

Тревога и тревожные расстройства в практике кардиолога

Е.Г. Старостина

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.
Москва, Россия

Anxiety and anxiety disorders in cardiology practice

E.G. Starostina

M.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute. Moscow, Russia

В обзоре приведены данные о распространенности, клинической картине и клиническом значении тревожных расстройств (ТР) в практике кардиолога; рассматриваются проблемы дифференциальной диагностики соматических симптомов патологической тревоги и симптомов сердечно-сосудистых заболеваний; описаны принципы скрининга ТР у кардиологических больных. Проанализированы результаты клинических исследований роли ТР в развитии ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии и повышения риска сердечно-сосудистой смертности у лиц с патологической тревогой, рассматриваются возможные патогенетические механизмы, опосредующие эту связь. Даны практические рекомендации по лечению ТР у кардиологических больных в соответствии с международным консенсусом по тревоге в кардиологии.

Ключевые слова: тревога, тревожные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания.

The review contains data on prevalence, clinics and clinical value of anxiety disorders (AD) in cardiology practice. Differential diagnostics of pathological anxiety somatic symptoms and cardiovascular disease symptoms are reviewed. AD screening principles in cardiac patients are described. Clinical trials' results on AD input in coronary heart disease and arterial hypertension pathogenesis, as well as on cardiovascular death risk increase in patients with pathological anxiety, are analyzed. Potential pathogenetic mechanisms explaining this link are discussed. Finally, practical recommendations on AD treatment in cardiac patients are delivered, according to international consensus on anxiety in cardiology.

Key words: Anxiety, anxiety disorders, cardiovascular disease.

В последние годы врачи общеклинической практики, особенно кардиологи, все чаще проявляют интерес к выявлению и лечению депрессивных расстройств у своих пациентов [2,36,74]. Цель этой публикации – привлечь внимание кардиологов еще к одной, не менее важной совокупности «малых» психических расстройств – тревожных, которые, будучи нередко тесно связаны с депрессивными, тем не менее, представляют собой отдельную нозологическую группу [6,10,88]. Знание клиники и принципов лечения тревоги в кардиологии необходимо в связи с ее высокой распространенностью, дифференциально-диагностическим значением, влиянием на сердечно-сосудистые события и вероятным отрицательным влиянием на прогноз кардиологического больного [76].

Клиника и диагностика

Тревога – это эмоциональное переживание, характеризующееся дискомфортом от неопреде-

ленности перспективы. Ранее обсуждались феноменологические различия между нормальной и патологической тревогой [4]. Клинические проявления патологической тревоги могут носить приступообразный – например, при паническом расстройстве, специфических фобиях, соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС), или почти постоянный – например, при генерализованном тревожном расстройстве, расстройстве адаптации по тревожно-депрессивному типу, характер и манифестировать как психическими, так, и даже преимущественно, соматическими симптомами. К психическим симптомам относятся собственно тревога, беспокойство, раздражительность и нетерпеливость, напряженность, невозможность расслабиться, ощущение «взвинченности» и пребывания на грани срыва, когнитивные нарушения – снижение способности сконцентрироваться, ухудшение памяти, астения, нарушение засыпания и прерывистый сон. Сомато-

тические проявления тревоги очень разнообразны и включают:

- вегетативные симптомы — сердцебиение (вплоть до пароксизмальной тахикардии), ощущения «перебоев» в работе сердца, чувство сдавления, сжатия или боли в груди, ощущение нехватки воздуха, повышение артериального давления (АД), тремор, сухость во рту, чувство «кома» в горле, локальная или диффузная потливость, тошнота, диарея, спастические боли в животе, частые позывы на мочеиспускание, бледность или покраснение кожи, «гусиная кожа», нередко также головокружения, нарушение либидо и эрекции;
- симптомы, связанные с хроническим мышечным напряжением — головные боли напряжения, миалгии различной локализации, боли в спине и пояснице, часто трактуемые как «остеохондроз», мышечные подергивания, стойкая слабость;
- нередко псевдоаллергические симптомы — зуд, крапивница, бронхоспазм.

Возможные механизмы и теории возникновения соматических эквивалентов тревоги кратко были рассмотрены ранее [4].

Различные комбинации перечисленных симптомов формируют клиническую картину тех или иных ТР. Основное внимание в данной публикации уделяется тем из них, которые чаще всего встречаются в практике кардиолога — генерализованному тревожному (ГТР) и паническому расстройствам (ПР). Повышенный уровень тревожности, требующий вмешательства, может наблюдаться при расстройстве адаптации в виде смешанной тревожной и депрессивной реакций (таблица 1), а также при субсиндромальной тревоге. О последней говорят тогда, когда при наличии психологических и соматических симптомов повышенной тревожности их число или длительность недостаточны для диагностики определенного ТР по критериям МКБ-10. Весьма часто субсиндромальная тревога отмечается у пациентов с соматоформной дисфункцией ВНС (F45.3 по МКБ-10).

Таблица 1

Критерии МКБ-10 для диагностики ГТР и ПР и расстройства адаптации по тревожному типу [6]

F41.0. Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревожность) [6]

- Повторные, непредсказуемые приступы выраженной тревоги, не ограничивающиеся какой-либо определенной ситуацией.
- Вегетативные и болевые симптомы, сопровождающие тревогу.
- Вторичные страх смерти, утраты самоконтроля, сумасшествия.

- Вторичное избегание какой-либо ситуации, в которой паника возникла впервые.
- Вторичные страхи остаться одному, людных мест, повторных панических атак.
- Отсутствие другой фобии как первичного расстройства.

F41.1 Генерализованное тревожное расстройство [4]

- Генерализованная стойкая тревога, не ограниченная какими-либо определенными обстоятельствами.
- Сопровождается: опасениями за свое здоровье и жизнь, жизнь и здоровье близких, дурными предчувствиями, напряженностью; мышечным напряжением, например, суевливостью, тремором, невозможностью расслабиться; вегетативными или вегетативно-болевыми симптомами, например, сердцебиением, головокружением, потливостью, дискомфортом в животе и т.д.
- Симптомы должны присутствовать большинство дней в неделю в течение нескольких недель или месяцев.

