через 2 мес после начала лечения уровень переносимой нагрузки становился выше, а среднее максимальное САД — достоверно ниже, чем через 1 мес. Это свидетельствует о том, что прирост САД во время нагрузки через 2 мес после лечения становился менее выраженным, а после прекращения лечения среднее максимальное САД вновь достоверно повышалось по сравнению с таковым через 2 мес лечения, хотя уровень нагрузки снижался. Аналогичная ситуация прослеживалась и с уровнем среднего максимального ДАД. Однако его прирост после прекращения лечения не был достоверным. Таким образом, можно заключить, что в процессе лечения через 2 мес после его начала отмечался меньший прирост САД и ДАД на физическую нагрузку, а после прекращения лечения САД начинало расти в большей степени, чем ДАД, т.е. эффект препарата четко наблюдался в процессе его применения и начинал исчезать уже через 1 мес после прекращения терапии.

Что касается ЧСС до нагрузки, то она через 1 мес после начала лечения достоверно уменьшалась, а через 2 мес вновь достоверно повышалась и сохранялась примерно на том же уровне после отмены препарата. В то же время все перечисленные показатели колебались от 80 до 73 уд/мин, что в целом следует считать вариантом нормы. Анализ ЧСС на высоте нагрузки не дал никакой достоверной динамики. Причины остановки пробы в 1-й группе не претерпевали существенных изменений. Из всего изложенного следует, что на фоне лечения адаптолом толерантность к физической нагрузке и время нагрузки достоверно повышалось в процессе лечения и, несмотря на это, не приводило к изменению причин прекращения пробы, т.е. субмаксимальной ЧСС не достигало значимо большее число больных и депрессия ST не наблюдалась достоверно чаще. Основной причиной прекращения пробы продолжала оставаться усталость. Что касается восстановительного периода ЧСС, АД и ЭКГ, то он не претерпевал достоверных изменений в процессе всего исследования.

Несмотря на прием адаптола, во 2-й и контрольной группах не наблюдалось достоверных изменений ни одного из показателей ВЭМ.

Анализ динамики тревожных расстройств по шкале HADS у больных 1-й группы выявил достоверное снижение средней оценки тревоги через 1 и 2 мес после начала приема адаптола, как это следует из данных, приведенных в **табл. 5**. Следует отметить, что через 1 мес после прекращения приема адаптола эта оценка тревоги вновь достоверно повышалась, но не достигала исходной, хотя достоверных различий между исходным уровнем тревоги и ее уровнем через 3 мес не было. Такая динамика указывает на то, что противотревожный эффект препарата был выраженным при его применении и через 1 мес после пре-

