

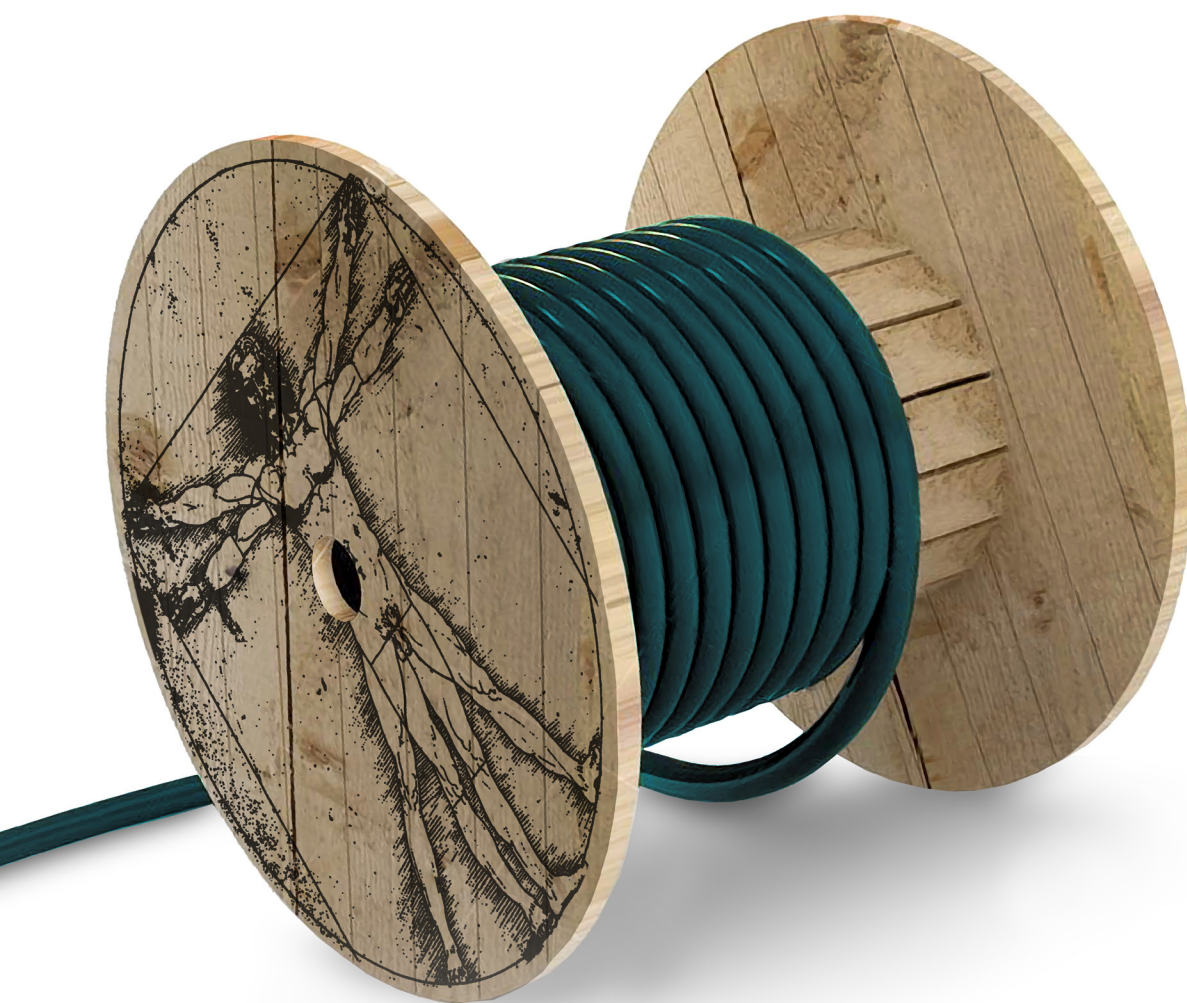


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | №21

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



электронная версия статьи

Эмоциональные нарушения, связанные
со стрессом, у пациентов с
сердечно-сосудистыми заболеваниями

