

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ СЕРДЕЧНОСОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Г.В.Погосова

**Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росздрава, Москва**

В исследованиях последних десятилетий выявлена высокая распространенность психопатологических расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1–4]. Как известно, при ССЗ чаще всего отмечаются психогенные невротические реакции на сам факт соматического страдания, а также неврозоподобные расстройства преимущественно в виде астенических, тревожных и депрессивных состояний. Установлено их отчетливое негативное влияние на клиническое течение и прогноз кардиальной патологии, совокупное качество жизни больных, приверженность к лечению и выполнению врачебных рекомендаций [5]. Все это диктует необходимость своевременного выявления и адекватного лечения психоэмоциональных расстройств у больных ССЗ.

Психоэмоциональные расстройства сегодня рассматриваются в качестве общемедицинской, а не сугубо психиатрической категории. Проявления этих расстройств, такие как снижение тонуса, общей активности, нарушения сна, сердцебиения и др., очень тесно переплетаются с клиническими симптомами ССЗ. Поэтому больные с типичными проявлениями психопатологических расстройств обращаются прежде всего к участковым врачам, кардиологам, врачам общей практики. Могут ли врачи этих специальностей лечить психоэмоциональные расстройства у своих пациентов?

Ответ на этот вопрос, несомненно, положительный. Учитывая устойчивое нежелание наших пациентов обращаться по поводу проблем эмоциональной сферы к психиатрам, именно врачам первичного звена здравоохранения принадлежит ведущая роль в диагностике, терапии психопатологических расстройств и предупреждении их тяжелых, хронических и инвалидизирующих форм. Реализация этой роли возможна при повышении информированности врачей первичного звена относительно принципов диагностики и лечения психоэмоциональных расстройств. Наиболее часто в общесоматической практике встречаются следующие психоэмоциональные расстройства: астенический синдром, тревожные и депрессивные расстройства [6].

Лечение астенического синдрома

Принципы лечения астенического синдрома определяются в первую очередь его этиологическим фактором. Если астенический синдром обусловлен чрезмерными психоэмоциональными, интеллектуальными и физическими нагрузками, лечение должно начинаться с устранения или коррекции этих нагрузок. Рекомендуется проведение разъяснительной беседы с пациентом, с фиксацией его внимания на связи чрезмерных нагрузок (на работе, учебе, в быту, спортивных тренировках и пр.) с астенической симптоматикой.

Целесообразно настоятельно рекомендовать пациенту:

1) отказаться, если это возможно, от сверхурочной работы, ночного режима труда, ненормированного рабочего дня, частых командировок и т.д.;

2) нормализовать режим труда и отдыха, сна и бодрствования; чередовать периоды работы с полноценным отдыхом.

Положительный эффект при астенических состояниях, вызванных психоэмоциональным и интеллектуальным переутомлением, оказывает увеличение физической активности: ходьба, дозированные физические тренировки в тренажерном зале, плавание, игровые тренировки (футбол, волейбол, баскетбол, теннис). Выраженным лечебным эффектом обладают различные релаксационные методики, а также психологические тренинги с элементами рациональной психотерапии.

При астеническом синдроме, обусловленном теми или иными соматическими заболеваниями (вторичный соматогенный астенический синдром), крайне важно проведение своевременного, адекватного и эффективного лечения соматического заболевания (инфекционного, сердечно-сосудистого, эндокринного и пр.), поскольку несвоевременная постановка диагноза соматического заболевания, отсутствие видимой положительной динамики на фоне назначенного лечения приводят к существенному ухудшению психологического состояния пациентов и их достаточно быстрой астенизации.