F. 43.22. Расстройство адаптации в виде смешанной тревожной и депрессивной реакции [6]

- Возникновение в период адаптации к значительному изменению социального статуса или к стрессовому жизненному событию, в т.ч. — серьезное физическое заболевание.
- Индивидуальная предрасположенность (уязвимость), в сочетании с доказательствами того, что расстройство не возникло бы без действия стрессора.
- Доказанная временная связь между стрессором и возникшим расстройством не > 3 месяцев.
- Отчетливые тревожные и депрессивные симптомы, беспокойство, чувство неспособности справиться с ситуацией, приспособившись к ней, некоторое снижение продуктивности в повседневных делах, склонность к драматическому поведению, вспышки агрессивности.

Больные с ГТР и ПР чаще обращаются к врачу (кардиологи в этом ряду находятся на одной из первых позиций наряду с эндокринологами и неврологами) с соматическими жалобами, а на типичные для тревоги психологические симптомы указывают менее чем в трети случаев, поэтому для их выявления пациентов нужно активно расспрашивать. Кардиологу необходимо не только проводить дифференциальный диагноз между ТР и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), но он чаще сталкивается с их сочетанием. И хотя известно, что единственными психическими расстройствами, четко и независимо связанными с хронической соматической патологией, являются именно ТР, однако наличие соматической патологии уменьшает вероятность диагностики ТР как самостоятельного заболевания [87]. Повышенная тревожность, например при ишемической болезни сердца (ИБС), считается «нормальным явлением»,

оправданным тяжелой соматической патологией; поэтому тревога как нозология не идентифицируется, и соответствующее лечение не проводится [10]. Несмотря на то, что более половины стационарных больных отмечают у себя умеренную или выраженную тревогу, врачи либо не спрашивают о ней, либо не фиксируют результаты в истории болезни, либо их оценка тревожности не совпадает с оценкой самого пациента [67].

Обращаясь к врачам-специалистам, пациенты с соматическими симптомами тревоги обычно получают терапию, направленную на коррекцию физиологических функций и симптомов болезни, нередко в виде полипрагмазии. Однако без адекватного патогенетического лечения тревоги такая терапия недостаточно эффективна, а к помощи психиатра эти пациенты прибегают редко. ГТР были обнаружены у 26-63% из нескольких сот больных с ангинозными жалобами, у которых при всестороннем обследовании, включая коронароангиографию (КАГ) было доказано отсутствие ИБС; 25% пациентов принимали нитраты без эффекта, и ни один не получал противотревожную терапию [41,42]. В целом, лица с симптомами тревоги в 6 раз чаще посещают кардиолога и в 1,5 раза чаще обращаются за помощью в стационар [60]. Некоторые наиболее частые соматические диагнозы, которые ставятся больным ГТР, – «транзиторная артериальная гипертензия» (АГ), «пароксизмальная тахикардия», «нейроциркуляторная дистония», «ИБС (стенокардия напряжения)», «ИБС – атеросклеротический кардиосклероз с желудочковыми экстрасистолами», «синдром раздраженной толстой кишки», «остеохондроз», «заболевание щитовидной железы» и т.д. Больные ПР нередко имеют такие диагнозы как вегетососудистая дистония, «диэнцефальные кризы», «симптоадреналовые кризы», «ИБС (стенокардия напряжения)», «климактерический синдром тяжелого течения» и др. (автор не несет ответственности за формулировки диагнозов, взятых из реальных историй болезни пациентов с ТР).

Для облегчения диагностики международный консенсус по ГТР [11] предлагает врачам общемедицинской практики два скрининговых вопроса для выявления ГТР:

- Чувствовали ли Вы большую часть времени за последние 4 недели беспокойство, напряжение или тревогу?
- Часто ли у Вас бывает ощущение напряженности, раздражительность и нарушения сна?

Если хотя бы на один из этих вопросов получен утвердительный ответ, необходим углубленный расспрос с целью активного выявления симптомов ГТР.

Что касается ПР, была показана целесообразность использования следующих вопросов при скрининге:

- Был ли у Вас хотя бы один эпизод внезапного страха, тревоги или беспокойства за последние 6 месяцев?
- Был ли у Вас хотя бы один эпизод за последние 6 месяцев, когда Вы внезапно ощутили сильное сердцебиение, слабость/дурноту и нехватку воздуха? [78]

Диагноз ПР высоко вероятен, если хотя бы на один вопрос дан положительный ответ, и практически исключен, если на оба вопроса большой ответил отрицательно. Позитивные результаты скрининга на ТР не исключают необходимости дальнейшего кардиологического обследования при наличии на то показаний. Для выявления пациентов с повышенной тревожностью можно использовать простые и удобные, переведенные на русский язык и валидизированные шкалы самооценки тревоги пациентом – Тэйлора, Спилбергера, госпитальную шкалу тревоги и депрессии. В отличие от них, шкала тревоги Гамильтона, хотя и является «золотым стандартом» количественного измерения тревоги в клинических исследованиях, заполняется врачом и требует наличия у врача специальной подготовки и навыков. В соответствии с международным консенсусом, скрининг на тревогу и на депрессию, должен проводиться всем кардиологическим больным [10,89].

В плане диагноза и дифференциального диагноза ТР в кардиологической практике наибольшего внимания заслуживают жалобы на сердцебиение, перебои в работе сердца и боли в груди. У пациентов, особенно женщин, с нормальным синусовым ритмом или непостоянной синусовой тахикардией, предъявляющих жалобы на сердцебиения описываемые как «колотится», «стучит», «замирает», ощущающих сердцебиение при просьбе «прислушаться» к сердцу, имеющих депрессивные тенденции и страх телесных ощущений, отмечалась достоверно более высокая частота панических атак, чем у пациентов с настоящими аритмиями [23]. Брадикардия не исключает диагноза ПР, т.к., помимо типичных приступов с ощущением сердцебиения и тахикардией в сочетании с локальной потливостью (т.е., по симптоадреналовому типу), существуют атипичные паники с брадикардией и диффузной потливостью (по вагоинсулярному типу) [61].

Многие авторы единодушно отмечают высокую частоту ТР у пациентов, предъявляющих одну из самых частых соматических жалоб – на боли в груди, но не обнаруживающих признаки ИБС при КАГ [17,44,57,75]. Относительный риск (ОР) ПР у пациентов с неангинозными болями в груди равняется 2,03 – 95% Доверительный интервал (ДИ), 1,41-2,92 [44]. При динамическом наблюдении пациентов с жалобами на боли в груди, причем лишь половина из них имела подтвержденную ИБС при КАГ, исходно психические расстройства были выявлены у 61% больных без ИБС, через

11 лет наблюдения — у 49%, что достоверно превышало аналогичные показатели среди больных с подтвержденной ИБС; при этом исходно и в динамике наиболее часто отмечались ТР, а в конце исследования самым частым из них было ПР — 15% больных [72]. ПР страдает около 25% лиц, обращающихся за скорой и неотложной помощью с жалобами на боли в груди. При мета-анализе исследований [37] были выделены пять признаков высокой вероятности ПР у пациентов с жалобами на боли в груди:

- отсутствие ИБС;
- атипичность болей в груди;
- женский пол;
- относительно молодой возраст;
- высокий уровень тревоги по самооценке пациентов.

