

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДАПТОЛА В ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

С.М. Крыжановский*, М.А. Самушия, И.К. Иосава, М.А. Берестовой

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

ADAPTOL EFFECTIVENESS IN THE THERAPY OF ANXIETY-DEPRESSIVE SYNDROME IN PATIENTS WITH SOMATIC PATHOLOGIES: A SYSTEMATIC ANALYSIS

S.M. Kryzhanovskiy*, M.A. Samushia, I.K. Iosava, M.A. Berestovoy

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

* E-mail: smk@inbox.ru

Аннотация

Проблема распространенности тревоги и депрессии является актуальной в современном обществе. **Цель** – обзор обобщенных данных по эффективности применения Адаптола в терапии тревожно-депрессивных расстройств при разнообразной соматической патологии с помощью систематического анализа. **Материалы и методы.** Проведен поиск статей в следующих научных базах данных: PubMed, Cochrane, ClinicalTrials, ICTRP, Google Scholar, eLibrary.ru, КиберЛенинка за все время по ключевым словам и/или их комбинациям: «adaptole», «human», «адаптол», «клинические исследования». Отбор источников данных для анализа проводили в три этапа согласно установленным критериям: исследование применения Адаптола в дозе 1000 мг в сутки, курсом четыре и шесть недель у пациентов с соматической патологией и наличие описаний исходов (динамика тревожного, депрессивного синдромов, оценка качества жизни пациентов). Статистический анализ проводили с использованием специализированного программного обеспечения STATA 14.2. Количественные данные (большинство конечных точек) описаны с помощью средних (m) ± стандартная ошибка среднего (SE). Качественные показатели оценивали по частоте (%). Статистически значимыми считались различия $p \leq 0,05$. Для отсутствующих данных была использована процедура Last Observation Carried Forward. **Результаты.** Систематический обзор объединил данные 269 пациентов из девяти исследований. Анализ объединенных данных продемонстрировал статистически значимое уменьшение тревоги через четыре и шесть недель от начала терапии Адаптолом. Отмечалось снижение выраженности реактивной тревоги на 15.9 балла и уровня личностной тревоги на 11 баллов по шкале Спилбергера – Ханина. Интенсивность тревоги снизилась на 1.8 балла по шкале HADS. По окончании приема Адаптола произошло улучшение качества жизни пациентов вне зависимости от основной нозологии: показатель физического функционирования увеличился на три балла, показатель психического здоровья – на 4.7 балла по шкале SF-36. **Заключение.** Применение Адаптола оправдано при соматической патологии. Включение Адаптола в схему терапии основного заболевания приводит к значимому снижению уровня тревоги и, как следствие, улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: Адаптол, эмоциональные нарушения, тревога, соматические заболевания.

Abstract

In modern society, the problem of anxiety and depression is quite relevant. **Purpose.** To review and to analyze summarized data on Adaptole effectiveness in the treatment of anxiety and depressive disorders in patients with various somatic pathologies. **Materials and methods.** This review is based on pertinent articles retrieved by a systematic search of PubMed, Cochrane, ClinicalTrials, ICTRP, GoogleScholar, eLibrary.ru, CyberLeninka by keywords and/or their combinations: "adaptole", "human", "адаптол", "clinical research". Publication period was unlimited. Data sources for analysis were selected in three stages by the developed criteria: Adaptole intake at dosage 1000 mg per day; four- and six-week course in patients with somatic pathologies; and available descriptions of outcomes (dynamics of anxiety, depressive syndrome, assessment of the quality of life). Statistical analysis was performed with specialized STATA 14.2 software. Quantitative data (most endpoints) were described using means (m) ± standard error (SE). Qualitative data were assessed by frequency in %. Differences $p \leq 0.05$ were considered statistically significant. Last Observation Carried Forward procedure was used for missing data. **Results.** The systematic review has pooled data from 269 patients from nine trials. Assessment of the summarized data demonstrated a statistically significant reduction in anxiety after four and six weeks of therapy with Adaptole. Reactive anxiety decreased by 15.9 points and personal anxiety – by 11 points according to Spielberger-Khanin scale. Anxiety intensity decreased by 1.8 points by HADS scale. At the end of Adaptole therapy, patients had better quality of life regardless of their main nosology: indicators of physical functioning increased by three points, indicators of mental health by 4.7 points according to SF-36 scale. **Conclusion.** Adaptole therapy is recommended to patients with somatic problems. Adaptole therapy, being included into the basic curative course, significantly reduces level of anxiety and, as a result, improves the quality of life of patients.

Key words: Adaptole, emotional disorders, anxiety, somatic diseases.

Ссылка для цитирования: Крыжановский С.М., Самушия М.А., Иосава И.К., Берестовой М.А. Эффективность Адаптола в терапии тревожно-депрессивного синдрома у пациентов с соматической патологией: систематический анализ. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 1: 43–50.

Депрессия и тревожные расстройства – наиболее часто диагностируемые формы психической патологии. По данным ВОЗ (2022), психическими расстройствами страдают более 500 млн человек, на фоне пандемии COVID-19 распространенность тревожно-депрессивных расстройств выросла на 25%. По данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (2016), включившего 16 877 человек из различных регионов РФ, распространенность тревоги и депрессии составляет 46.3 и 25.6% соответственно, более трети случаев приходится на клинически значимые нарушения [1, 2].