***Таблица 4.*** **Динамика результатов велоэргометрии в процессе исследования**

| Показатель | 1-я группа (*n*=40) | | | | 2-я группа (*n*=42) | | | | Контрольная группа (*n*=19) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | исходно | 1 мес | 2 мес | 3 мес | исходно | 1 мес | 2 мес | 3 мес | исходно | 1 мес | 2 мес | 3 мес |
| Средний уровень нагрузки, Вт | 621±64,09 (σ=405,06) | 813,60±82,83 (σ=523,47) | 862,90±74,41 (σ=470,25) | 798,40±77,83 (σ=491,87) | 962,75±79,46 (σ=515,00) | 1002±108,38 (σ=702,43) | 1010±93,84 (σ=608,14) | 1006,30±91,18 (σ=590,92) | 917±92,84 (σ=404,72) | 896,50±118,93 (σ=518,39) | 875,60±113,08 (σ=492,91) | 818,70±115,24 (σ=502,34) |
| Среднее время нагрузки, с | 610,70±36,44 (σ=230,31) | 708±44,49 (σ=281,21) | 720,40±33,91 (σ=214,32) | 703,92±46,82 (σ=295,94) | 783,40±37,00 (σ=239,79) | 785,70±53,69 (σ=347,99) | 787,40±47,34 (σ=306,82) | 786,70±49,00 (σ=317,57) | 779,10±52,71 (σ=229,76) | 774,50±74,16 (σ=323,28) | 771,70±57,11 (σ=248,96) | 770,80±72,20 (σ=314,72) |
| Среднее САД до нагрузки, мм рт.ст. | 133,60± 3,39 (σ=21,48) | 134,10± 3,56 (σ=22,51) | 124,35±2,98 (σ=18,86) | 133,20±3,07 (σ=19,43) | 132,60±2,58 (σ=16,73) | 126,80±2,78 (σ=18,02) | 128,10±2,34 (σ=15,14) | 130,90±1,86 (σ=12,03) | 135,30±5,57 (σ=24,30) | 137,70±7,43 (σ=32,40) | 134,20±6,44 (σ=28,08) | 138,00±5,85 (σ=25,51) |
| Среднее ДАД до нагрузки, мм рт.ст. | 83,30±2,70 (σ=17,07) | 89,25±2,02 (σ=12,77) | 79,25±2,14 (σ=13,54) | 89,25±1,81 (σ=11,43) | 87,00±1,91 (σ=12,38) | 84,60±2,25 (σ=14,56) | 89,98±2,60 (σ=16,87) | 88,03±1,76 (σ=11,43) | 86,40±3,63 (σ=15,84) | 87,00±4,17 (σ=18,18) | 79,90±3,36 (σ=14,65) | 88,24±4,11 (σ=17,92) |
| Среднее максимальное САД, мм рт.ст. | 191,60±6,09 (σ=38,57) | 210,39±4,75 (σ=30,04) | 186,75±5,09 (σ=22,79) | 201,37±5,60 (σ=35,43) | 208,40±4,87 (σ=31,57) | 199,70±4,42 (σ=28,66) | 201,10±5,27 (σ=34,17) | 205,20±5,88 (σ=38,12) | 207,50±8,77 (σ=38,24) | 214,10±7,86 (σ=34,29) | 211,80±7,26 (σ=31,65) | 209,70±8,28 (σ=36,12) |
| Среднее максимальное ДАД, мм рт.ст. | 91,25±2,33 (σ=14,77) | 99,25±1,92 (σ=12,13) | 87,25±1,23 (σ=8,15) | 91,33±2,21 (σ=13,98) | 97,30±1,71 (σ=11,11) | 92,60±2,17 (σ=14,02) | 93,80±1,49 (σ=9,68) | 96,00±1,87 (σ=12,17) | 98,10±3,50 (σ=15,28) | 101,40±4,25 (σ=18,51) | 98,80±3,30 (σ=14,39) | 96,30±3,99 (σ=17,40) |