Частота ПР у лиц, жалующихся на боли в груди, но с исключенным диагнозом ИБС, еще выше и достигает 48% [28]. При сопоставительном изучении выраженности чувства страха, в т.ч. страха смерти, испуга и связанных с ними неприятных мыслей у больных ИБС и больных с ПР, на фоне приступа болей в груди эти чувства и мысли отмечались у 18% больных ИБС, но лишь у 4% они доминировали в клинической картине приступа [28]. В отличие от этого, при наличии только ПР и болей в груди указанные феномены имели место у 100% пациентов, причем у 83% из них страхи доминировали в клинической картине. Интересно, что интенсивность болей в груди выше у лиц с кардиофобиями [93] и у чувствительных к тревоге лиц, склонных к негативной интерпретации телесных ощущений [48].

Коморбидность депрессии и ТР в общей медицинской практике в целом, и кардиологии в частности — 5% и 20-50% соответственно, ниже, чем у пациентов психиатрических учреждений, где она достигает 80% [11,54,88]. В дифференциальной диагностике депрессии и тревоги помогает выявление определенных различий в симптоматике. При депрессии доминирует снижение настроения, гораздо чаще присутствуют мысли о смерти и суицидальные тенденции. Кроме того, можно обнаружить симптомы, практически отсутствующие при «чистых» ТР — утрата желаний, удовольствия и интереса к тем видам деятельности, которые обычно были приятными; апатия, потеря уверенности в себе, снижение самооценки, чувство безнадежности, пессимизма, вины. Несмотря на сходство многих соматических эквивалентов депрессии и тревоги, для депрессии более характерны снижение или повышение аппетита и массы тела, стойкий болевой синдром без достаточных соматических причин.

Эпидемиология ТР, их возможные патогенетическая и прогностическая связи с ССЗ

Связь между психоэмоциональными факторами и ССЗ признавалась в течение сотен лет. Силь-

ные эмоции, особенно страх, ярость и горе, издавна связывали с «грудной жабой» и «разрывом сердца».

Уже в ранних работах, как депрессия, так и тревога ассоциировались с развитием ИБС и АГ [16,26]. Опуская анализ данных о связи депрессии с ССЗ [55,74], остановимся на роли ТР в кардиологии. Современные эпидемиологические, в т.ч. проспективные исследования в целом подтверждают эту связь. Среднее число психических расстройств на одного больного ИБС составляет 1,7, при этом частота ГТР достигает 24% [12], превышая такую не только в популяции, но и в общей медицинской практике в целом. Распространенность ПР у амбулаторных кардиологических больных также достоверно выше, чем в популяции. Ассоциация между ПР и клиническими событиями, связанными с ИБС, подтвердилась в исследовании ECAS (Epidemiologic Catchment Area Study) [86]. По данным других исследований, ПР в зависимости от обследованных выборок больных встречается у 0-53% больных ИБС, а ИБС развивается у 4-55% больных с ПР. Помимо ИБС, ПР часто встречается у пациентов с другими ССЗ — в первую очередь с пролапсом митрального клапана, ортостатической гипотонией, нарушениями ритма, гипертрофией левого желудочка, реже — с аневризмой нисходящей части аорты, легочной гипертензией, возможно — с идиопатической кардиомиопатией [44].

Систематический обзор работ по влиянию психосоциальных факторов на ИБС [36] показал, что все три проспективные исследования, в которых оценивалось влияние тревоги на этиологию ИБС у мужчин, дали положительные результаты. При этом многофакторный анализ с поправкой на многочисленные традиционные факторы риска (ФР) ИБС выявил наиболее тесную связь между тревожно-фобическими расстройствами и фатальными клиническими событиями, связанными с ИБС — ОР 2,45-3,77 [32] и, особенно, внезапной сердечной смертью (ВСС) — ОР 6,08 [45,46]. Повышение риска фатальных исходов ИБС и ВСС, но не инфаркта миокарда (ИМ), в зависимости от уровня тревоги подтвердилось при наблюдении > 72 тыс. женщин в течение 12 лет в рамках проспективного исследования NHS (Nurses Health Study) [8]. Наблюдение > 1700 мужчин в течение 20 лет показало, что при наличии хронического беспокойства, особенно связанного с социальными причинами, ОР нефатального ИМ составляет 2,41 (95% ДИ 1,4-4,13), фатальных и нефатальных клинических событий, связанных с ИБС, — 1,48 [49]. Эти данные следует интерпретировать с учетом того, что хроническое беспокойство является одним из кардинальных симптомов ГТР. Исследование «поперечного» типа > 3 тыс. взрослых лиц показало, что ГТР является независимым прогностическим фактором повышенного риска ИБС [13]. Увеличение риска ИБС и ВСС было продемонстрировано и при ПР [44,80].

Наличие ГТР и/или ПР когда-либо на протяжении жизни повышает вероятность болезней сердца, в т.ч. ИБС, в 5,9 раза [35].

Несмотря на то, что в одном из ранних исследований не было обнаружено негативное влияние тревожных невротиков на смертность [9], сравнительно недавно опубликованные результаты 10-летнего наблюдения > 3600 лиц обоего пола в течение 10 лет в рамках Framingham Offspring Study свидетельствуют о том, что высокий уровень тревоги у мужчин ассоциирован с ОР общей смертности, равным 1,22 (95% ДИ 1,08-1,38), у женщин – 1,27 (95% ДИ 1,05-1,55), хотя влияние уровня тревоги на смертность от ИБС в этом исследовании отсутствовало [22].