Психоэмоциональные расстройства, в том числе депрессия и тревога, являются независимыми факторами риска неинфекционных заболеваний и способствуют повышению риска развития такой соматической патологии, как хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) [2, 3, 4–6]. В частности, исследование распространенности тревоги среди пациентов с АГ показали, что уровень реактивной тревоги выше «нормы» зарегистрирован у 30.2%, а личностной тревоги – у 30.6% из них [7]. Высокий уровень тревожности в течение первых пяти лет увеличивает риск развития АГ и инсульта, а также риск развития инфаркта миокарда в течение 10 лет [8]. Важным является тот факт, что эмоциональные нарушения изменяют качество жизни пациентов [5, 9–11]. Тревожные расстройства снижают трудоспособность и продуктивность в 2–2.5 раза и почти в два раза увеличивают затраты на медицинское обслуживание. У 39% больных с тревожными расстройствами отмечается нарушение социального функционирования, что проявляется в снижении производительности труда, уменьшении контактов с окружающими, невыполнении повседневных обязанностей [12]. Таким образом, своевременная диагностика и коррекция психоэмоциональных расстройств, коморбидных различной соматической патологии, является обоснованной.

Цель систематического анализа – обзор обобщенных данных по эффективности применения Адаптола в терапии тревожно-депрессивных расстройств при разнообразной соматической патологии.

Материалы и методы

Проведен поиск статей в следующих научных базах данных: PubMed (<https://www.nlm.nih.gov>), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/central>), National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<https://www.who.int/ictrp/en/>), Google Scholar (<https://scholar.google.ru/>), eLibrary.ru (<http://elibrary.ru>), КиберЛенинка (<http://cyberleninka.ru>) за все время. На первом этапе была проведена поисковая работа в перечисленных базах данных с использованием ключевых слов и/или их комбинаций: «adapto», «human», «адаптол», «клинические исследования». На втором этапе два исследователя просматривали аннотации и исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. На третьем этапе был про-



Рис. 1. Схема выбора исследований

веден отбор полных текстов статей на соответствие критериям включения.

Основные критерии соответствия источников литературы для реализации поставленной цели систематического анализа: рандомизированные и нерандомизированные, контролируемые и неконтролируемые исследования, исследования эффективности применения Адаптола в дозе 1000 мг в сутки, курсом четыре и шесть недель у пациентов с соматической патологией и наличием описаний исходов (динамика тревожного, депрессивного синдромов, оценка качества жизни пациентов). В результате поиска в базах данных было найдено 84 исследования. После повторных скринирований было отобрано девять статей по изучению применения Адаптола в дозе 1000 мг в сутки при тревожных и депрессивных синдромах на фоне соматической патологии (рис. 1). В одной из них описано исследование длительностью шесть недель, в остальных восьми – длительностью четыре недели.

Потенциальный риск предвзятости был оценен как высокий, неопределенный, низкий. Для определения риска использовали рекомендации: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins J., 2021) [13]; ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions (Sterne J., 2016) [14]. Процесс проводили вручную для каждого протокола отобранного исследования. Результаты продемонстрированы на рис. 2, 3.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Воробьева, 2016	+	+	-	-	-	-
Баранцевич, 2016	+	-	-	-	-	-
Маркин, 2013	X	X	X	X	X	X
Маркин, 2015	X	X	X	X	X	X
Кожокова, 2014	-	-	-	X	X	X
Турсунова, 2011	+	-	-	-	-	-
Лапшина, 2012	+	X	-	-	-	-
Любавская, 2016	X	X	X	X	X	X
Шутеева, 2015	X	X	X	X	X	X

D1 – использование процедуры ослепления
 D2 – отклонение от запланированных вмешательств
 D3 – неполный перечень полученных данных
 D4 – сокрытие в измерении результата
 D5 – выборочное предоставление результатов
 Overall – общий риск предвзятости

■ Низкий риск ■ Неопределенный риск ■ Высокий риск

Рис. 2. Оценка риска предвзятости для каждого исследования

Анализ интенсивности тревоги и качества жизни оценивали при помощи следующих показателей: баллы шкалы Спилбергера – Ханина, разделов «реактивная тревога» и «личностная тревога»; баллы шкалы Hospital Anxiety and Depression Scale, доменов Anxiety (HADS-A) и Depression (HADS-D); баллы шкалы оценки качества жизни Short Form-36 (SF-36), разделов «физическое функционирование» и «психическое здоровье».

Статистический анализ проводили с использованием специализированного программного обеспечения STATA 14.2 (Copyright 1985–2015 StataCorp LLC, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA). Количественные данные (большинство конечных точек) описаны с помощью средних (m) ± стандартная ошибка среднего (SE). При непосредственном отсутствии в публикации показателя SE его рассчитывали исходя из имеющихся в публикации данных. Качественные показатели оценивали по частоте (%). Статистическая значимость формально рассчитана из гипотезы H0:

ES = 0, где ES – величина эффекта. Степень неоднородности оценивали визуально с помощью древовидного графика и расчетного коэффициента I² с использованием следующей интерпретации неоднородности: 0–25% – гомогенные исследования, 25–50% – низкая степень гетерогенности, 50–75% – умеренная и более 75% – высокая степень гетерогенности. Статистически значимыми считались различия при p ≤ 0.05. В связи с тем что при анализе литературных источников не нашлось достаточно данных, чтобы провести анализ конечных точек через шесть недель терапии, была использована процедура Last Observation Carried Forward (LOCF).