При астенических синдромах, особенно инфекционной этиологии, традиционно назначают неспецифическую медикаментозную и растительную терапию, которая включает широкий спектр общеукрепляющих и иммунокорректирующих средств. В их ряду витамины (С, В1, В2, В5, В6, В12, А, Е), микроэлементы (железо, фосфор), аминокислоты (лецитин, метионин, холин), минералы (кальций, магний) отдельно или в виде витаминно-минеральных комплексов. Применяются также адаптогены растительного происхождения (женьшень, китайский лимонник, элеутерококк, эхинацея, алоэ и др. в виде экстрактов или настоек). Использование этих средств при астенических состояниях в целом оправдано, однако подобная терапия является неспецифической и ее эффективность трудно прогнозируема.

При любом патологическом состоянии наибольший эффект достигается при назначении патогенетического лечения. Исследования последних лет показали, что ведущую роль в патогенезе астенического синдрома независимо от этиологии играют ретикулярная система мозга и ретикулярная активирующая система (РАС) [7].

Сенсорные нейроны на своем пути через таламус к коре отдают боковые ветви в ретикулярную формацию, которая находится в стволе мозга между таламусом и продолговатым мозгом. Так формируется РАС – нейрональная сеть, ответственная за управление энергетическими ресурсами организма. РАС также участвует в регуляции сна и бодрствования, процессов сенсорного восприятия, мышления, запоминания, интеллектуального функционирования, управления двигательной активностью. Перегрузка или дисбаланс РАС приводит к нарушению многочисленных функций организма, в регуляции которых участвует эта система, что клинически проявляется имеющей место при астеническом синдроме полисимптомной картиной.

Не имеющий на сегодня аналогов сульбутиамин является патогенетически обоснованным средством лечения астенического синдрома. Препарат представляет собой синтетическое соединение, по строению близкое к тиамину. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер и избирательно накапливается в клетках ретикулярной формации, усиливает при этом захват холина и оказывает прохолинергическое действие. Потенцирует серотонинергическую активность, восстанавливает циркадный ритм сна и бодрствования.

Эффективность сульбутиамина подтверждена в большом числе исследований и при астениях различной этиологии – постинфекционной [8], послеродовой [9], связанной с коронарной болезнью сердца [10], сексуальными расстройствами [11], с физическими

перегрузками у спортсменов [12]. Наиболее крупное исследование по изучению эффективности сульбутиамина проведено под руководством акад. А.М.Вейна в 13 медицинских центрах страны. Результаты опубликованы в 2003 г. [13]. Установлено, что у пациентов с функциональным астеническим синдромом, развившимся на фоне переутомления и психоэмоциональных перегрузок, препарат оказывает выраженный противоастенический, вегетокорректирующий, активирующий и адаптогенный эффекты, способствует нормализации сна, уменьшению тревожных и депрессивных тенденций. Сульбутиамин назначают по 2–3 таблетки однократно утром в течение 1–2 мес.

Лечение тревожных расстройств

При лечении тревожных расстройств, связанных с недавними стрессорными событиями, важное место, как и при лечении стрессиндуцированных астенических состояний, принадлежит устранению стрессогенного фактора и немедикаментозным вмешательствам (нормализация режима, увеличение физической активности, релаксационные методики, рациональная и когнитивно-поведенческая психотерапия).

При неглубоких тревожных расстройствах положительный эффект оказывают мягкие седативные средства растительного происхождения (валериана, Melissa, пустырник в виде настоек или современных таблетированных форм).

При акцентуированных тревожных состояниях, генерализованном тревожном расстройстве, тревожно-фобических и панических расстройствах назначают противотревожные (анксиолитические) препараты. Центральное место среди них занимают бензодиазепиновые транквилизаторы. Они стимулируют подавление активности большинства нейронов головного мозга, в связи с чем оказывают анксиолитическое, седативное (гипнотическое), миорелаксирующее, вегетостабилизирующее и противосудорожное действия.

Термин "транквилизаторы" (от лат. *tranquilloare* – делать спокойным, безмятежным) вошел в медицинскую литературу в 1957 г. для обозначения психотропных средств, применяемых главным образом при неврозах, состояниях психического напряжения и страха. Это большая группа препаратов (их более 50 в клинической практике), различающихся по длительности действия и некоторым специфическим характеристикам.