| Средняя ЧСС до нагрузки, уд/мин | 80,80±2,24 (σ=14,20) | 73,40±1,74 (σ=11,03) | 79,40±2,18 (σ=13,83) | 76,87±1,33 (σ=8,40) | 76,00±2,25 (σ=14,62) | 80,20±2,57 (σ=16,70) | 74,30±1,56 (σ=10,10) | 75,80±2,31 (σ=15,00) | 74,80±3,26 (σ=14,23) | 76,50±3,45 (σ=15,06) | 70,90±3,18 (σ=13,87) | 75,00±4,03 (σ=17,57) |
| Средняя максимальная ЧСС, уд/мин | 143,30±3,94 (σ=24,93) | 149,90±3,85 (σ=24,40) | 151,05±3,42 (σ=21,62) | 150,65±3,37 (σ=21,31) | 138,30±2,99 (σ=19,37) | 147,00±3,82 (σ=24,78) | 141,10±3,95 (σ=25,61) | 145,60±3,08 (σ=19,98) | 135,10±5,03 (σ=21,92) | 133,20±5,68 (σ=24,78) | 136,60±4,60 (σ=19,60) | 136,90±5,15 (σ=22,46) |
| Достигли субмаксимальной ЧСС | 4 (10%) | 6 (15%) | 6 (15%) | 5 (12,59%) | 6 (14,28%) | 6 (14,28%) | 5 (11,90%) | 6 (14,28%) | 2 (10,53%) | 3 (15,79%) | 2 (10,53%) | 2 (10,53%) |
| Депрессия ST | 10 (25%) | 10 (25%) | 10 (25%) | 10 (25%) | 10 (23,81%) | 10 (23,81%) | 10 (23,81%) | 10 (23,81%) | 5 (26,31%) | 5 (26,31%) | 6 (31,58%) | 5 (26,31%) |
| Усталость | 19 (47,50%) | 19 (47,50%) | 20 (50%) | 20 (50%) | 18 (42,86%) | 18 (42,86%) | 20 (47,62%) | 18 (42,86%) | 9 (47,37%) | 8 (42,10%) | 8 (42,10%) | 9 (47,37%) |
| Подъем АД | 5 (12,59%) | 5 (12,59%) | 4 (10%) | 5 (12,59%) | 4 (9,52%) | 5 (11,90%) | 4 (9,52%) | 4 (9,52%) | 2 (10,53%) | 2 (10,53%) | 3 (15,79%) | 2 (10,53%) |
| Экстрасистолия | 2 (5%) | 0 | 0 | 0 | 4 (9,52%) | 3 (7,14%) | 3 (7,14%) | 4 (9,52%) | 1 (5,25%) | 1 (5,25%) | 0 | 1 (5,25%) |
| Восстановление ЧСС, с | 348,33±24,13 (σ=151,63) | 342,86±31,22 (σ=197,46) | 338,10±28,16 (σ=178,12) | 345,71±29,18 (σ=184,56) | 307,10±18,98 (σ=123,04) | 315,80±21,40 (σ=138,7) | 309,91±20,35 (σ=131,90) | 299,10±17,58 (σ=113,94) | 314,90±28,16 (σ=122,74) | 321,40±31,68 (σ=138,11) | 318,00±29,55 (σ=128,82) | 320,70±30,08 (σ=131,11) |
| Восстановление АД, с | 355±23,08 (σ=145,97) | 330±20,91 (σ=132,28) | 327,50±20,25 (σ=128,08) | 342±21,74 (σ=137,47) | 312,80±23,80 (σ=154,27) | 314,10±22,07 (σ=143,04) | 303±20,64 (σ=133,77) | 309,10±24,41 (σ=158,18) | 321,10±34,74 (σ=151,43) | 316,90±36,37 (σ=158,56) | 320,20±37,74 (σ=164,49) | 318,60±36,18 (σ=157,70) |
| Восстановление ЭКГ, с | 175,00±18,17 (σ=114,69) | 170,5±17,59 (σ=111,28) | 172±15,71 (σ=99,34) | 177,80±17,29 (σ=109,40) | 207,80±26,39 (σ=171,04) | 212±25,15 (σ=163,00) | 204,21±22,86 (σ=148,18) | 205,49±26,70 (σ=173,04) | 187,70±36,42 (σ=158,74) | 194,10±33,07 (σ=144,18) | 199,50±37,97 (σ=165,53) | 189,30±34,33 (σ=149,64) |