2000001403822_26.10.2023

НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

NEUROLOGY / RHEUMATOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

Эмоциональные нарушения, связанные со стрессом, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В.Н. Шишкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Острый и хронический стресс, а также эмоциональные нарушения как следствие перенесенных стрессовых ситуаций являются значимыми факторами риска развития и прогрессирования ряда острых и хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых (ССЗ), среди которых наиболее распространенными являются артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и атеросклеротические ССЗ. Специфические нарушения в эмоциональной сфере, возникающие из-за столкновения с выраженной травматической или стрессовой ситуацией, включают острое и посттравматическое стрессовое расстройство. В случае когда стрессовый фактор не достигает высокой интенсивности или значимости, развивается расстройство адаптации. Эмоциональные нарушения, возникающие в результате перенесенного стресса, существенно влияют на другие факторы риска ССЗ, снижают приверженность пациентов к здоровой модификации образа жизни и медикаментозной терапии, ухудшают качество жизни и увеличивают риск инвалидизации. Актуальность выявления и коррекции постстрессорных эмоциональных нарушений в практике врачей-интернистов обусловлена высокой частотой встречаемости данных нарушений у пациентов амбулаторного звена. Особенно важно проводить коррекцию и профилактику данных нарушений у пациентов с ССЗ, учитывая возрастание числа неблагоприятных исходов в результате подобного сочетания. Лечение эмоциональных нарушений, возникших в результате стрессовых ситуаций, включает как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Среди лекарственных средств, применяемых для лечения постстрессорных эмоциональных нарушений, основными классами являются антидепрессанты и бензодиазепиновые анксиолитики. Однако при их назначении необходимо учитывать широкий спектр возможных побочных эффектов, особенно у пациентов с ССЗ. Выбор препаратов, обладающих благоприятным профилем безопасности и быстро наступающим успокаивающим и противотревожным действием, представляет собой ключевой элемент современной эффективной стратегии ведения пациента. Наиболее перспективными в терапевтической и кардиологической практике из данной группы препаратов можно выделить тофизопам и буспирон.

Ключевые слова: острый стресс, хронический стресс, расстройство адаптации, тревога, сердечно-сосудистые заболевания, тофизопам, буспирон

Для цитирования: Шишкова ВН. Эмоциональные нарушения, связанные со стрессом, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет.* 2023;17(21). <https://doi.org/10.21518/ms2023-322>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Stress-related emotional disturbances in patients with cardiovascular diseases

Veronika N. Shishkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Acute and chronic stress, as well as emotional disturbances as a consequence of stressful situations, are significant risk factors for the development and progression of some of acute and chronic non-communicable diseases, including cardiovascular diseases (CVD), among which the most common are arterial hypertension, chronic heart failure and atherosclerotic CVD. Specific emotional disturbances that arise after exposure to significant traumatic or stressful situations include acute and post-traumatic stress disorder. When a stress factor does not reach high intensity or significance, adjustment disorder may develop. Stress-related emotional disturbances significantly affect other CVD risk factors, reduce patients' adherence to healthy lifestyle changes and drug therapy, deteriorate quality of life and increase the risk of disability. The urgency of identifying and managing post-stress emotional disturbances in the practice of internists is caused by high frequency of these disturbances in outpatient patients. It is especially important to manage and prevent these disturbances in patients with CVD due to increased number of adverse outcomes resulting from this combination. Treatment of emotional disturbances resulting from stressful situations includes both drug and non-drug methods. Antidepressants and benzodiazepines are the main classes of drugs used for the treatment of post-stress emotional disturbances. However, when prescribing them, it is necessary to take into account the wide range of possible side effects, especially in patients with CVD. The choice of drugs, which have a favorable safety profile and rapidly acting calming and anxiolytic effect, represents a key element of the modern effective strategy of patient management. The most promising in therapeutic and cardiological practice from this group of drugs can be identified tofizopam and buspirone.

diazepine anxiolytics are the main classes among the drugs used to treat post-stress emotional disorders. However, the prescription of these drugs requires taking into account a wide range of possible side effects, especially in patients with CVD. The choice of drugs with a favourable safety profile and a rapid onset of sedative and anti-anxiety effects is a key element in the modern effective patient management strategy. Tofisopam and buspirone are the most advanced of this group of drugs in therapeutic and cardiological practice.

Keywords: acute stress, chronic stress, adjustment disorder, anxiety, cardiovascular diseases, tofisopam, buspirone

For citation: Shishkova VN. Stress-related emotional disturbances in patients with cardiovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21). (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-322>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Возникновение острой или хронической стрессовой ситуации в современном мире не является редким событием и часто непредсказуемо. Стрессом с точки зрения физиологии называют неспецифическую реакцию организма, возникающую в ответ на психологическое или физическое воздействие, которое меняет гомеостаз и может оказывать долгосрочные неблагоприятные эффекты на состояние здоровья, вплоть до его гибели.

Было замечено, что стресс может способствовать развитию и прогрессированию целого ряда острых и хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых (ССЗ), среди которых наиболее распространенными являются артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и атеросклеротические ССЗ [1, 2].