Результаты

Согласно критериям соответствия в анализ вошли девять исследований: два рандомизированных, пять контролируемых, два неконтролируемых. Анализ объединил данные 269 пациентов с ИБС, цереброваскулярной болезнью, СД, панкреатитом, цервикогенной головной болью в сочетании с эмоциональными нарушениями, которые прошли курс терапии Адаптолом. Исследования максимально соответствовали критериям включения, исключения, наличия конечных точек. Во всех отобранных исследованиях были использованы валидированные шкалы и методики для диагностики эмоциональных нарушений и контроля терапии. Основные характеристики включенных исследований и популяции пациентов (количество включенных пациентов, половой состав, возраст, результаты тестирования по шкалам оценки эмоционального статуса) представлены в табл. 1.

Влияние Адаптола на уровень тревожности

Реактивную и личностную тревожность оценивали по шкале Спилбергера – Ханина на момент начала и по окончании терапии. Динамика реактивной тревожности оценена в шести исследованиях [16–18, 20, 22, 23]. Средний балл по всем исследованиям составил 54.2, что является показателем высокого уровня выраженности тревоги. Все исследования продемонстрировали снижение уровня реактивной тревоги к концу исследования (табл. 1). Во всех исследованиях пациенты перешли в группу с низким уровнем выраженности тревоги. В объединенный анализ не вошло одно исследование [22] в связи с недостаточностью имеющихся

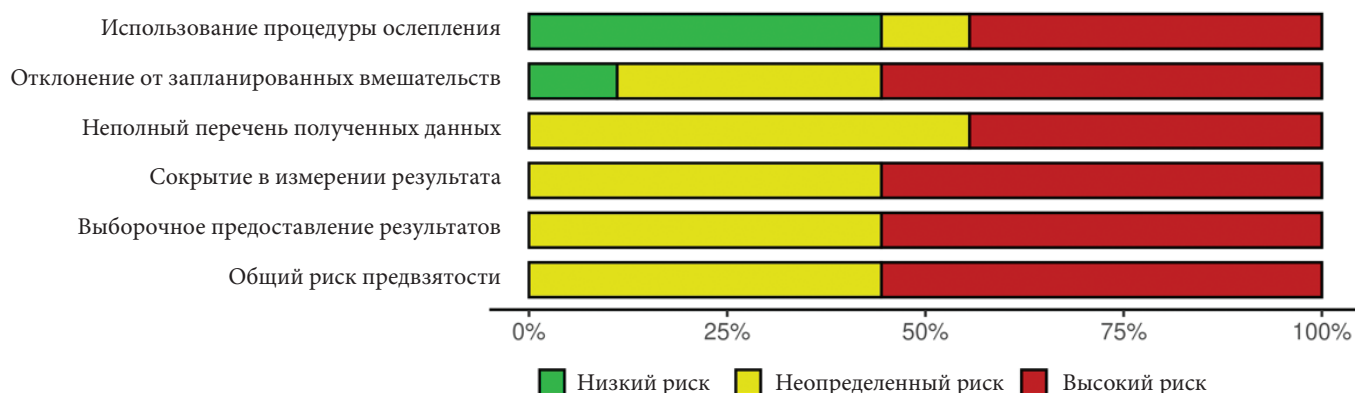


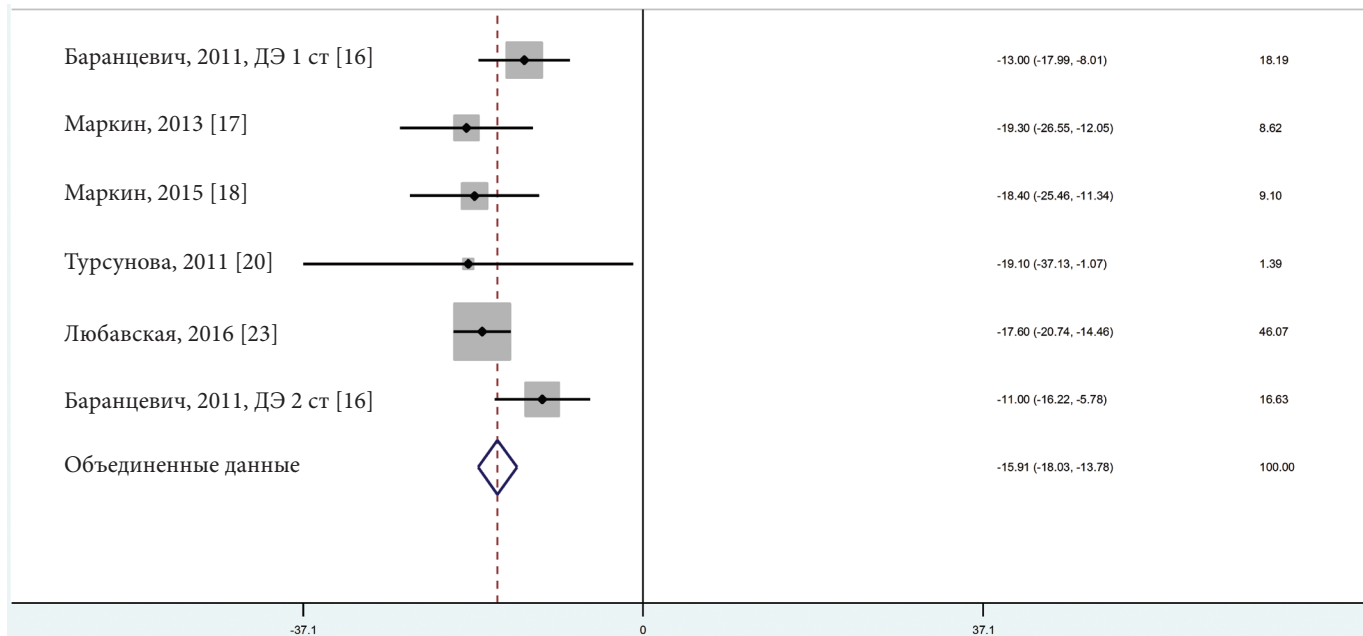
Рис. 3. Суммарный риск предвзятости для всех включенных исследований