Большое число работ посвящено изучению влияния тревоги у постинфарктных больных. В разных популяциях уровень тревоги у женщин после ИМ выше, чем у мужчин, независимо от возраста, образования, семейного положения, наличия сопутствующих заболеваний или степени тяжести ИМ [66]. Предикторами высокой тревожности у амбулаторных больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которая отмечается в 18% [39], являются психические расстройства в анамнезе, сопутствующие соматические заболевания (особенно сахарный диабет и стенокардия) и функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) [33]. Данные о влиянии тревоги на смертность постинфарктных больных противоречивы [55]. В одном исследовании обнаружена положительная корреляция между симптомами тревоги и повышением смертности постинфарктных больных [21]. В трех исследованиях, напротив, такая связь не была обнаружена [7,53,62], а результаты остальных показали прогностическое влияние тревоги на клинические кардиальные события, но не смертность [14,27]. В частности, высокий уровень тревоги в раннем постинфарктном периоде независимо ассоциирован с повышением риска последующих ишемических событий и нарушений ритма в 4,9 раза [65]. Кроме того, убедительно показано, что депрессия и тревога в первый год после ИМ достоверно ухудшают все аспекты качества жизни (КЖ), уровень повседневной активности, усиливают жалобы на боли в груди, увеличивают медицинские затраты [53,55,62]. Исследований по влиянию тревоги на смертность больных с ХСН крайне мало; показано, что годичная смертность при ХСН зависит только от депрессии, но не тревоги [39].

У постинфарктных больных отмечается высокая (51%) коморбидность депрессии и тревоги, причем частота депрессии и тревоги на протяжении первого года после ИМ не снижается, составляя 37,7% и 41,8% через 4 месяца, 37,2% и 40,0% – через 12 месяцев соответственно [54]. В связи с этим правомочен вопрос: не является ли отрицательное влияние тревоги на сердечно-сосудистые события

лишь «отражением» неблагоприятного влияния депрессии. В этом аспекте очень важны результаты одного из последних проспективных исследований [79]. В нем было установлено, что депрессия у постинфарктных больных повышала вероятность кардиальных клинических событий в 2,3 раза, наличие тревоги – в 3 раза. Однако в ходе многофакторного анализа самостоятельная связь между депрессией и кардиальными клиническими событиями не подтвердилась. Лишь высокий уровень тревоги, но не депрессии или агрессивности, был достоверным предиктором повторных кардиологических госпитализаций и частых амбулаторных обращений к кардиологу. Таким образом, последняя, одна из наиболее крупных, работ позволяет предполагать, что именно тревога является независимым прогностическим фактором кардиальных клинических событий, увеличения потребления медицинских услуг и опосредует связь между депрессией и прогнозом у постинфарктных больных [79].

Активно изучалась возможная роль тревоги в развитии АГ. С одной стороны, в проспективном популяционном исследовании CARDIA (Coronary Artery Risk Development in young Adults) связь АГ с повышенной тревожностью отсутствовала: отдаленный риск АГ у молодых взрослых (> 3300 участников) дозозависимым образом возрастал при наличии таких психологических особенностей, как нетерпеливость/постоянное пребывание в условиях нехватки времени и агрессивность/враждебность, но не зависел от тревоги, депрессии и стремления к достижениям/конкуренции [90]. С другой стороны, больше данных все же свидетельствует в пользу существования связи между тревогой и АГ. В одномоментном популяционном исследовании у лиц пожилого возраста высокий уровень тревоги (но не депрессии) коррелировал с систолическим и диастолическим артериальным давлением (САД и ДАД), в 3,6 раза увеличивал риск АГ у мужчин и в 6,8 – у женщин; прием антигипертензивных средств ассоциировался с меньшим уровнем тревожности [68]. В исследовании NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey I) высокий уровень тревоги увеличивал ОР АГ у белых лиц 45-64 лет с исходно нормальным АД в 1,82 раза, у лиц с уже имеющейся АГ на фоне антигипертензивной терапии – в 2,36 раза; у чернокожих соответствующие показатели риска, обусловленного тревогой, были еще выше [40]. Еще одно проспективное наблюдение здоровых женщин среднего возраста с нормальным АД в течение 9 лет показало наибольшую вероятность развития АГ при наличии высокого уровня гнева и тревоги и слабой социальной поддержки [73]. У амбулаторных и стационарных больных АГ наблюдаются достоверно более высокие показатели распространенности ПР: текущая – 17% и 19%, пожизненная – 35% и 39%, в то время как среди лиц с нормальным АД эти показатели составляют 11% и 22% [20].

Обсуждение эпидемиологических данных по ТР в кардиологии было бы неполным без упоминания об их распространенности среди пациентов с другими нозологиями. У больных с пороками сердца они встречаются в 19,6% случаев [1]. Описана высокая частота развития ТР после имплантации кардиовертера/дефибриллятора, причем их ФР являются два и более срабатывания кардиовертера за год и отрицательное отношение пациента к разрядам [30].

Степень выраженности, постоянство и дозозависимость связи между патологической тревогой и ССЗ, подтвержденные достаточно большим количеством данных, позволяют предполагать, что тревога может вносить свой вклад в генез ССЗ, и требуют дальнейшего изучения этого феномена [50]. Чем можно объяснить данную зависимость? Вероятно, здесь могут играть роль как прямые патофизиологические механизмы — например нейроэндокринно-обменные процессы, система гемостаза, так и косвенные — поведенческие воздействия, связанные с образом жизни, повышающим риск ССЗ, и низкой комплаентностью [36,74].

Электрофизиологические данные указывают на то, что патологическая тревога нарушает вегетативный контроль регуляции сердечного ритма. Для тревожных состояний характерны активация симпатической нервной системы (СНС) и изменение вагусного контроля с возможным увеличением вариабельности сердечного ритма (ВСР) при физической нагрузке (ФН), а затем и вне ее [77] и возникновением желудочковых аритмий [19]. Доминирование СНС, низкий уровень вагусного влияния на сердце и снижение ВСР обнаружены при фобической тревоге [47] и ПР [29,82,91]. Лица, страдающие ПР, имеют сниженную ВСР и увеличение вариабельности интервала QT, усиливающиеся при тест-провокации панических атак и уменьшающиеся на фоне лечения ПР, а также аномальную чувствительность α_2 -адренергических рецепторов [80,92]. Ослабление вагусного контроля сердечного ритма отмечено при высокой личностной тревожности [85], ГТР и ее главном симптоме — хроническом беспокойстве [83]. Нарушение вегетативного контроля сердечной деятельности при патологической тревоге, возможно, ведет к описанному выше повышению риска фатальных желудочковых аритмий и ВСС [8,50,74].