В качестве триггеров развития постстрессорных нарушений и заболеваний могут выступать события, которые способны вызвать потрясение практически у каждого психически здорового человека. К таким событиям относятся различные по природе явления: чрезвычайные ситуации, бедствия и непреднамеренные или преднамеренные катастрофы, которые в свою очередь подразделяются на техногенные (технологические), природные (стихийные) и смешанные (природно-антропогенные). По масштабам разрушительного действия данные события разделяются на чрезвычайные ситуации локального, регионального, национального или глобального характера, а по степени воздействия – на социально-экономические и (или) экологические системы, на чрезвычайные ситуации, бедствия и катастрофы. Следует отметить, что рост социально-экономического ущерба и потерь от техногенных и природных катастроф – одна из важнейших тенденций современного мирового развития [3].

Однако наибольшее стрессовое воздействие на человека оказывают такие преднамеренные события, как социально-политические конфликты, военные действия или террористические акты с учетом ключевой роли человеческого фактора в их развитии. Такие преднамеренные события, как прямая угроза для жизни человека, риск внезапных нападений, пыток, сексуального насилия,

пребывания в плену или концентрационном лагере, а также свидетельство гибели других людей или получение известия о неожиданной или насильственной смерти близкого человека, могут играть значимую роль в развитии и прогрессировании многих психических и соматических заболеваний [2]. Специфические нарушения в эмоциональной сфере, возникающие вследствие столкновения с выраженной травматической или стрессовой ситуацией, могут быть представлены двумя видами расстройств: острое стрессовое расстройство (ОСР) и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [4]. Однако в случае когда стрессовый фактор не достигает столь выраженной интенсивности или значимости, развивается расстройство адаптации (РА) [5].

Необходимо подчеркнуть, что ОСР и ПТСР схожи по основным клиническим проявлениям, за исключением того что ОСР, как правило, проявляется сразу с момента столкновения со стрессором и длится от 3 дней до 1 мес. ПТСР возникает как продолжение ОСР либо как отдельное расстройство, развивающееся на протяжении периода до 6 мес. после столкновения с очень значимым стрессом, а продолжительность клинических проявлений ПТСР составляет более 1 мес. В то же время наиболее частыми эмоциональными последствиями как острых, так и хронических стрессов являются тревога и тревожные расстройства [4, 5].

ОСТРОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО

Следует подчеркнуть, что ОСР развивается у людей, которые не только лично столкнулись с сильным стрессором и непосредственно испытали на себе страшные события (угрозу смерти и т. д.), но также и косвенно, например, став свидетелями происшествия с другими людьми или узнав о случившихся инцидентах с родственниками или знакомыми. У человека с ОСР внезапно появляются повторяющиеся навязчивые воспоминания о пережитом пугающем эпизоде, поэтому он старается избегать всего, что может напоминать о данном событии, становится легковозбудимым и раздражительным. Симптомы ОСР начинаются в течение 4 нед. после пережитого стресса и длятся минимум 3 дня, но в отличие от ПТСР длительность симптомов не превышает 1 мес. [4]. Для предположения ОСР у пациента необходимо

установить наличие прямого или косвенного столкновения с сильным стрессом, а также уточнить наличие 9 и более симптомов на протяжении от 3 дней до 1 мес. после перенесенного стресса:

- периодически повторяющиеся непроизвольные и навязчивые неприятные воспоминания о пережитом стрессе;
- периодически повторяющиеся неприятные или страшные сны о пережитом событии;
- диссоциативные реакции (например, яркий флешбэк), при которых пациент чувствует, как будто травматическое событие вновь повторяется;
- интенсивный психологический или физиологический дискомфорт при напоминании о пережитом стрессе (например, при посещении похожих мест или внезапном появлении звуковых/шумовых эффектов, напоминающих те, которые человек слышал во время события);
- стойкая неспособность испытывать положительные эмоции (например, счастье, удовлетворение, любовь);
- измененное ощущение реальности (например, чувство ошеломления или замедления времени, измененное восприятие);
- неспособность вспомнить важную составную часть травматического события;
- попытки избежать мучительных воспоминаний, мыслей или чувств, связанных со стрессовым событием;
- попытки избежать внешних напоминаний (людей, мест, разговоров, деятельности, предметов, ситуаций), связанных со стрессовым событием;
- нарушения сна;
- раздражительность или вспышки гнева;
- гипербдительность;
- трудности с концентрацией внимания;
- преувеличенная реакция испуга.