Основные характеристики исследований и популяции, включенных в систематический анализ

Оцениваемая характеристика	Воробьева О.В., 2016 [15]	Баранцевич Е.Р., 2011 [16]	Маркин С.П., 2013 [17]	Маркин С.П., 2015 [18]	Кожокова Л.З., 2014 [19]	Турсунова К.Б., 2011 [20]	Лапшина Л.А., 2008 [21]	Любавская С.С., 2016 [23]	Шутеева Т.В., 2015 [22]
Дизайн исследования	Открытое сравнительное рандомизированное	Открытое контролируемое	НИ	НИ	Контролируемое	Рандомизированное	Нерандомизированное контролируемое	Контролируемое нерандомизированное	Контролируемое нерандомизированное
Соматическая патология	ХИГМ	ХИГМ	ИБС	СД	ИБС	ЦГБ	ИБС	Панкреатит	ОНМК
Длительность исследования, недель	6	4	4	4	4	4	4	4	4
Количество пациентов, n	29	35	29	19	42	30	40	20	25
Возраст, годы, $m \pm SD^3$	НД	НД	49.7 ± 2.8	57.4 ± 4.7	52	38.0 ± 2.8	56.2 ± 1.8	НД	НД
Женщины, n (%)	18 (62)	20 (57)	НД	НД	11 (26)	НД	18 (45)	НД	НД
Шкала Спилберга – Ханина, реактивная тревога, баллы, $m \pm SD^*$	НД	ДЭ 1-й ст. 44 ± 10.5 / 31 ± 9.8 ДЭ 2-й ст. 52 ± 11.3 / 41 ± 10.1	44.6 ± 3.7 / 25.3 ± 3.4	44.8 ± 1.7 / 26.4 ± 3.6	НД	50.2 ± 9.2 / 31 ± 7.3	НД	60.2 ± 1.2 / 42.6 ± 1.6	51.6 / 41.4
Шкала Спилберга – Ханина, личностная тревога, баллы, $m \pm SD^*$	НД	ДЭ 1 ^а 41 ± 11.2 / 37 ± 10.5 ДЭ 2-й ст. 48 ± 10.9 / 42 ± 10.3	43.5 ± 4.1 / 26.7 ± 4.2	47.4 ± 1.6 / 27.8 ± 4	НД	НД	НД	59.7 ± 1.9 / 45.6 ± 1.9	48.6 / 40.1
HADS-A ³ , баллы, $m \pm SD^*$	13.9 ± 0.7 / 7.4 ± 2.7	НД	НД	НД	9.42 ± 0.49 / 8.04 ± 0.25	НД	НД	13.6 ± 1.8 / 7.8 ± 0.8	НД
HADS-D ⁶ , баллы, $m \pm SD^*$	7.06 ± 0.85 / 6.79 ± 1.41	НД	НД	НД	6.62 ± 0.52 / 6.42 ± 0.39	НД	НД	НД	НД
SF-36 ⁷ , физическое здоровье, баллы, $m \pm SD^*$	50.3 / 63.6	43.5 ± 1.06 / 45.85 ± 0.82	НД	НД	НД	НД	НД	41.8 ± 1.64 / 46.6 ± 1.5	НД
SF-36, психическое здоровье, баллы, $m \pm SD^*$	45 / 66.6	49.7 ± 0.75 / 53.5 ± 0.75	НД	НД	НД	НД	НД	48.1 ± 2.1 / 59.6 ± 1.04	НД

Примечание. НИ – наблюдательное исследование; ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ЦГБ – цервикогенная головная боль; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; SF-36 – Short Form-36; M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

* Данные, полученные при включении пациентов в исследования / данные, полученные в конце наблюдения.



Примечание. ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия.

Рис. 4. Динамика реактивной тревожности по шкале Спилберга – Ханина. Гетерогенность I² = 31.1%