Среди наиболее часто используемых – феназепам, тофизепам, медазепам, лоразепам, диазепам, алпразолам. Транквилизаторы уменьшают беспокойство, чувство тревоги, напряжения, страха, нормализуют сон, стабилизируют состояние вегетативной нервной системы.

Бензодиазепины позволяют быстро купировать тревогу у самых разных категорий пациентов. Противотревожное действие бензодиазепинов позволяет использовать их в комплексном лечении целого ряда соматических заболеваний (в том числе инфаркт миокарда, гипертонические кризы, мозговые инсульты), в хирургической практике для премедикации и наркоза, в гинекологической и урологической практике (в терапии сексуальных дисфункций, климактерических расстройств). При лечении кардиологических больных часто используется вегетостабилизирующее и антипароксизмальное действия транквилизаторов, позволяющие применять эти препараты в комплексном лечении больных с нарушениями ритма (тахикардия, экстрасистолия, мерцательная аритмия).

Как уже было отмечено, отдельные представители класса транквилизаторов при общности большинства свойств имеют специфические особенности. Так, различают транквилизаторы короткого и длительного действия, транквилизаторы с выраженной седацией, которые назначают в вечернее время (диазепам, тазепам, феназепам, нитразепам) и без выраженной седации, так называемые дневные транквилизаторы

(тофизепам, медазепам). Различаются транквилизаторы и по силе противотревожного действия. Так, широко и часто бесконтрольно используемый пациентами отечественный феназепам имеет очень выраженное противотревожное и седативное действие, близкое к антипсихотическому.

При выборе транквилизатора для лечения тревожных расстройств в кардиологической практике представляется важным наличие наряду с, собственно, анксиолитическим выраженным вегетостабилизирующим и антипароксизмальными эффектами. В частности, такими свойствами обладает тофизепам. Благодаря отсутствию у препарата выраженного снотворного и миорелаксирующего действия его можно рекомендовать амбулаторным больным, в том числе работающим. Препарат имеет умеренное активирующее действие и в отличие от других транквилизаторов не ухудшает, а напротив, улучшает психомоторное и интеллектуальное функционирование пациентов. При назначении в терапевтических дозах не потенцирует действия алкоголя и барбитуратов, имеет очень низкую токсичность, хорошую переносимость, не вызывает синдрома отмены. Показана эффективность тофизепама в лечении психовегетативных расстройств [14], предменструального синдрома [15], эпизодических головных болей напряжения [16], пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии [17], функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [18]. В большинстве исследований препарат применяли в суточной дозе 100 мг, разделенной на два приема – утром и днем.

При лечении тревожных расстройств с помощью транквилизаторов интернистам необходимо помнить о ряде негативных явлений, которые могут сопровождать эту терапию. В частности, некоторым транквилизаторам свойственна поведенческая токсичность, которая выражается в вялости, заторможенности, снижении скорости реакций и концентрации внимания, нарушении координации движений. Кроме того, при резком прекращении приема транквилизаторов нередко возникает синдром отмены (нарастание всей симптоматики, характерной для тревожного расстройства). Наконец, большой проблемой при применении транквилизаторов является развитие привыкания, физической и психологической зависимости от препарата, вплоть до токсикомании.

В связи с этим при назначении транквилизаторов пациентам с тревожными расстройствами необходимо строго придерживаться следующих принципов:

1) доза транквилизатора подбирается индивидуально (с учетом особенностей реагирования пациента на препарат, а также возраста), увеличение дозы до терапевтической проводится постепенно;

2) с целью профилактики синдрома отмены рекомендуется постепенное снижение дозы препарата перед его окончательной отменой;

3) во избежание формирования привыкания и зависимости транквилизаторы назначаются коротким курсом, длительность которого следует ограничить 1–2 мес.

В случаях, когда требуется большая длительность приема, а также при наличии сопутствующей депрессивной симптоматики рекомендуется применение современных антидепрессантов. Последние эффективны и при лечении тревожно-фобических состояний, панических атак.