Кроме того, имеющиеся симптомы должны вызывать существенный дискомфорт и (или) значительно затруднять социальную или профессиональную деятельность человека, а также не должны быть следствием приема каких-либо психоактивных веществ или установленного психического заболевания. ОСР, связанное с сильным стрессом в виде смертельной угрозы, гибели близких, природными и техногенными катастрофами, военными действиями, а также последующие длительные и яркие переживания травмирующих событий являются значимым фактором риска развития ССЗ, а также могут провоцировать сердечно-сосудистые события и увеличивать смертность, особенно у лиц, ранее имевших ишемическую болезнь сердца [2, 6].

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО

ПТСР также характеризуется повторяющимися навязчивыми воспоминаниями о шокирующем стрессовом событии, которые начинаются в период до 6 мес. после события и сохраняются в течение более 1 мес. Как правило, стрессовые события, являющиеся причиной ПТСР, вызывают сильное чувство страха, беспомощности или ужаса у исходно психически здорового

человека. Эти события также могут быть пережиты непосредственно самим человеком или косвенно (например, человек оказался свидетелем страшных событий или узнал о событиях, произошедших с близкими родственниками или друзьями). Наиболее распространенными стрессорами – причинами ПТСР являются военные действия, сексуальное насилие, природные или техногенные катастрофы [4].

Симптомы ПТСР многообразны, но чаще всего пациентов мучают нежелательные воспоминания и постоянное воспроизведение иницирующего события. Кошмарные сновидения о перенесенном стрессовом событии также являются достаточно частым симптомом. Менее распространены диссоциативные состояния (флешбэки), в которых события переживаются так, как будто они происходят в настоящий момент вполне реально. Это может приводить человека к развитию соответствующей реакции, например, громкие звуки запускаемых фейерверков могут вызвать воспоминание о бое, которое в свою очередь может привести к поиску убежища или падению на землю для защиты. Иногда симптомы ПТСР представляют собой продолжение ОСР, или они могут возникать отдельно в период до 6 мес. после пережитого стресса. Иногда полное проявление отдельных симптомов задерживается, а начинается только через несколько месяцев или даже лет после стрессового события. Депрессии и тревожные расстройства являются частыми спутниками пациентов с хроническим ПТСР. При этом в дополнение к тревоге пациенты могут испытывать чувство вины из-за своих действий во время события, часто связывая это с тем, что они выжили, а близкие им люди погибли. Для предположения ПТСР у человека необходимо уточнить наличие прямого или косвенного столкновения с сильнейшим травматическим событием, а также у него должны наблюдаться симптомы на протяжении более 1 мес. из каждой представленной в *табл. 1* категории. Также важно отметить, что данные проявления ПТСР должны вызывать существенный дискомфорт и (или) значительно затруднять социальную или профессиональную деятельность человека и не должны быть связаны с приемом каких-либо психоактивных веществ или наличием психического заболевания.

Таким образом, основными клиническими проявлениями ПТСР являются повторные переживания элементов страшного события в форме ярких флешбэков, повторяющихся кошмарных сновидений, что часто сопровождается тревогой и паникой, а также гневом, злостью, чувством вины или безнадежности [4, 5]. Развитие ПТСР характеризуется высокой коморбидностью с другими психическими расстройствами и может приводить к изменению личности. Было показано, что клинические проявления ПТСР увеличивают риск развития ССЗ у женщин более чем на 60%, а выявленная связь ПТСР с развитием острого коронарного синдрома свидетельствует о более высокой смертности и риске развития новых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1, 2, 6, 7].

● **Таблица 1.** Симптомы посттравматического стрессового расстройства
 ● **Table 1.** Symptoms of post-traumatic stress disorder

Категория симптомов	Проявление
Симптомы искажения, 1 и более	• повторяющиеся непроизвольные навязчивые тревожные воспоминания; • повторяющиеся тревожные сны (например, ночные кошмары) на тему события; • действие или ощущение, будто событие происходит снова; это могут быть разные ощущения – от флешбэков до полной потери осознания окружающей действительности; • интенсивный психологический или физиологический дискомфорт при напоминании о травматическом событии (например, в виде звуков, похожих на те, что пациент слышал во время события)
Симптомы избегания, 1 и более	• избегание мыслей, чувств или воспоминаний, связанных с событием; • избегание действий, мест, разговоров или людей, которые вызывают воспоминания о событии
Симптомы негативного последствия для когнитивной способности и настроения, 2 и более	• потеря памяти о важных составляющих стрессового события (диссоциативная амнезия); • стойкие и преувеличенные негативные убеждения или ожидания от самого себя, других или мира вообще; • постоянные искаженные мысли о причине или последствиях травмы, что ведет к обвинению себя или других; • стойкое негативное эмоциональное состояние (например, страх, ужас, гнев, чувство вины, стыд); • значительное снижение интереса или участия в важных событиях; • чувство разобщенности с другими людьми или отчуждения от них; • стойкая неспособность испытывать положительные эмоции (например, счастье, удовлетворение, любовь)
Симптомы измененного уровня сознания и реактивности, 2 и более	• трудности со сном; • раздражительность или вспышки гнева; • неразумное поведение или аутоагрессия; • проблемы с концентрацией; • повышенный старт-рефлекс; • гипербдительность