Эксперименты на животных и исследования у людей показали связь между гиперсимпатикотонией и усилением атеросклеротической трансформации, транзиторной дисфункцией эндотелия с возможным разрывом бляшки и даже некрозами. Острый стресс ведет к ишемии миокарда, нарушениям ритма, усиливает тромбообразование, активируя тромбоциты и повышая вязкость крови, а при наличии атеросклероза вызывает коронарную

вазоконстрикцию, которая особенно выражена у лиц с гиперреактивной СНС, имеющих гиперреакцию сердечного ритма и АД на психостимулы [74]. Ухудшение перфузии миокарда и повышение риска ишемии отмечаются как на фоне хронического психического напряжения, характерного для высокой тревоги [31], так и во время панических атак у пациентов с ИБС, несмотря на прием коронаролитиков [25]. Интересны результаты 4-летнего наблюдения > 700 лиц пожилого возраста, исходно без ИБС, которые показали, что у мужчин со стойко высокой тревогой толщина интимы-медии сонных артерий увеличивалась достоверно больше, чем у мужчин без тревоги; у женщин была обнаружена аналогичная тенденция [69]. Пациенты с частыми паническими атаками имеют более высокие уровни D-димера и более низкие фибриногена, чем лица с редкими паниками [43].

Повышение риска АГ при тревоге также может опосредоваться усилением симпатического тонуса, секрецией катехоламинов и норадренергической стимуляцией [40,73]. При ПР отмечено усиление барорефлекторного контроля периферических артерий, обуславливающее корреляцию между уровнем тревоги и ДАД [52]. Высокий уровень тревоги сопровождается снижением барорефлекторной чувствительности и усилением колебаний АД относительно сердечных сокращений, вне зависимости от возраста, пола, других психологических факторов, сердечного ритма и величины АД [84].

Типичные для патологической тревоги гиперсимпатикотония и дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси ведут к повышению уровней кортизола, катехоламинов, снижению концентрации половых гормонов, а в дальнейшем — к накоплению висцерального жира, инсулинорезистентности, дислипидемии (ДЛП), АГ, нарушению толерантности к глюкозе и ранним признакам коронарного атеросклероза, т.е. метаболическому синдрому (МС) [5,15,70]. С этим хорошо согласуются данные о высокой частоте АГ и ДЛП у больных с ТР [34,63], а также более выраженные отклонения профиля атерогенного риска у больных ИБС с высоким уровнем тревоги — высокие индекс массы тела, процент жира в организме, концентрации триглицеридов и более низкие концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности, чем у больных ИБС без повышенной тревожности [56].

Нельзя не учесть влияния тревоги на традиционные ФР, связанные с образом жизни, хотя оно не столь велико [74]. Вопреки бытующему иногда мнению врачей, что повышение тревожности способствует улучшению комплаентности кардиологических больных, научные результаты говорят об обратном: пациенты с высоким уровнем тревоги чаще и больше курят, более склонны к употреблению алкоголя и перееданию [49,81].

Таким образом, патологическая тревога повышает риск ССЗ, ухудшает их прогноз и КЖ пациентов, посредством влияния на патофизиологические механизмы атеросклероза и АГ, фатальные кардиальные события и на образ жизни.

Лечение

Даже если этиологическая связь между патологической тревогой, с одной стороны, и сердечно-сосудистыми клиническими событиями или смертностью, с другой, не будет подтверждена в дальнейших исследованиях, лечение тревоги у кардиологических больных является насущной необходимостью для улучшения самочувствия и КЖ пациентов, повышения их комплаентности и более эффективного участия в программах кардиореабилитации, а также для снижения неэффективных медицинских расходов [55]. На необходимость активной терапевтической тактики в отношении тревоги у кардиологических больных указывает и международный консенсус [10].

Терапию ТР целесообразно начинать с разъяснения пациенту связи имеющихся у него психических и некоторых соматических симптомов с тревогой и с убеждения его в том, что тревога – это не «естественная реакция на стрессы», а болезненное состояние, которое успешно поддается терапии. Основными методами лечения ТР являются психосоциальные вмешательства, в первую очередь, когнитивно-поведенческая психотерапия, техники релаксации, программы совладания со стрессом, и медикаментозная терапия. Всесторонний анализ эффективности психосоциальных интервенций приведен в работах [58,74].

При малой доступности систематической квалифицированной психотерапии на первое место выступает медикаментозное лечение тревоги. Его основной принцип заключается в назначении препаратов с противотревожным (анксиолитическим) эффектом, которым обладают собственно анксиолитики (транквилизаторы) и антидепрессанты. Их эффективность при ТР хорошо доказана [10,18,71]. Однако, до настоящего времени двойные слепые, контролируемые исследования по лечению тревоги именно у кардиологических больных не проводились, поэтому выбор препарата основывается на информации о фармакодинамике, эффективности, безопасности, переносимости и лекарственных взаимодействиях.

К наиболее распространенным анксиолитикам относятся препараты, хорошо знакомые кардиологам: бензодиазепины (Диазепам, Оксазепам, Лоразепам, Феназепам, Альпразолам, Тофизолам, Мезапам, Клоназепам и др.). Их противотревожное действие осуществляется через повышение эффектов основного тормозного медиатора центральной нервной системы – гамма-аминомасляной кислоты

(ГАМК), снижение симпатического тонуса и уровня катехоламинов. Отсюда вытекает, что бензодиазепины уменьшают тревогу, восприятие боли и активацию сердечно-сосудистой системы. Помимо противотревожного и седативного эффектов, бензодиазепины обладают снотворным и миорелаксирующим действиями, в разной степени выраженными у разных препаратов этой группы. Благодаря этим действиям они эффективно купируют как некардиальные боли в груди, связанные не только с тревогой, но и с патологией костно-мышечной системы, пищевода, неврологическими расстройствами, так и боли кардиального генеза, связанные с острой и хронической ишемией миокарда [38]. Снижая уровень тревоги, бензодиазепины уменьшают и ее другие соматические симптомы, помимо болей в груди, повышение АД, тахикардию, болевые проявления мышечного напряжения, явления гипермоторики желудочно-кишечного тракта и т.д. Следовательно, так называемый «вегетостабилизирующий» эффект, характерен для бензодиазепинов как класса и не ограничивается каким-либо одним препаратом этой группы. Бензодиазепины являются высоко эффективными анксиолитиками с быстрым началом противотревожного эффекта. Они безопасны при кратковременном применении. Однако длительный прием бензодиазепинов сопряжен с рядом проблем, в первую очередь с риском привыкания и формирования лекарственной зависимости, вследствие чего рекомендуемая длительность непрерывного приема бензодиазепинов не должна превышать 2-4 недели [11, 18, 38]. При их длительном приеме возможны и другие проблемы: депрессогенное действие; нарушение когнитивных функций – внимания, концентрации, памяти и связанное с этим влияние на вождение автомобиля; атаксия, повышение риска падений, особенно у лиц пожилого и старческого возраста; парадоксальные реакции – возбуждение, эйфория; синдром отмены в виде дисфории, резкого усиления тревоги, повышения АД, тахикардии и в тяжелых случаях судорог и делирия [18]. При назначении бензодиазепинов кардиологическим больным с патологией органов дыхания следует соблюдать осторожность, т.к. они снижают активность дыхательного центра, ухудшают функцию внешнего дыхания и переносимость ФН [89]. По этим причинам, несмотря на то, что бензодиазепины остаются в международных рекомендациях по лечению ГТР и ПР, они не являются оптимальным вариантом терапии тревоги, особенно у кардиологических пациентов, т.к. при ГТР она должна осуществляться 6-12 месяцев, при ПР – не < 12-24 месяцев, иногда – неопределенно более длительное время [10,11,71]. Однако их вполне можно и нужно назначать на короткое время для купирования острой тревоги, связанной со стрессом, особенно сопровождающейся возбуждением и нарушением сна, при расстройстве адаптации