*Примечание.* АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений.

***Таблица 5.*** **Динамика эмоционального статуса больных в процессе исследования**

| Показатель | | 1-я группа ($n$=40) | | | | 2-я группа ($n$=42) | | | | Контрольная группа ($n$=19) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | исходно | 1 мес | 2 мес | 3 мес | исходно | 1 мес | 2 мес | 3 мес | исходно | 1 мес | 2 мес | 3 мес |
| Средняя оценка по HADS, баллы | тревога | 9,42±0,49 (σ=3,16) | 8,04±0,25 (σ=1,62) | 7,21±0,28 (σ=1,87) | 8,33±0,24 (σ=1,58) | 3,46±0,31 (σ=2,03) | 4,05±0,43 (σ=2,84) | 3,07±0,39 (σ=2,60) | 3,67±0,43 (σ=2,82) | 3,37±0,49 (σ=2,14) | 3,58±0,58 (σ=2,54) | 2,63±0,50 (σ=2,19) | 3,00±0,57 (σ=2,49) |
| | депрессия | 6,78±0,51 (σ=3,28) | 6,42±0,39 (σ=2,53) | 6,04±0,32 (σ=2,06) | 6,33±0,38 (σ=2,46) | 2,28±0,25 (σ=1,65) | 2,46±0,29 (σ=1,94) | 1,93±0,28 (σ=1,83) | 2,41±0,30 (σ=2,00) | 2,58±0,54 (σ=2,36) | 2,52±0,47 (σ=2,06) | 2,26±0,50 (σ=2,18) | 2,57±0,48 (σ=2,09) |
| | значимая тревога (Т >7) | 40 (95,24%) | 32 (76,19%) | 30 (71,43%) | 31 (73,81%) | 6,44±0,57 (σ=3,77) | 6,23±0,76 (σ=5,03) | 5,20±0,75 (σ=4,92) | 5,74±0,66 (σ=4,36) | 5,26±0,84 (σ=3,69) | 4,58±0,79 (σ=3,48) | 3,63±0,86 (σ=3,76) | 4,05±0,73 (σ=3,18) |
| | значимая депрессия (Д >7) | 19 (45,24%) | 12 (28,57%) | 11 (26,19%) | 11 (26,19%) | 4,88±0,62 (σ=4,04) | 5,28±0,52 (σ=3,40) | 4,78±0,47 (σ=3,06) | 5,25±0,47 (σ=3,12) | 5,31±0,94 (σ=4,08) | 4,95±0,74 (σ=3,24) | 4,68±0,70 (σ=3,07) | 5,05±0,69 (σ=3,03) |
| Оценка по Ces-D, баллы | средняя | 18,76±0,98 (σ=6,36) | 15,59±0,81 (σ=5,27) | 13,86±0,71 (σ=4,58) | 14,83±0,84 (σ=5,44) | 3,46±0,31 (σ=2,03) | 4,05±0,43 (σ=2,84) | 3,07±0,39 (σ=2,60) | 3,67±0,43 (σ=2,82) | 3,37±0,49 (σ=2,14) | 3,58±0,58 (σ=2,54) | 2,63±0,50 (σ=2,19) | 3,00±0,57 (σ=2,49) |
| | значимая депрессия (>19) | 26 (61,90%) | 22 (52,38%) | 20 (47,62%) | 21 (50%) | 2,28±0,25 (σ=1,65) | 2,46±0,29 (σ=1,94) | 1,93±0,28 (σ=1,83) | 2,41±0,30 (σ=2,00) | 2,58±0,54 (σ=2,36) | 2,52±0,47 (σ=2,06) | 2,26±0,50 (σ=2,18) | 2,57±0,48 (σ=2,09) |
| Оценка по шкале Бека, баллы | средняя | 12,57±0,69 (σ=4,53) | 11,33±0,76 (σ=4,93) | 8,35±0,57 (σ=3,75) | 10,05±0,47 (σ=3,08) | 6,44±0,57 (σ=3,77) | 6,23±0,76 (σ=5,03) | 5,20±0,75 (σ=4,92) | 5,74±0,66 (σ=4,36) | 5,26±0,84 (σ=3,69) | 4,58±0,79 (σ=3,48) | 3,63±0,86 (σ=3,76) | 4,05±0,73 (σ=3,18) |
| | наличие Д | 30 (71,43%) | 28 (66,66%) | 25 (59,52%) | 29 (69,05%) | 4,88±0,62 (σ=4,04) | 5,28±0,52 (σ=3,40) | 4,78±0,47 (σ=3,06) | 5,25±0,47 (σ=3,12) | 5,31±0,94 (σ=4,08) | 4,95±0,74 (σ=3,24) | 4,68±0,70 (σ=3,07) | 5,05±0,69 (σ=3,03) |
| | отсутствие Д (0—9) | 12 (28,57%) | 14 (33,33%) | 17 (40,47%) | 13 (30,95%) | 3,46±0,31 (σ=2,03) | 4,05±0,43 (σ=2,84) | 3,07±0,39 (σ=2,60) | 3,67±0,43 (σ=2,82) | 3,37±0,49 (σ=2,14) | 3,58±0,58 (σ=2,54) | 2,63±0,50 (σ=2,19) | 3,00±0,57 (σ=2,49) |
| | субдепрессия (10—15) | 18 (42,86%) | 20 (47,62%) | 18 (42,86%) | 19 (45,24%) | 2,28±0,25 (σ=1,65) | 2,46±0,29 (σ=1,94) | 1,93±0,28 (σ=1,83) | 2,41±0,30 (σ=2,00) | 2,58±0,54 (σ=2,36) | 2,52±0,47 (σ=2,06) | 2,26±0,50 (σ=2,18) | 2,57±0,48 (σ=2,09) |
| | умеренная Д (16—19) | 8 (19,05%) | 4 (9,52%) | 4 (9,52%) | 6 (14,28%) | 6,44±0,57 (σ=3,77) | 6,23±0,76 (σ=5,03) | 5,20±0,75 (σ=4,92) | 5,74±0,66 (σ=4,36) | 5,26±0,84 (σ=3,69) | 4,58±0,79 (σ=3,48) | 3,63±0,86 (σ=3,76) | 4,05± 0,73 (σ=3,18) |
| | выраженная Д (20—29) | 4 (9,52%) | 4 (9,52%) | 3 (7,14%) | 4 (9,52%) | 4,88±0,62 (σ=4,04) | 5,28±0,52 (σ=3,40) | 4,78±0,47 (σ=3,06) | 5,25±0,47 (σ=3,12) | 5,31±0,94 (σ=4,08) | 4,95±0,74 (σ=3,24) | 4,68±0,70 (σ=3,07) | 5,05±0,69 (σ=3,03) |
| | тяжелая Д (30—63) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3,46±0,31 (σ=2,03) | 4,05±0,43 (σ=2,84) | 3,07±0,39 (σ=2,60) | 3,67±0,43 (σ=2,82) | 3,37±0,49 (σ=2,14) | 3,58±0,58 (σ=2,54) | 2,63±0,50 (σ=2,19) | 3,00±0,57 (σ=2,49) |

кращения приема адаптола достигнутый эффект от лечения значительно уменьшался; это лишний раз свидетельствует о большей степени купирующем тревогу действии препарата. Число больных с клинически значимой тревогой также достоверно уменьшалось.