РАССТРОЙСТВО АДАПТАЦИИ

Еще одним видом реакции на стресс, достаточно широко распространенным в клинической практике, особенно среди пациентов с хроническими ССЗ, является РА, которое включает в себя заметное для окружающих ухудшение эмоционального состояния и (или) поведения человека, вызванных определенным стрессовым фактором. Стрессором в данном случае может выступать как единичное неприятное событие (например, потеря работы), так и множество последовательных событий (финансовые и романтические неудачи) или затянувшиеся проблемы (например, уход за нетрудоспособным членом семьи или рабочий стресс). Стрессоры не обязательно должны быть такими подавляющими или шокирующими событиями, как при ОСР и ПТСР. Это расстройство приспособительных реакций, которое развивается в ответ на стрессовое событие не очень высокой интенсивности. Характеризуется РА как выходящее за рамки нормальных и ожидаемых реакций на стресс и нарушающее привычное функционирование человека. Важную роль в риске возникновения и формирования проявлений РА играет индивидуальная или наследственная предрасположенность [4].

Клинические проявления РА весьма разнообразны и включают эмоциональные нарушения (тревожные и депрессивные симптомы), нарушения сна и вегетативную дисфункцию (табл. 2). При этом ни один из представленных у пациента симптомов не является настолько существенным или выраженным, чтобы диагностировать специфическое эмоциональное расстройство [5].

Для пациентов характерно ощущение неспособности справиться со стрессовой ситуацией или приспособиться к ней, а также некоторая степень снижения продуктивности в ежедневных делах. Симптомы РА обычно

появляются в течение 1 мес. после стресса, а их продолжительность не превышает 6 мес., однако при более длительном течении данный диагноз пересматривается. Следует подчеркнуть, что при РА также существует повышенный риск совершения попыток самоубийства, что требует повышенного внимания к таким пациентам. Выявление ОСР и ПТСР является частью дифференциальной диагностики, но эти состояния имеют разные временные рамки и более конкретные характеристики стрессовых факторов.

СТРЕСС И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Данные многочисленных исследований, продемонстрировавших высокий риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших острый или хронический стресс, свидетельствуют о возрастающей актуальности выявления и коррекции эмоциональных факторов риска [6–14].

Так, в исследовании INTERHEART была показана значимая роль стресса в повышении риска развития острого коронарного синдрома вне зависимости от пола, региона проживания, пола и других факторов [9]. Также хорошо известно, что острый и хронический стресс может стать триггером развития многих распространенных ССЗ, инициируя каскад патофизиологических процессов, включающих гемодинамическую реакцию, развитие сосудистого воспаления, инсулинорезистентности, гиперкоагуляции дислипидемии и прогрессию атеросклеротического поражения (рисунк) [10, 11, 15, 16].

Важно отметить, что одним из ключевых патогенетических механизмов воздействия стресса на развитие ССЗ является выраженная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и появление вегетативной дисфункции в виде гиперактивации симпатической нервной

● **Таблица 2.** Симптомы расстройства адаптации
● **Table 2.** Symptoms of adjustment disorder

Симптом	Проявление
Тревога	• Внутреннее напряжение и напряженное выражение лица • Необъяснимое беспокойство, ощущение беспричинной тревоги • Опасения в отношении реальных и предполагаемых неприятных событий • Фобическое избегающее поведение • Трудности засыпания (поздняя инсомния) • Углубленное изучение своего заболевания, частые повторные исследования • Страхи по поводу возможного тяжелого заболевания (инфаркта, инсульта, онкологического процесса и пр.) • Повышенная раздражительность, плаксивость • Деперсонализация, дереализация
Депрессия	• Потеря способности испытывать удовольствие (ангедония) • Печальное, подавленное выражение лица, психомоторная заторможенность • Чувство вины, отчаяния, печали, собственной малоценности • Потеря интереса к окружающему (работе, семье, развлечениям) • Мысли о самоубийстве или смерти • Трудности в принятии решений • Ранние утренние пробуждения (ранняя инсомния) или гиперсомния • Хроническая или повторяющаяся боль • Суточные колебания настроения (утром самочувствие хуже)
Вегетативный	• Неинфекционный субфебрилитет, периодические ознобы, диффузный или локальный гипергидроз • Несистемные головокружения, ощущения неустойчивости собственной и окружающего мира, чувство дурноты в голове, предобморочные состояния, слабость • Диспептические расстройства (тошнота, рвота, сухость во рту, отрыжка и т. д.), абдоминальные боли, дискинетические феномены (метеоризм, урчание), запоры, поносы • Гипервентиляционные расстройства: ощущение нехватки воздуха, одышка, чувство удушья, затрудненное дыхание, произвольное участие в акте дыхания и т. д. • Цисталгии, поллакиурия, зуд и боли в аногенитальной зоне, диспареуния (болезненность при половых сношениях) • Кардиосенестопатические, кардиоаритмические, кардиалгические синдромы, а также артериальная гипер- или гипотония • Дистальный акроцианоз и гипотермия, феномен Рейно, сосудистые цефалгии, волны жара и холода