тревожно-депрессивного типа, для купирования затянувшейся панической атаки, субсиндромальной тревоги или для профилактики транзиторного усиления тревоги в начале терапии некоторыми антидепрессантами.

Альтернативой бензодиазепинам для лечения ГТР, острой постстрессовой тревоги, расстройства адаптации по тревожно-депрессивному типу, субсиндромальной тревоги является гидроксизин (Атаракс[®], Солвей Фарма, Германия), который в двойных слепых исследованиях доказал эффективность, аналогичную бензодиазепинам, при отсутствии свойственных им побочных эффектов [51,59]. Он является блокатором H₁-гистаминовых рецепторов с выраженным противотревожным, а, следовательно, и вегетостабилизирующим действием; препарат уменьшает раздражительность и улучшает сон. Как и бензодиазепины, он характеризуется быстрым началом эффекта, но, в отличие от последних, не имеет феномена «отдачи» при резкой отмене, не вызывает привыкания и лекарственной зависимости и не нарушает когнитивные функции, практически не взаимодействует с другими лекарственными препаратами, в т.ч. применяющимися в кардиологии. Побочные действия препарата заключаются в слабом холинолитическом эффекте (сухость во рту), сонливости и седации в первую неделю приема. Для уменьшения этих побочных реакций препарат назначают с минимальной начальной дозы в 12,5 мг вечером, с постепенным ее повышением в среднем до 50 мг/сут.; при хроническом приеме сонливость и седация проходят. Указанные свойства делают гидроксизин удобным для длительного применения, в т.ч. у кардиологических больных с ТР [3].

Наконец, вторая группа препаратов для лечения ТР — это антидепрессанты. Трициклические антидепрессанты (Амитриптилин, Кломипрамин и др.) не должны назначаться кардиологическим больным, которые плохо переносят их терапевтические дозы (не < 50-75 мг/сут.) из-за риска тахикардии, замедления проводимости, ортостатической гипотонии, взаимодействий с хинидиноподобными антиаритмиками [44,89]. Также исключаются антидепрессанты из группы ингибиторов моноаминоксидазы, ввиду риска выраженной ортостатической гипотонии, реже — АГ. Осторожность следует соблюдать при использовании ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (Венлафаксин) в связи с вероятностью тахикардии и АГ. По этим причинам международный консенсус для лечения тревоги (и депрессии) в кардиологии рекомендует антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [10]. Эффективность СИОЗС показана при всех ТР; они являются препаратами

выбора при ТР с коморбидной депрессией, а также при ПР даже в отсутствие депрессии [71]; можно использовать их и при ГТР [18]. При назначении СИОЗС следует учитывать их возможное антитромбоцитарное действие, лекарственные взаимодействия с Варфарином — необходимость мониторинга протромбинового времени и международного нормализованного отношения, а также возможность редких побочных эффектов в виде брадикардии и мерцательной аритмии, соблюдая осторожность у пациентов с синдромом слабости синусового узла и недавно начавшейся фибрилляцией предсердий [89]. Относительным недостатком многих СИОЗС является возможное усиление тревоги в первые 1-2 недели терапии, при этом собственно противотревожный эффект развивается позже. Поскольку отдельные представители СИОЗС различаются между собой по соотношению тимоаналептического (улучшающего настроение), стимулирующего и седативного эффектов, преимущества в лечении тревоги получают препараты с наиболее выраженным седативным эффектом, а именно в порядке убывания последнего — Флувоксамин, Пароксетин, Сертралин. Некоторые авторы считают Флувоксамин оптимальным препаратом для лечения ТР благодаря его несколько более раннему эффекту, седативным свойствам, менее выраженным холинолитическим побочным действиям и лучшей кардиоваскулярной переносимости [24]. Из-за седативного эффекта и высокой эффективности при нарушении сна тревожного генеза Флувоксамин является единственным СИОЗС, который назначают перед отходом ко сну.

Нередко пациентам с ТР назначают нейролептики, например Тиоридазин, Сонапакс. Однако с учетом возможных экстрапирамидных и эндокринно-обменных побочных эффектов даже малых доз нейролептиков они не являются оптимальными для длительной терапии и не вошли в международные рекомендации по терапии тревоги; их применение у кардиологических пациентов еще больше не рекомендуется из-за вероятности удлинения интервала QT, развития желудочковых аритмий и ВСС, хотя такие случаи зарегистрированы лишь на больших дозах данных препаратов [10,11,89]. Нередко для купирования тревоги, проявляющейся вегетативными, особенно кардиальными, жалобами, повышенной нервозностью и нарушением сна, пациенты самостоятельно или по рекомендации врача принимают препараты, содержащие фенобарбитал (Корвалол, Валокардин, Беллатаминал). При их длительном неконтролируемом приеме могут развиться толерантность и барбитуровая зависимость, крайне трудно поддающиеся терапии; для длительного лечения повышенной тревожности эти препараты противопоказаны.