Что касается депрессии, то ее средняя оценка по шкале HADS не превышала клинически значимого уровня на протяжении всего периода наблюдения и достоверно не менялась. В то же время число больных с клинически значимой депрессией через 1 и 2 мес уменьшалось и сохранялось через 1 мес после прекращения лечения, однако данная динамика не была статистически значимой.

Больший интерес представляло влияние препарата на течение депрессии по шкалам Ces-D и Бека потому, что по полученным исходно данным два указанных опросника оказались более чувствительными в диагностике депрессивных расстройств. Средняя оценка депрессивных расстройств по шкале Ces-D достоверно снижалась через 1, 2 и 3 мес по сравнению с исходным. Анализ числа больных с клинически значимой депрессией выявил недостоверное его снижение уже через 1 мес после начала терапии, что сохранялось и через 2 и 3 мес наблюдения. Таким образом, шкала Ces-D показала снижение выраженности депрессии без статистически значимых различий по числу больных, имеющих клинически значимые депрессивные расстройства.

Средняя оценка депрессии по шкале Бека снижалась достоверно уже через 1 мес после начала лечения и продолжала достоверно снижаться через 2 мес. Через 1 мес после прекращения лечения она достоверно повышалась по сравнению с максимальным эффектом от терапии и не отличалась от таковой через 1 мес после начала лечения. В то же время число больных с депрессивными расстройствами статистически значимо не менялось на протяжении всего периода наблюдения. Число больных с субдепрессией, умеренной и выраженной депрессией также статистически значимо не менялось. Таким образом, шкала Бека выявила снижение степени депрессивных расстройств у больных практически со всеми степенями выраженности депрессии, без существенного влияния на число больных с той или иной степенью депрессии. У больных 2-й и контрольной групп статистически значимой динамики ни по одной из шкал не было.

## Заключение

В отсутствие тревожных расстройств адаптол не проявляет антиангинального эффекта у больных стенокардией I—III ФК, а достоверно снижает утомляемость больных данной категории.

Дневной анксиолитик адаптол у больных стенокардией I—III ФК с тревожными расстройствами не только оказывает выраженный анксиолитический эффект, но и уменьшает потребность в приеме нитроглицерина, повышает толерантность к физическим нагрузкам, приводит к регрессу тревоги, степени депрессивных расстройств и других эмоциональных проявлений, снижает их утомляемость и повышает работоспособность.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Бурчинский С.Г.* Фармакотерапевтические аспекты применения препарата «Адаптол». Киев: Ліки 2004; 5: 6.
2. *Василец Л.М., Туев А.В., Вышенская А.Ю. и др.* Синдром и феномен преждевременного возбуждения желудочков: влияние адаптола на вариабельность ритма сердца и аритмогенную готовность. Кардиол и сердечно-сосуд хир 2011; 3: 68—72.
3. *Громов Л., Дудко Е.* «Типичные» и «Атипичные» транквилизаторы. Вестн фармакол и фармации 2003; 10: 11—17
4. *Зимакова И.Е.* Фармакологические эффекты нового психотропного средства мебикара. Фармакол и токсикол 1977; 6: 634—637.
5. *Зимакова И.Е., Карпов А.М., Тагирова Т.С. и др.* Анализ разнообразия эффектов транквилизатора мебикара в экспериментальной и клинической медицине. Клин и теорет мед 1995; 85—87.
6. *Зимакова И.Е., Руденко Г.М., Карпов А.М.* Применение мебикара в клинической практике (методические рекомендации). М 1989.
7. *Курашова С.В., Зимакова И.Е.* Мебикар — дневной транквилизатор. М: Финансы и статистика 1990.
8. *Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Шилина Н.Н. и др.* Терапевтические возможности адаптола в раннем постинфарктном периоде у больных с тревожными расстройствами. Кардиол и сердечно-сосуд хир 2011; 4: 41—47.


Поступила 15.02.13