системы [10, 11]. Следует также учесть, что, помимо перечисленных прямых патофизиологических механизмов влияния стресса на развитие и прогрессирование ССЗ, формируются и опосредованные поведенческие факторы, также значимо влияющие на прогноз (гиподинамия, неправильное питание, курение, прием алкоголя, несоблюдение врачебных назначений и рекомендаций) [2].

Таким образом, актуальность выявления и коррекции эмоциональных последствий перенесенных стрессовых ситуаций может стать одним из методов эффективного лечения и профилактики ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений.

ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

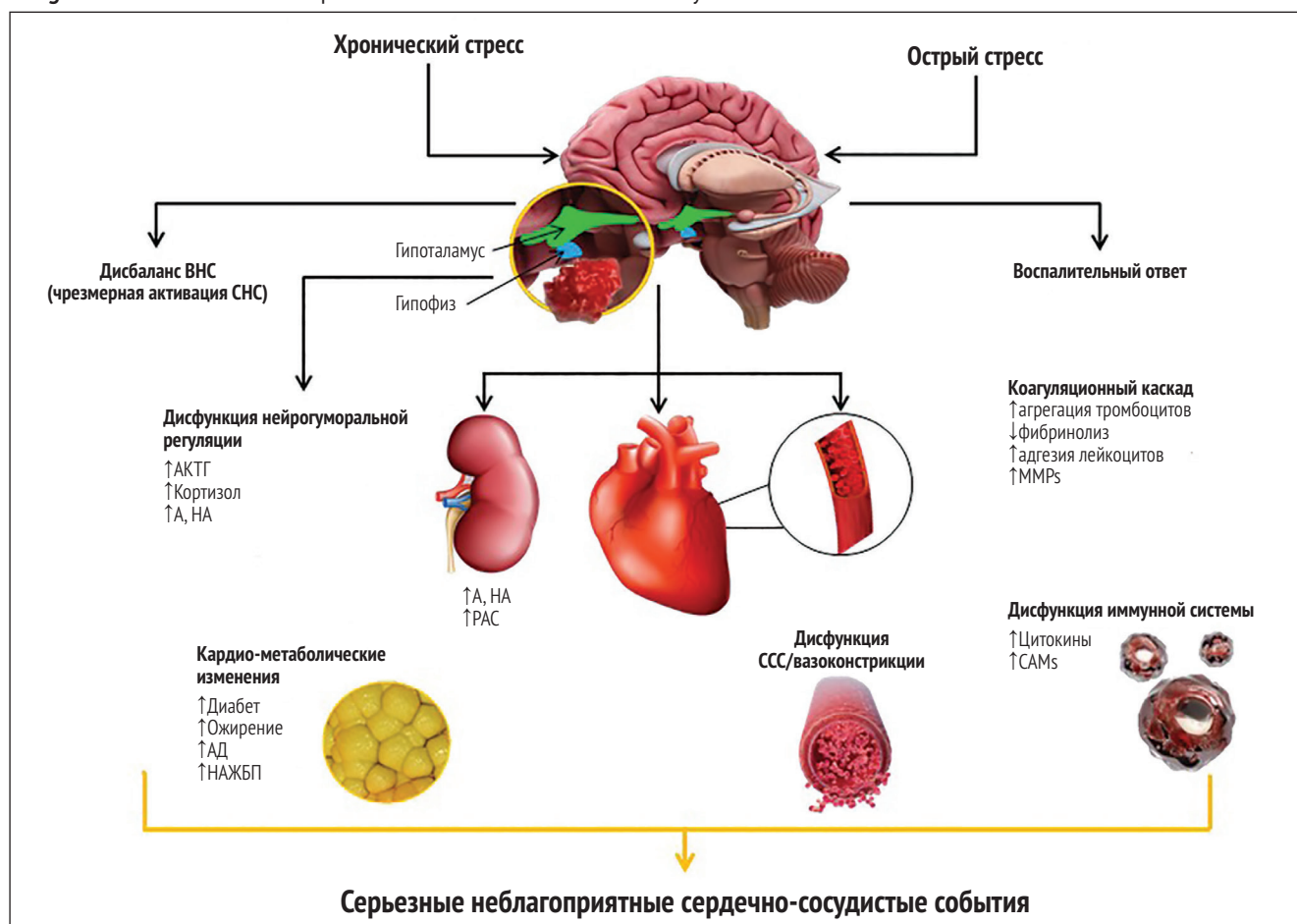
Следует отметить, что в настоящее время не существует единственно верного пути для восстановления каждого человека, перенесшего острый или хронический стресс. Необходимо доступно объяснить пациенту, что личная безопасность и забота о физическом здоровье – это важные компоненты стратегии выхода из стрессовой ситуации. Личная безопасность является основополагающим фактором. После единичного травматического эпизода человек лучше способен справиться с переживанием, если уверен, что он сам и его близкие находятся в безопасности. Однако добиться полной безопасности во время продолжающихся кризисов, таких как бытовое насилие, военные действия или пандемия, может быть сложно. Поэтому в длительных стрессовых ситуациях