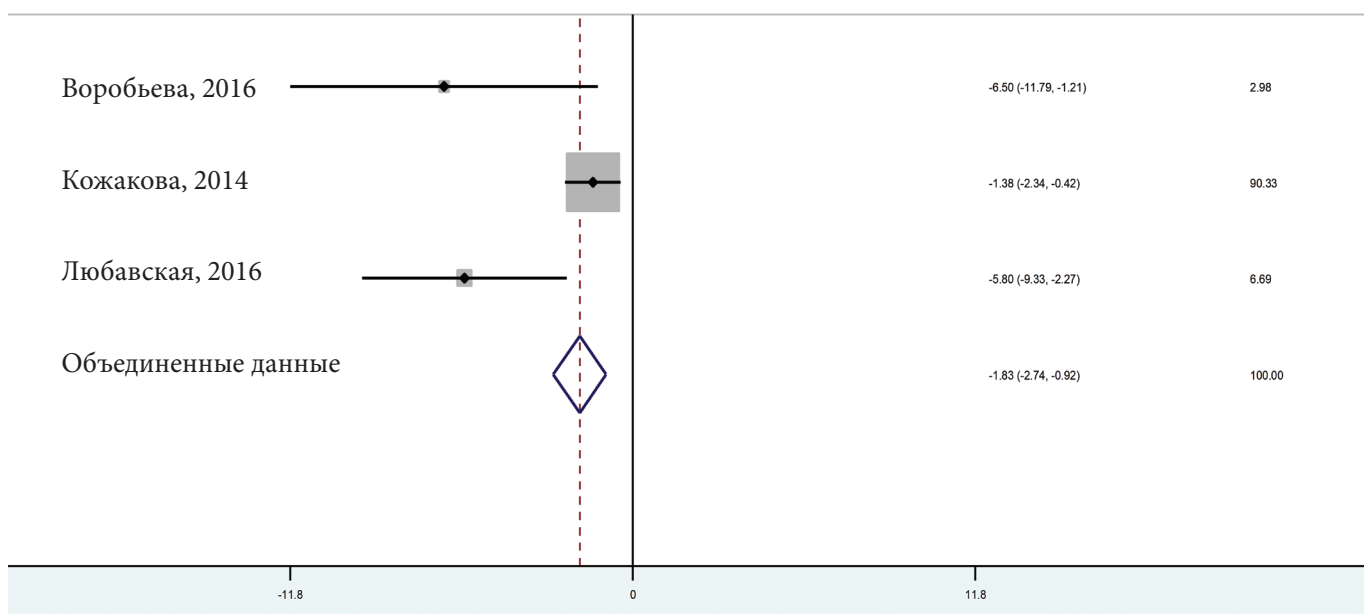


Рис. 5. Динамика тревожности по шкале HADS-A. Гетерогенность $I^2=77.0\%$

данных. Статистический анализ ES показал значимое снижение выраженности реактивной тревоги во всех исследованиях. В общей популяции количество баллов по шкале Спилбергера – Ханина уменьшилось на 15.9 балла к окончанию приема Адаптола, что является статистически значимым ($p < 0.0001$) (рис. 4).

Динамика личностной тревоги оценена в пяти исследованиях [16–18, 22, 23]. Исходный уровень личностной тревожности по всем исследованиям составил 51.6 балла, что свидетельствует об уровне выраженной тревоги. Все исследования продемонстрировали снижение уровня личностной тревоги к концу приема Адаптола. Объединенный анализ показал достоверное уменьшение выраженности личностной тревоги на 11 баллов ($p = 0.001$).

Влияние Адаптола на выраженность тревоги и депрессии

Шкалу HADS использовали для оценки выраженности тревоги в трех исследованиях [15, 19, 23]. Средний балл по анализируемым исследованиям составил 10.9, что соответствует субклинической тревоге. Статистический анализ SE баллов по шкале HADS-A показал достоверное уменьшение выраженности тревоги на 1.8 балла ($p < 0.0001$) (рис. 5). Из них в двух исследованиях продемонстрировано снижение уровня тревоги с клинически выраженной до субклинической [15, 23] (табл. 1).

Шкалу HADS использовали для оценки выраженности депрессии в двух исследованиях [15, 19], оба продемонстрировали незначительное снижение уровня депрессии (табл. 1).

Оценка влияния Адаптола на качество жизни

Качество жизни с помощью опросника SF-36 (в категориях «физическое функционирование» и «психическое здоровье») оценивали в трех исследованиях [15, 16, 21]. К концу терапии Адаптолом во всех исследованиях зафиксировано увеличение количества

баллов в разделе «физическое функционирование», но из объединенного анализа была исключено одно исследование [15] в связи с недостаточностью имеющихся данных. Было продемонстрировано увеличение количества баллов в разделах «физическое функционирование» и «психическое здоровье» к концу терапии Адаптолом в двух исследованиях [16, 21] (табл. 1). Статистический анализ SE баллов физического функционирования по опроснику SF-36 показал улучшение на три балла ($p < 0.0001$) и психического здоровья по опроснику SF-36 – улучшение на 4.7 балла ($p < 0.0001$) (рис. 6, 7).

Анализ объединенных данных трех исследований [15, 16, 23] по изучению безопасности применения Адаптола с включением 84 пациентов продемонстрировал следующие нежелательные явления: двое больных отмечали сонливость в первую неделю приема Адаптола, которая затем регрессировала [15]. У двух больных на 2–5-й дни приема Адаптола появились явления невыраженной диспепсии (горечь во рту, изменение консистенции и увеличение кратности стула), после временной отмены препарата эти явления регрессировали, далее при возобновлении приема нежелательные явления не возникали [16]. Десять пациентов отмечали горечь во рту сразу же после приема препарата, у одного пациента было головокружение в первые 10 дней, которое в дальнейшем прекратилось [23]. Данных о прекращении приема препарата в этих источниках не приведено.