Литература

1. Бобров А.Е., Белянчикова М.А. Распространенность и структура психических расстройств в семьях женщин, страдающих пороками сердца (лонгитудинальное исследование). *Ж невропатол психиатр* 1999; 99: 52-5.
2. Оганов РГ, Ольбинская ЛИ, Смулевич АБ. и др. Депрессия в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология* 2004; 1: 48-54.
3. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. Терапия кардионевротических расстройств в общетерапевтической практике: опыт применения атаракса. *Клин мед* 1999; 1: 43-6.
4. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике. *РМЖ* 2004; 12(22): 1277-83.
5. Старостина Е.Г. Ожирение как психосоматическое заболевание. *Ожир метабол* 2005; 3: 18-23.
6. Чуркин А.А., Мартюшов А.Н. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. Москва «Трида-Х» 1999.
7. Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL, et al. for the CAPS Investigators. Biobehavioural variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmias Pilot Study (CAPS). *Am J Cardiol* 1990; 66: 59-62.
8. Albert CM, Chae CU. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation* 2005; 111: 480-7.
9. Allgulander C, Lavori PW. Excess mortality among 3302 patients with «pure» anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 599-692.
10. Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on depression, anxiety and cardiovascular disease. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 24-47.
11. Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 11): 53-8.
12. Bankier B, Januzzi JL, Littman AB. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2004;66(5): 645-50.
13. Barger SD, Sydeman SJ. Does generalized anxiety disorder predict coronary heart disease risk factors independently of major depressive disorder? *J Affect Disord* 2005; 88(1): 87-91.
14. Benninghoven D, Kaduk A, Wigand U, et al. Influence of anxiety on the course of heart disease after acute myocardial infarction - risk factor or protective function? *Psychother Psychosom* 2006; 75(1): 56-61.
15. Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Reviews* 2001; 2: 73-86.
16. Booth-Kewley S, Friedman HS. Psychological predictors of heart disease: a quantitative review. *Psychol Bull* 1987; 101: 343-62.
17. Cailey WE. Diagnosing the cause of chest pain. *Am Fam Physician* 2005; 72: 2012-21.
18. Culpepper L. Generalized anxiety disorder in primary care: emerging issues in management and treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl. 8): 35-41.
19. Curtis BM, O'Keefe JH. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 45-54.
20. Davies SJ, Ghahramani P, Jackson PR, et al. Association of panic disorder and panic attacks with hypertension. *Am J Med* 1999; 107(4): 310-6.
21. Denollet J, Brutsaert DL. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 167-73.
22. Eaker ED, Sullivan EM, Kelly-Hayes M, et al. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Medicine* 2005; 67: 692-6.
23. Ehlers A, Mayou R, Sprigings DC, et al. Psychological and perceptual factors associated with arrhythmias and benign palpitations. *Psychosom Med* 2000; 62: 693-702.
24. Figgitt DP, McClellan KJ. Fluvoxamine. An updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders. *Drugs* 2000; 60(4): 925-54.
25. Fleet R, Lesperance R. Myocardial perfusion study of panic attacks in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96(8): 1064-8.
26. Fontaine R, Boysvert D. Psychophysiological disorders in anxious patients: hypertension and hypotension. *Psychother Psychosom* 1982; 38: 165-72.
27. Frasere-Smith N, Lesporance F, Talajic M. The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *Health Psychol* 1995; 14: 388-98.
28. Frenkel YM, Kindler S, Melmed RN. Differences in cognitions during chest pain of patients with panic disorder and ischemic heart disease. *Depress Anxiety* 1996-97; 4(5): 217-22.
29. Friedman BH, Thayer JF, Borkovec TD, et al. Autonomic characteristics of nonclinical panic and blood phobia. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 298-310.
30. Godemann F, Butter C, Lampe F, et al. Panic disorders and agoraphobia: side effects of treatment with an implantable cardioverter/defibrillator. *Clin Cardiol* 2004; 27(6): 321-6.
31. Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, et al. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 1997; 277: 1521-6.
32. Haines AP, Imeson JD, Meade TW. Phobic anxiety and ischemic heart disease. *BMJ* 1987; 295: 297-9.
33. Hawort JE, Moniz-Cook E, Clark AL, et al. Prevalence and predictors of anxiety and depression in a sample of chronic heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(5): 803-8.
34. Hayword C, Taylor CB. Plasma lipid levels in patients with panic disorder or agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1992; 142: 376-8.
35. Harter MC, Conway KP, Merikangas KR. Associations between anxiety disorders and medical illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 313-20.
36. Hemingway H, Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999; 318: 1460-7.
37. Huffman JC, Pollack MH. Predicting panic disorder among patients with chest pain: an analysis of the literature. *Psychosomatics* 2003; 44(3): 222-36.
38. Huffman JC, Stern TA. The use of benzodiazepines in the treatment of chest pain: a review of the literature. *J Emerg Med* 2003; 25(4): 427-37.
39. Jiang W, Kuchibhatla M, Cuffe MS, et al. Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 3452-6.
40. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study. *Arch Fam Med* 1997; 6: 43-9.
41. Kane FJ Jr, Harper RG, Wittels E. Angina as a symptom of psychiatric illness. *South Med J* 1988; 81(11): 1412-6.
42. Kane FJ Jr, Wittels E, Harper RG. Chest pain and anxiety disorder. *Tex Med* 1990; 86(7): 104-10.
43. Kanel R, Kudielka BM. Hypercoagulability in working men and women with high levels of panic-like anxiety. *Psychother Psychosom* 2004; 73(6): 353-60.
44. Katerndahl D. Panic and plaques: panic disorder and coronary artery disease in patients with chest pain. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17(2): 114-26.
45. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, et al. Prospective study of phobic anxiety and coronary artery heart disease in men. *Circulation* 1994; 89: 1995-7.
46. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation* 1994; 90(5): 2225-9.
47. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (Data from the Normative Aging Study). *Am J Cardiol* 1995; 75: 882-5.