необходимо обращаться за профессиональной психологической помощью и консультированием.

Таким образом, одним из основных методов профилактики можно считать обучение техникам управления стрессом и навыкам стрессоустойчивости, владение которыми способствует эффективному выходу из различных стрессовых ситуаций [16]. Ощущение психологического благополучия, сформированное на тренингах, может стать опорой для эмоциональной устойчивости и способствовать дальнейшему накоплению ресурсов для успешного управления эмоциональным состоянием [17]. В исследованиях у пациентов с ССЗ было показано, что обучение техникам управления стрессом и навыкам стрессоустойчивости, расширение ежедневной физической активности, применение когнитивно-поведенческой терапии в сочетании с техниками мышечной релаксации – все это способствует улучшению прогноза [2, 17, 18]. Физическое здоровье также может стать основой для быстрого восстановления после психологической травмы, поэтому пациенту рекомендуется ежедневно поддерживать правильный режим питания, сна, физической активности, полностью исключить алкоголь и по возможности курение. Стратегия ведения пациентов включает как одномоментное применение немедикаментозных методов терапии и профилактики, так и назначение лекарственной терапии [2, 16]:

- коррекция образа жизни (организация режима труда и отдыха, коррекция питания, наличие хобби);
- контролируемая физическая активность;
- регулярные занятия спортом;
- техники управления стрессом;

- **Рисунок.** Механизм влияния стресса на сердечно-сосудистую систему
- **Figure.** The mechanism of impact of stress on the cardiovascular system



ВНС – вегетативная нервная система; СНС – симпатическая нервная система; ССС – сердечно-сосудистая система; АД – артериальное давление; АКТГ – аденокортикотропный гормон; А – адреналин; НА – норадреналин; РАС – ренин-ангиотензиновая система; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; MMPs – матриксные металлопротеиназы; CAMs – молекулы клеточной адгезии.

- техники релаксации (дыхательные, музыкотерапия, визуализации, ароматерапия);
- медитативные практики (дыхательные техники, йога, тренинг внимательности, медитация осознанности);
- аутогенная тренировка;
- освоение навыков позитивного мышления;
- когнитивно-поведенческая терапия;
- пет-терапия (зоотерапия или анималотерапия);
- консультации психолога;
- консультация психотерапевта.

Медикаментозное лечение эмоциональных нарушений, развившихся после перенесенных стрессов, включает применение психофармакотерапии (антидепрессанты, нейролептики, бензодиазепиновые и небензодиазепиновые транквилизаторы). Следует подчеркнуть, что применение препаратов из классов антидепрессантов и нейролептиков может быть связано с повышенным риском внезапной сердечной смерти, поэтому пациентов с ССЗ и тяжелыми эмоциональными расстройствами необходимо курировать совместно с психиатрами, обсуждая возможность безопасного лечения [1, 2].

В настоящее время для врачей-интернистов доступны методические рекомендации и алгоритмы ведения пациентов с ССЗ и психоземotionalными нарушениями

в терапевтической практике, включающие применение лекарственных средств с хорошим профилем безопасности и переносимости [2, 16]. Так, препараты тофизопам (Грандаксин, «Эгис») и буспирон (Спитомин, «Эгис») предложены в качестве варианта терапии эмоциональных нарушений, в том числе после перенесенных стрессовых ситуаций, для пациентов с ССЗ.