Лечение депрессивных расстройств

За рубежом, а в последние годы и у нас в стране депрессии легкой и средней степени тяжести у кардиологических больных успешно лечат кардиологи или врачи общей

практики. Это стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику качественно новых антидепрессантов, лишенных отрицательных побочных эффектов традиционных трициклических антидепрессантов (ТЦА).

Назначение ТЦА кардиологическим больным крайне нежелательно вследствие их негативного влияния на сердечно-сосудистую систему. Известно, что применение амитриптилина и других ТЦА в терапевтических дозах сопровождается рефлекторной тахикардией, ортостатической гипотонией, особенно у пожилых больных, удлинением интервалов PQ, QRS и QT, более выраженным у пациентов с исходными нарушениями проводимости. Нельзя не учитывать неблагоприятные поведенческие эффекты, возникающие на фоне лечения ТЦА, – сонливость, снижение уровня внимания, ухудшение памяти, затруднение интеллектуальной деятельности, нарушение тонкой координации движений. Стремясь минимизировать описанные побочные эффекты, врачи нередко назначают очень малые дозы ТЦА (например, 1/4–1/2 таблетки амитриптилина в день), которые недостаточны для получения антидепрессивного эффекта (минимальная терапевтическая доза амитриптилина составляет 2–3 таблетки в сутки). Побочные соматотропные и поведенческие эффекты ТЦА связаны с их неселективностью – влиянием на несколько групп рецепторов ЦНС (α_1 -адренорецепторы, серотониновые, мускариновые и гистаминовые H1-рецепторы).

Антидепрессанты нового поколения обладают селективностью и в связи с этим лишены побочных свойств, характерных для ТЦА. Они почти не уступают ТЦА по антидепрессивной эффективности и превосходят их по переносимости и безопасности применения. Несмотря на большой арсенал современных антидепрессантов, их эффективность у больных ССЗ изучена недостаточно. Исключение составляют селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Из группы ССОЗС в кардиологической практике в нашей стране широко используется тианептин. По химической структуре препарат относится к атипичным ТЦА, а по механизму действия является ССОЗС. Препарат увеличивает количество и длину апикальных дендритов пирамидальных клеток гиппокампа, а также понижает реактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в ответ на стресс. Тианептин обладает антидепрессивным, противотревожным и умеренно активирующим эффектами. Препарат хорошо переносится, не вызывает клинически значимой ортостатической гипотонии, не влияет на уровень артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и другие гематологические показатели [2, 4].

Вместе с тем необходимо отметить, что у больных с кардиальной патологией из всего арсенала современных антидепрессантов наиболее изучены (в том числе в рамках крупных многоцентровых исследований) эффективность и безопасность группы СИОЗС.

Препараты группы СИОЗС тормозят обратное проникновение серотонина из синаптической щели внутрь пресинаптического нейрона и не оказывают существенного влияния на другие нейромедиаторы. Свое название СИОЗС получили из-за большей селективности в отношении блокирования обратного захвата серотонина, чем обратного захвата норадреналина (по меньшей мере в 10 раз). Кроме того, СИОЗС имеют незначительное сродство к α_1 -адренорецепторам, м-холинорецепторам, гистаминовым H1-рецепторам, что обеспечивает их хорошую переносимость. СИОЗС в отличие от ТЦА не обладают способностью к блокированию медленных натриевых каналов, в связи с чем они более безопасны при передозировке. Побочные эффекты препаратов этой группы минимальны, особенно при соблюдении рекомендованных доз. Описаны побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (сухость во рту, тошнота, диарея), а также сонливость, головные боли, головокружение, тремор, потливость. Побочные

эффекты отмечаются редко, как правило, на 1-й неделе лечения и редуцируются самостоятельно. В большинстве случаев отмены препарата не требуется.