48. Keogh E, Hamid R, Hamid S, et al. Investigating the effect of anxiety sensitivity, gender and negative interpretative bias on the perception of chest pain. *Pain* 2004; 111(1-2): 209-17.
49. Kubzansky LD, Kawachi I, Spiro A, et al. Is worrying bad for your heart? A prospective study of worry and coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Circulation* 1997; 95: 818-24.
50. Kubzansky LD, Kawachi I, Weiss ST, et al. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological and experimental evidence. *Ann Behav Med* 1998; 20: 475-8.
51. Lader M, Scotto JC. A multicentre, double blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 1998; 139: 402-6.
52. Lambert EA, Thompson G, Schlaich M, et al. Sympathetic and cardiac baroreflex function in panic disorder. *J Hypertens* 2002; (12): 2445-51.
53. Lane D, Carroll D, Ring C, et al. Mortality and quality of life 12 months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety. *Psychosom Med* 2001; 63: 221-30.
54. Lane D, Carrol D, Ring C, et al. The prevalence and persistence of depression and anxiety following myocardial infarction. *Br J Health Psychol* 2002; 7(Pt 1): 11-21.
55. Lane D, Carrol D, Lip G. Anxiety, depression, and prognosis after myocardial infarction. Is there a causal association? *JACC* 2003; 42: 1808-10.
56. Lavie C, Milani R. Prevalence of anxiety in coronary patients with improvement following cardiac rehabilitation and exercise training. *Am J Cardiol* 2004; 93: 336-9.
57. Leibing E, Schunemann I. Psychiatric disorder or coronary heart disease? Psychological test data and ICD-10 diagnoses in patients undergoing coronary angiography. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1998; 48(1): 30-6.
58. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions in patients with coronary artery disease: a metaanalysis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 7455-2.
59. Llorca PM, Spadone C, Sol O, et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1020-7.
60. Marciniak M, Lage MJ, Landbloom RP, et al. Medical and productivity costs of anxiety disorders: case control study. *Depression and Anxiety* 2004; 19: 112-20.
61. Massana J, Lopez-Risueno JA. Subtyping of panic disorder patients with bradycardia. *Eur Psychiatry* 2001; 16(2): 109-14.
62. Mayou R, Gill D, Thompson DR, et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000; 62: 212-9.
63. McLaughlin T, Geissler EC, Wan GJ. Comorbidities and associated treatment charges in patients with anxiety disorders. *Pharmacotherapy* 2003; 23(10): 1251-6.
64. Morris A, Baker B. Prevalence of panic disorder in cardiac outpatients. *Can J Psychiatry* 1997; 42(2): 185-90.
65. Moser DK, Dracup K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? *Psychosom Med* 1996; 58: 395-401.
66. Moser DK, Dracup K, McKinley S, et al. An international perspective on gender differences in anxiety early after acute myocardial infarction. *Psychosom Med* 2003; 65: 511-6.
67. O'Brien JL, Moser DK, Riegel B, et al. Comparison of anxiety assessments between clinicians and patients with acute myocardial infarction in cardiac critical care units. *Am J Crit Care* 2001; 10(2): 97-103.
68. Paterniti S, Alperovich A, Ducimetiere P, et al. Anxiety, but not depression is associated with elevated blood pressure in a community group of French elderly. *Psychosom Med* 1999; 61: 77-83.
69. Paterniti S, Zureik M. Sustained anxiety and 4-year progression of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(1): 136-41.
70. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, et al. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28(2): 143-80.
71. Pollack MH, Allgulander C, Bandelow B, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of panic disorder. *CNS Spectr* 2003; 8(Suppl 1):17-30.
72. Pott SG, Bass CM. Psychological morbidity in patients with chest pain and normal or near-normal coronary arteries: a long-term follow-up study. *Psychol Med* 1995; 25(2): 339-47.
73. Raikonen K, Matthews KA, Kuller LH. Trajectory of psychological risk and incident hypertension in middle-aged women. *Hypertension* 2001; 38: 798-802.
74. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192-217.
75. Rutledge T, Reis SE, Olson M, et al. History of anxiety disorders is associated with a decreased likelihood of angiographic coronary artery disease in women with chest pain: the WISE study. *JACC* 2001; 37(3): 780-5.
76. Simon J, Lecrubier Y, Ustun TB. Somatic symptoms and psychiatric disorder: an international primary care study. *Rev Contemp Pharmacotherapy* 1996; 7: 279-85.
77. Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, et al. Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: a psychophysiological model of coronary artery disease. *Psychosom Med* 1999; 61: 58-68.
78. Stein MB, Roy-Byrne PP, McQuaid JR, et al. Development of brief diagnostic screen for panic disorder in primary care. *Psychosom Med* 1999; 61: 359-64.
79. Strik JJ, Denollet J. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction. *JACC* 2003; 42(10): 1801-7.
80. Sullivan GM, Kent JM, Kleber M, et al. Effects of hyperventilation on heart rate and QT variability in panic disorder pre- and post-treatment. *Psychiatry Res* 2004; 125(1): 29-39.
81. Tallis F, Davey GCL, Capuzzo N. The phenomenology of non-pathological worry: a preliminary investigation. In: Davey G, Tallis F, eds. *Worrying: perspectives on theory, assessment, and treatment*. New York, NY: John Wiley & Sons 1994; 62-89.
82. Tanabe Y, Harada H. 123I-Metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in panic disorder. *J Nucl Med* 2004; 45(8): 1305-8.
83. Thayer JF, Friedman BH, Borkovec TD. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry* 1996; 39(4): 255-66.
84. Virtanen R, Jula A, Salminen JK, et al. Anxiety and hostility are associated with reduced baroreflex sensitivity and increased beat-to-beat blood pressure variability. *Psychosom Med* 2003; 65: 751-6.
85. Watkins SS, Grossman P. Anxiety and vagal control of heart rate. *Psychosom Med* 1998; 60(4): 498-502.
86. Weissman MM, Markowitz JS, Ouellette R, et al. Panic disorder and cardiovascular/cerebrovascular problems: results from a community survey. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1504-8.
87. Wells KB, Golding JM, Burnham NA. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry* 1988; 145(8): 976-81.
88. Wittchen HU, Beesdo K, Bittner A, et al. Depressive episodes-evidence for a causal role of primary anxiety disorders? *Eur Psychiatry* 2003; 18(8): 384-93.
89. Wyszynski A, Schwartz M, Rubenstein B, et al. The patient with cardiovascular disease. In: *Manual of psychiatric care for the medically ill*. 1st ed. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington 2004; 49-67.
90. Yan LL, Kiang L, Matthews KA, et al. Psychosocial factors and risk of hypertension: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) Study. *JAMA* 2003; 290: 2138-48.
91. Yeragani VK, Pohl R, Berger R, et al. Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power-spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res* 1993; 46: 89-103.
92. Yeragani VK, Tancer M, Uhde T. Heart rate and QT interval variability: abnormal alpha-2 adrenergic function in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 2003; 121(2): 185-96.
93. Zvolensky MJ, Eifert GH, Feldner MT, et al. Heart-focused anxiety and chest pain in postangiography medical patients. *J Behav Med* 2003; 26(3): 197-209.

Поступила 07/03-2006