Обсуждение

Препарат Адаптол зарегистрирован на территории РФ (номер РУ: ЛС-001756 от 07.07.2011, владелец РУ АО «Олайнфарм», Латвия) для лечения неврозов и неврозоподобных состояний (раздражительность, эмоциональная неустойчивость, тревога, страх), улучшения переносимости нейролептиков и транквилизаторов с целью устранения вызываемых ими соматовегетативных и неврологических побочных эффектов;

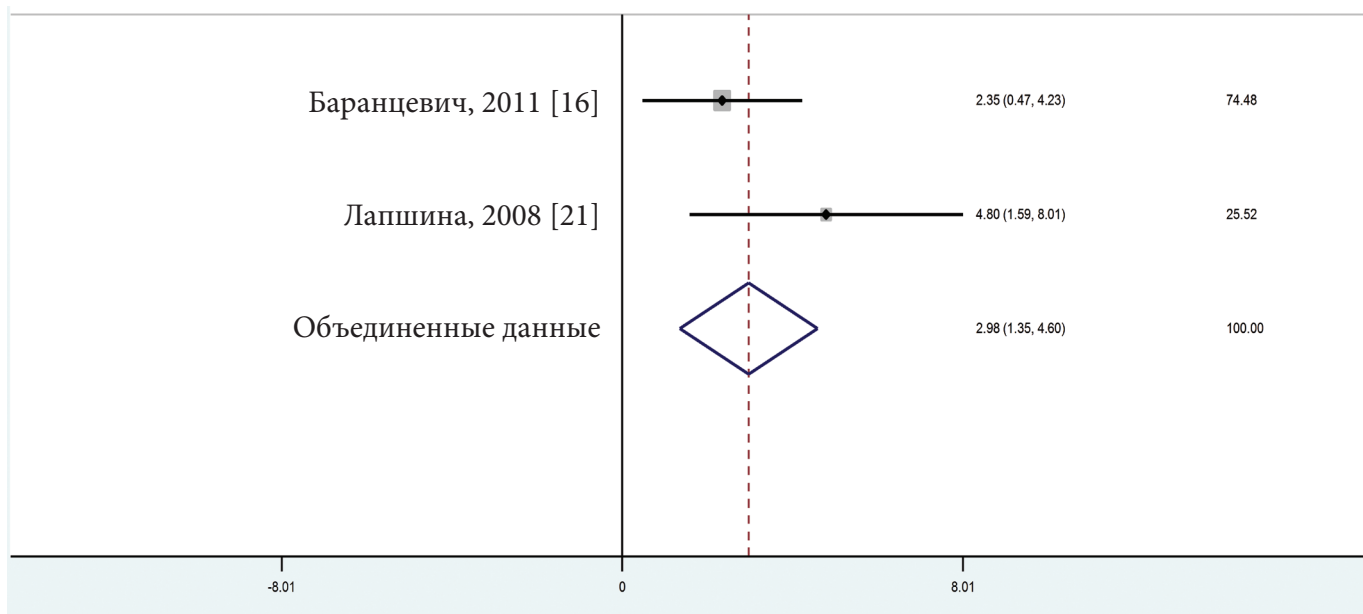


Рис. 6. Динамика баллов домена физического функционирования по опроснику SF-36. Гетерогенность $I^2 = 39.8\%$