Препараты группы СИОЗС обладают не только антидепрессивным, но и противотревожным (анксиолитическим) действием, в связи с чем они эффективны при наличии у больных депрессией сопутствующей тревожной симптоматики, панических атак, фобических синдромов.

Препараты группы СИОЗС имеют благоприятный кардиальный профиль. Так, по данным S.Roose и соавт. [19], 7-недельная терапия флуоксетином в дозе 60 мг/сут у больных ИБС с сопутствующей депрессией (47% больных перенесли инфаркт миокарда) не вызвала каких-либо кардиальных осложнений, не влияла на уровень АД, проводимость и желудочковую эктопическую активность и сопровождалась статистически достоверным снижением ЧСС на 5 уд/мин.

Особенно отчетливо преимущества СИОЗС при назначении больным ССЗ проявляются при их сопоставлении с ТЦА. Рандомизированное контролируемое 6-недельное сравнительное исследование пароксетина (в суточной дозе до 40 мг) и нортриптилина (аналог amitриптилина) у больных ИБС с депрессией, перенесших инфаркт миокарда не ранее чем за 3 мес до вступления в исследование, наглядно показало преимущества СИОЗС [20]. Терапия пароксетином не сопровождалась статистически значимыми изменениями уровня АД, ЧСС, нарушениями сердечного ритма и проводимости. По причине кардиальных осложнений из исследования досрочно выбыл только 1 больной из группы пароксетина и 7 больных из группы нортриптилина (всего в исследовании участвовал 81 больной). На фоне нортриптилина было отмечено увеличение средней ЧСС на 11% (с 75 до 83 уд/мин), наблюдалось также статистически значимое увеличение случаев ортостатической гипотонии и нарушений процесса реполяризации миокарда, по данным ЭКГ. При этом препараты были одинаково эффективны в отношении купирования депрессивных нарушений.

Хотя все СИОЗС имеют сходный механизм действия, отдельные препараты этой группы различаются по химической структуре, а также по степени связывания с несеротониновыми рецепторами ЦНС, т.е. по степени селективности. Наибольшей селективностью в группе СИОЗС обладает циталопрам, что обеспечивает его хорошую переносимость и безопасность у наиболее уязвимых групп больных (пожилые пациенты, больные ССЗ с органическими поражениями нервной системы).

Отсутствие гемодинамически нежелательных сдвигов, нарушений ритма и проводимости у больных ИБС на фоне приема циталопрама установлено в целом ряде исследований [21, 22]. Нами проведено исследование клинической эффективности циталопрама и безопасности его применения у больных ИБС через 3–6 мес после перенесенного ИМ. 42-дневный курс лечения циталопрамом в суточной дозе 20 мг (1 таблетка 1 раз в день, вечером) обеспечил значительный антидепрессивный эффект (снижение суммарного балла по опроснику депрессии Бека на 50% и более от исходного уровня) у 89% больных. Больные отмечали улучшение настроения, нормализацию сна (облегчение засыпания, увеличение продолжительности сна, исчезновение чувства невыспанности), улучшение аппетита, уменьшение чувства беспокойства, страха за сердце, раздражительности. Препарат оказывал некоторый стимулирующий эффект: уменьшалась утомляемость, возрастала двигательная активность, работоспособность. Помимо улучшения психологического статуса отмечалась редукция соматических жалоб, в том числе жалоб на боли и неприятные ощущения в области сердца, перебои в работе сердца, чувство похолодания и онемения конечностей. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика показателей качества жизни больных (увеличение суммарного показателя качества жизни к концу курса лечения на 28,4%; $p < 0,001$). Кардиальный

профиль циталопрама у больных ИБС, перенесших ИМ, был благоприятным. Препарат не влиял на уровень АД, ЧСС, не оказывал аритмогенного и проишемического эффектов (по данным суточного мониторирования ЭКГ). Переносимость циталопрама у 74% больных была отличной, у 21% – хорошей. Сходные данные относительно благоприятного кардиального профиля и хорошей переносимости циталопрама были получены в ходе метаанализа нескольких исследований с участием 1400 пациентов, 30% из которых были лицами пожилого возраста [21].