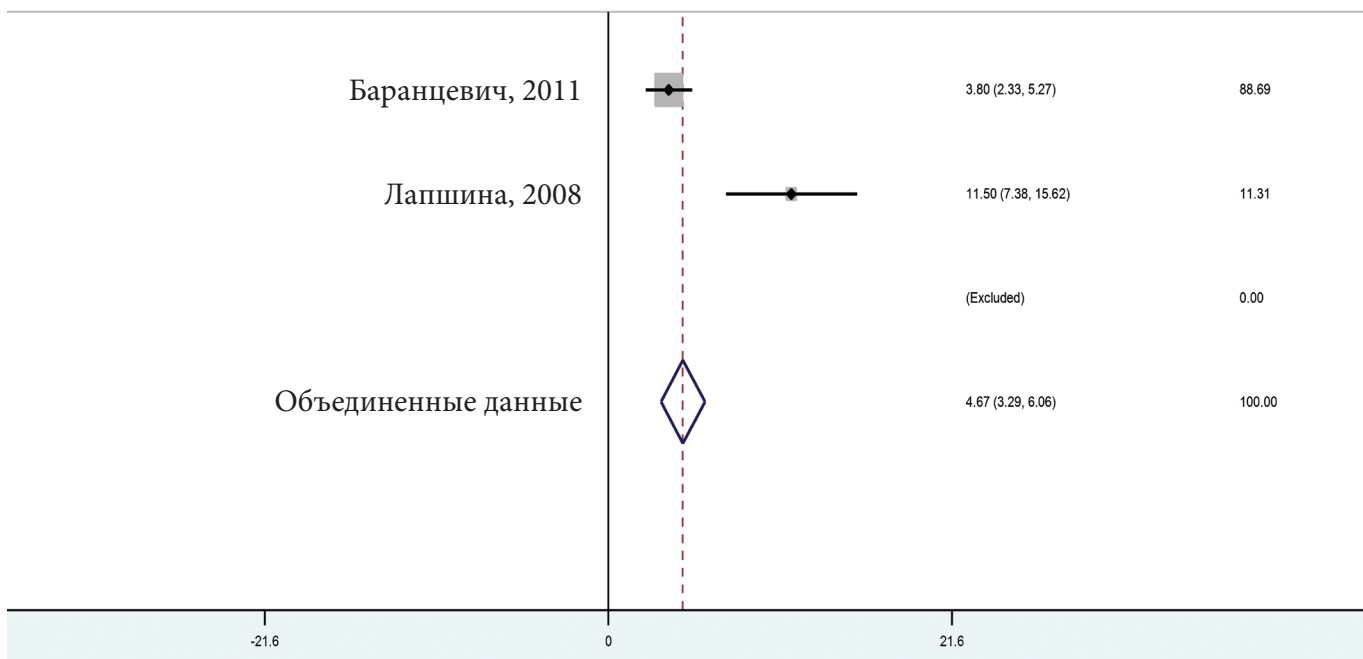


Рис. 7. Динамика баллов домена психического здоровья по опроснику SF-36. Гетерогенность $I^2 = 91.6\%$

кардиалгии различного генеза (не связанной с ИБС), а также никотиновой абстиненции (в составе комплексной терапии для уменьшения влечения к курению табака). Действующим веществом Адаптола является тетраметилтетраазабициклооктандион, который по химической структуре близок к естественным метаболитам организма. Адаптол действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на зоны гипоталамуса, отвечающие за эмоциональные проявления, а также оказывает действие на все четыре основные нейромедиаторные системы – ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции, но не оказывает периферического адрено-

блокирующего действия. Благодаря этим эффектам устраняются или ослабляются беспокойство, тревога, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Успокаивающий эффект не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений.

Систематический обзор объединил данные 269 пациентов из девяти исследований. Проведенный анализ показал эффективность применения Адаптола для терапии эмоциональных нарушений, связанных с различной соматической патологией, продемонстрировал статистически значимое уменьшение тревоги через четыре и шесть недель от начала терапии Адаптолом. Отмечено снижение выраженности реактивной тревоги

на 15.9 балла и уровня личностной тревоги на 11 баллов по шкале Спилбергера – Ханина. Интенсивность тревоги снизилась на 1.8 балла по шкале HADS. По окончании приема Адаптола произошло улучшение качества жизни пациентов вне зависимости от основной нозологии: показатель физического функционирования увеличился на три балла, показатель психического здоровья – на 4.7 балла по шкале SF-36. Полученные результаты подтверждают выводы более ранних исследований о связи качества жизни с уровнем эмоциональных нарушений [12].

Следует заметить, что исследования, включенные в анализ, имели высокую степень гетерогенности. Вероятно, это связано с большим количеством включенных нерандомизированных исследований. В связи с этим для более объективной оценки динамики тревоги и депрессии необходимо проведение рандомизированных клинических исследований с включением большого количества респондентов.

Заключение

Результаты проведенного анализа позволяют утверждать, что применение Адаптола оправдано при тревожных расстройствах у пациентов с соматической патологией. Включение Адаптола в схему терапии основного заболевания приводит к значимому снижению уровня тревоги, что сопровождается улучшением качества жизни пациентов.

Литература

1. World Health Organization, 2022. URL: www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide.
2. Шальнова С.А. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // *Терапевтический архив*. – 2014. – Т. 86. – № 12. – С. 53–60. [Shal'nova S.A. et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study) // *Terapevtichesky arkhiv* (Therapeutic Archive). – 2014. – V. 86. – № 12. – P. 53–60. In Russian] doi: 10.17116/terarkh2014861253-60.
3. Незнанов Н.Г. и др. Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний // *Терапевтический архив*. – 2018. – Т. 90. – № 12. – С. 122–132. [Neznanov N.G. et al. The prognostic role of depression as a predictor of chronic somatic diseases manifestation // *Terapevtichesky arkhiv* (Therapeutic Archive). – 2018. – V. 90. – № 12. – P. 122–132. In Russian] doi: 10.26442/00403660.2018.12.000019.
4. Кожокарь К.Г. и др. Влияние психосоциальных факторов на развитие ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 58–62. [Kozhokar K.G. et al. The influence of psychosocial factors on the development of ischemic heart disease and acute coronary syndrome // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2016. – V. 15. – № 3. – P. 58–62. In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-3-58-62.
5. Медведев В.Э. Современные направления исследований в психосоматической медицине (по итогам Конгресса Ассоциации европейских психиатров) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2011. – № 2. – С. 100–102. [Medvedev V.E. Modern trends in research in psychosomatic medicine (according to the results of the Congress of the Association of European Psychiatrists) // *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* (Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics). – 2011. – № 2. – P. 100–102. In Russian].
6. Фишман Б.Б. и др. Особенности клинической картины тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. – 2005. – Т. 6. – № 4. – С. 156–158. [Fishman B.B. et al. Features of the clinical picture of anxiety and depressive disorders in patients with arterial hypertension // *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova* (Bulletin of the I.I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy). – 2005. – V. 6. – № 4. – P. 156–158. In Russian].
7. Штарик С.Ю. Взаимосвязь повышенного уровня тревоги и артериальной гипертонии // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2010. – № 2. – С. 69–73. [Shtarik S.Yu. The relationship between increased levels of anxiety and arterial hypertension // *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii* (Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology). – 2010. – № 2. – P. 69–73. In Russian].
8. Гафаров В.В. и др. Генетические маркеры личностной тревожности как один из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (программа ВОЗ "MONICA", подпрограмма "MONICA-психосоциальная") // *Терапевтический архив*. – 2013. – Т. 85. – № 4. – С. 47–51. [Gafarov V.V. et al. Genetic markers for trait anxiety as one of the risk factors for cardiovascular diseases (WHOMONICA program, MONICA-Psychosocial subprogram) // *Terapevticheskii arkhiv* (Therapeutic Archive). – 2013. – V. 85. – № 4. – P. 47–51. In Russian].
9. Сулайманова М.Р. Тревожно-депрессивный синдром при хронических соматических заболеваниях // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. – 2013. – Т. 13. – № 7. – С. 183–187. [Sulaymanova M.R. Anxiety and depressive syndrome in chronic somatic diseases // *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta* (Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University). – 2013. – V. 13. – № 7. – P. 183–187. In Russian].