Вместе с тем один представитель группы СИОЗС изучен в плане его прогностического влияния на течение ССЗ – сертралин. В 2002 г. были опубликованы результаты исследования SADHART (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial) [23]. Это крупное многоцентровое международное исследование, направленное на изучение эффективности, безопасности и прогностической значимости лечения сертралином больных, перенесших инфаркт миокарда или другой острый коронарный синдром и имеющих коморбидную депрессию. Всего в исследование были включены 3355 больных, 17% из которых имели симптомы большой депрессии. Полностью соответствовали критериям лечебной фазы исследования 376 больных, которые были рандомизированы в группу сертралина (n=186) или плацебо (n=183). Исследование было двойным слепым, длительность лечебного периода составляла 6 мес. Сертралин назначали в суточной дозе от 50 до 200 мг в зависимости от состояния пациента. Установлен благоприятный кардиальный профиль (отсутствие влияния на все изучавшиеся кардиальные параметры) препарата, отсутствие нежелательных межлекарственных взаимодействий со средствами, назначенными по поводу ИБС (за период наблюдения каждый больной ИБС принимал в среднем 11 препаратов), а также высокая эффективность сертралина при лечении рекуррентной депрессии. На фоне приема сертралина установлено достоверно меньшее количество сердечно-сосудистых осложнений и примерно 20% снижение совокупного кардиоваскулярного риска у больных ИБС с рекуррентной депрессией.

Эти данные нашли подтверждение еще в одном крупном многоцентровом рандомизированном исследовании с участием более 2400 больных с депрессией после перенесенного инфаркта миокарда – Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) trial [24]. Результаты вторичного анализа результатов исследования свидетельствуют о том, что лечение сертралином больных с депрессией после инфаркта миокарда снижает последующую кардиоваскулярную заболеваемость и смертность (на 43% снижается комбинированный риск реинфаркта и смерти в сравнении с плацебо).

Сертралин эффективен не только в отношении купирования депрессии (в том числе постинсультной [25]), но имеет также выраженное противотревожное (анксиолитическое) действие, успешно применяется в терапии панических атак [26].

Учитывая небольшой опыт кардиологов и врачей общей практики в лечении депрессий у больных ССЗ, целесообразно рекомендовать им придерживаться следующих основных принципов:

1. Отдавать предпочтение антидепрессантам нового поколения с благоприятным кардиальным профилем (СИОЗС и ССОЗС).

2. Не превышать рекомендуемые дозы антидепрессантов. Для группы СИОЗС это следующие суточные дозы: сертралин – 50–100 мг (1–2 таблетки в сутки), циталопрам – 20 мг (1 таблетка в сутки), флуоксетин – 20 мг (1 таблетка в сутки), флувоксамин – 100 мг (1–2 таблетки в сутки), пароксетин – 20 мг (1 таблетка в сутки). Рекомендуемая суточная доза тианептина 37,5 мг (1 таблетка 3 раза в сутки), у пожилых больных – 25 мг (1 таблетка 2 раза в сутки). Эти дозы являются начальными и в то же время терапевтическими при депрессиях

легкой и средней тяжести, т.е. в большинстве случаев титрации дозы не требуется.

3. Учитывать некоторую отсроченность клинического эффекта большинства антидепрессантов: антидепрессивный эффект постепенно нарастает и становится значимым к концу первых 2 нед терапии. Желательно проинформировать об этом больного с тем, чтобы он не ожидал немедленного положительного эффекта от приема антидепрессанта.

4. Соблюдать определенную длительность курсового приема – не менее 1,5 мес. При выраженных депрессивных расстройствах длительность лечения может быть увеличена до 4–6 мес и более в зависимости от состояния пациента. Для антидепрессантов нового поколения привыкание, а также синдром отмены не характерны. Эта особенность действия позволяет проводить отмену антидепрессанта одномоментно, без предварительного снижения дозы, даже после длительного (несколько месяцев) курса лечения.

Литература

1. Katon W, Schulberg H. *Epidemiology of depression in primary care. Gen Hosp Psychiatry* 1992; 14: 237–47.
2. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А. и др. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. *Кардиология*. 2005; 8: 38–44.
3. Краснов В.М. Психиатрические расстройства в общемедицинской практике. *РМЖ*. 2002; 25 (144): 1187–91.
4. Смулевич А.Б. *Депрессии в общемедицинской практике*. М., 2000.
5. Погосова Г.В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. *Кардиология*. 2002; 4: 86–91.
6. Психоэмоциональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: масштабы проблемы, вопросы диагностики. *Кардиоваскул. тер. и профилактика*. 2005; 6: 82–8.
7. Feuerstein C. *Neurophysiological data concerning fatigue. Role of activator reticular formation. Entretiens de Bichat*. 1992; 11–9.
8. Achard J. *A polyvalent approach to the treatment of post-infectious asthenia: Arcalion. C R Ther Pharm Clin* 1985; 4: 23–7.
9. Le Bouedec G, Beytout M, Suzanne E, Jacquetin B. *Use of polyvalent antiasthenic agent during the postpartum period. Arcalion Trib Med* 1985; 6–13: 53–4.
10. Danel J, Cristol R. *The rehabilitation of patients with coronary artery disease: contribution of a new drug. Med Int* 1974; 9: 165–9.
11. Авдошин В.П. и др. Энерион в лечении астенического синдрома у пациентов с ДГПЖ. *Врачебн. сословие*. 2004; 7: 13–5.
12. Madelanat P, Helal H, Crequat J. *Effects of Arcalion on a group of oarsmen during training for competitive rowing. Ther Advances* 1991; (May–June): 11–6.
13. Вейн А.М. и др. Энерион в лечении астении в рамках психовегетативного синдрома. *Лечение нервн. болезней*. 2003; 3: 43–9.
14. Артеменко А.Р., Окин В.Ю. Грандаксин в лечении психотерапевтических болезней. *Лечение нервн. бол.* 2001; 1: 24–7.
15. Соловьева А. Д., Буячинская А. И. Грандаксин в лечении предменструального синдрома. *Лечение нервн. бол.* 2001; 3 (5): 29–31.
16. Вейн А.М., Ряус М.В. Грандаксин в лечении эпизодической головной боли напряжения. *Лечение нервн. бол.* 2000; 1: 14–6.

17. Kato R, Ooi K, Ueno K. A case in which tofisopam was effective for treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Yakugaku Zasshi* 2003; 123 (5): 365–8.
18. Осипенко М.Ф., Храмов Ю.А., Макарова Т.А., Вдовенко Е. Г. Роль грандаксина в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Тер. арх.* 2000; 72 (10):7.
19. Roose SP, Glassman AH, Attia E et al. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1998; 5: 660–5.
20. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 287–91.
21. Позосова Г.В., Жидко Н.И., Михеева Т.Г., Байчоров И.Х. Клиническая эффективность и безопасность циталопрама у больных с депрессией после перенесенного инфаркта миокарда. *Кардиология.* 2003; 1: 24–9.
22. Rasmussen SL, Overo KF, Tanghoj P. Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analysis. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 5: 407–15.
23. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701–9.
24. Glassman AH. Does Treating Post-Myocardial Infarction Depression Reduce Medical Mortality? *Arch Gen Psych* 2005; 62: 711–2.
25. Балунев О.А., Захаров Д.В., Мокшанцев П.С. и др. Лечение постинсультной депрессии в раннем восстановительном периоде: опыт применения сертралина. *Клин. фармак. и тер.* 2005; 14 (2): 90–2.
26. Вознесенская Т.Г., Фадеев А.В. Стимулотон в лечении больных с паническими атаками. *Лечение нервн. бол.* 2004; 1 (13): 28–32.