10. Гуляевская Н.В. и др. Анализ уровня тревоги, депрессии и качества жизни у лиц эндокринологического профиля // Научный вестник Омского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 1. – № 3. – С. 63–69. [Gulyaevskaya N.V. et al. Analysis of the level of anxiety, depression and quality of life in individuals with an endocrinological profile // Nauchny vestnik Omskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta (Scientific Bulletin of the Omsk State Medical University). – 2021 – Т. 1. – № 3. – P. 63–69. In Russian].
11. Капустенская Ж.И. и др. Тревожные и депрессивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста с хронической церебральной ишемией // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 90. – № 7. – С. 186–188. [Kapistenskaya Zh.I. et al. Anxiety and depressive disorders in elderly and senile patients with chronic cerebral ischemia // Sibirsky meditsinsky zhurnal (Siberian Medical Journal) (Irkutsk). – 2009. – Т. 90. – № 7. – P. 186–188. In Russian].
12. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общей медицинской практике // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 22. – С. 2–7. [Starostina E.G. Generalized anxiety disorder and anxiety symptoms in general medical practice // Russky meditsinsky zhurnal (Russian Medical Journal). – 2004. – V. 12. – № 22. – P. 2–7. In Russian].
13. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. London: Cochrane; URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
14. Sterne J.A.C. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions // BMJ. – 2016. – V. 355. – i4919.
15. Воробьева О.В. и др. Открытое сравнительное наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата Адаптол в терапии тревожно-астенических расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 3. – С. 20–24. [Vorob'eva O.V. et al. An open comparative observational study of the efficacy and safety of adaptol in anxiety-asthenic disorders in patients with chronic cerebral ischemia // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry). – 2016. – Т. 116. – № 3. – P. 20–24. In Russian]. doi: 10.17116/jnevro20161163120-24.
16. Баранцевич Е.Р. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности адаптола при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – № 9–2. – С. 68–72. [Barantsevich E.R. et al. Clinical-neurophysiological study of efficacy of adaptol in discirculatory encephalopathy // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry). – 2011. – V. 111. – № 9–2. – P. 68–72. In Russian].
17. Маркин С.П. и др. Лечение тревожных расстройств у постинфарктных больных // CardioСоматика. – 2013. – № S1. – С. 65–66. [Markin S.P. et al. Treatment of anxiety disorders in postinfarction patients // KardioSomatika (CardioSomatics). – 2013. – № S1. – P. 65–66. In Russian].
18. Маркин С.П. Неврозоподобные расстройства при сахарном диабете // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2015. – № 59. – С. 86–89. [Markin S.P. Neurotic disorders of diabetes mellitus // Nauchno-meditsinsky vestnik Tsentralnogo Chernozemya (Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye). – 2015. – № 59. – P. 86–89. In Russian].
19. Кожокова Л.З. и др. Возможности адаптола в лечении больных стенокардией I–III функционального класса // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7. – № 2. – С. 31–38. [Kozhokova L.Z. et al. The opportunities of adaptol in treatment of patients with angina i–iii functional classes // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya (Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery). – 2014. – V. 7. – № 2. – P. 31–38. In Russian].
20. Турсунова К.Б. и др. Применение адаптола у пациентов с хронической цервикогенной головной болью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – № 6. – С. 68–69. [Tursunova K.B. et al. The use of adaptol in patients with chronic cervicogenic headache // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry). – 2011. – V. 111. – № 6. – P. 68–69. In Russian].
21. Лапшина Л.А. и др. Коррекция адаптолом психопатологических проявлений и оксидативного стресса у больных, перенесших инфаркт миокарда // Врачебная практика. – 2008. – Т. 1. – С. 23–29. [Lapshina L.A. et al. Adaptol correction of psychopathological manifestations and oxidative stress in patients with myocardial infarction // Vrachebnaya praktika (Medical practice). – 2008. – V. 1. – P. 23–29. In Russian].
22. Шутеева Т.В. Способы медикаментозной коррекции невротических и психовегетативных расстройств при острых нарушениях мозгового кровообращения // Психология здоровья и болезни: клинико-психологический подход. – 2015. – С. 301–303. [Shuteeva T.V. Methods of medical correction of neurotic and psycho-vegetative disorders in acute cerd circulation disorders // Psychology of health and disease: a clinical and psychological approach. – 2015. – P. 301–303. In Russian].
23. Lyubavskaya S.S. et al. Complex therapy of chronic pancreatitis complicated by anxio-depressive disorders in railroad workers // Research Results in Pharmacology. – 2016. – V. 2. – № 4. – P. 73–86. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-73-86.