Буспирон (Спитомин, «Эгис»), относящийся к классу азапионов – препаратов с высокой аффинностью к пре- и постсинаптическим рецепторам серотонина подтипа 5-HT_{1A}, модулирует активность серотонинергических нейронов, а также более селективно блокирует пресинаптические, чем постсинаптические D₂-дофаминовые рецепторы, повышая скорость возбуждения дофаминовых нейронов [16, 19]. Применение буспилона не оказывает негативного действия на психомоторные функции, не вызывает привыкания, лекарственной зависимости и синдрома отмены, не потенцирует вызванную алкоголем депрессию центральной нервной системы. Учитывая отсутствие взаимодействия с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты, буспирон не оказывает снотворного, противосудорожного и миорелаксирующего действия. Также он не вызывает вялости, заторможенности, апатии, сонливости, его применение не приводит

к развитию смазанности речи, нарушениям походки, повышению риска падений и переломов вследствие миорелаксации. Благодаря отсутствию М-холинолитических и H_1 -гистаминоблокирующих свойств бупиرون не вызывает сухости во рту, пареза аккомодации, запоров и других антихолинергических побочных эффектов, свойственных некоторым анксиолитикам. В целом побочные эффекты при применении бупирона возникают редко, обычно препарат хорошо переносится [20].

Главным преимуществом бупирона является его доказанная клиническая эффективность в коррекции целого спектра тревожных расстройств, в том числе возникающих после перенесенных стрессов, включая посттравматическое расстройство и панику. Бупиرون обладает выраженным противотревожным действием, характеризующимся уменьшением как психического, так и вегетативного комплекса симптомов, но без развития привыкания и синдрома отмены, свойственного бензодиазепинам [20]. Однако необходимо отметить, что анксиолитический эффект бупирона развивается постепенно и проявляется в среднем через 7–14 суток, достигая максимума в течение 4 нед. терапии. Таким образом, пациентам, которым необходим почти мгновенный анксиолитический и вегетостабилизирующий эффект, на старте терапии одновременно с бупироном нужно добавлять быстродействующие седативные препараты, например тофизопам (Грандаксин, «Эгис»), с их последующей отменой ко времени ожидаемого развертывания анксиолитического эффекта бупирона [21]. Бупиرون назначается взрослым по 5 мг 3 р/сут, далее при необходимости дозу увеличивают на 5 мг в сутки через каждые 2–3 дня до достижения желаемого эффекта, а средние терапевтические дозы составляют 25–30 мг/сут.

Тофизопам (Грандаксин, «Эгис») – анксиолитик, который подходит как для быстрого купирования состояния выраженной тревоги у пациента в виде монотерапии, так и в качестве перспективной комбинации с бупироном для достижения оптимального результата с первых дней терапии, является производным бензодиазепа, но с иным расположением нитрогенной группы, что определяет ряд его клинических преимуществ [22]. Так, к тофизопаму не развивается физическая и психическая зависимость, он не обладает миорелаксирующим эффектом, не приводит к падениям, ослабляет угнетающее действие алкоголя на перцепцию, не ухудшает когнитивные функции, но при этом обладает легким активирующим действием. В клинических ситуациях, когда необходимо быстро купировать состояние тревожности у пациента, не вызвав при этом значительной седации, применяют дневные транквилизаторы, которые не вызывают сонливости и нарушений интеллектуальной работоспособности. Типичным дневным транквилизатором является тофизопам, именно поэтому его возможно назначать пациентам с выраженной тревогой, продолжающим выполнять свои профессиональные обязанности. Учитывая серьезный вклад в клиническую картину постстрессорных нарушений симптомов вегетативного дисбаланса, необходимо применять препараты с выраженным

вегетостабилизирующим действием, и тофизопам широко применяется для лечения психовегетативного синдрома, поскольку обладает мощным вегетостабилизирующим эффектом [23]. Взрослым пациентам тофизопам назначают по 50–100 мг (1–2 таблетки) 1–3 р/сут. Максимальная суточная доза – 300 мг, длительность терапии составляет от 4 до 12 нед., т. е. в отличие от классических бензодиазепиновых транквилизаторов возможно длительное применение тофизопам без риска развития зависимости и синдрома отмены [24].

Необходимо отметить интерес исследователей и клиницистов к изучению терапевтических возможностей тофизопам у пациентов с ССЗ и широким спектром тревожных и постстрессорных расстройств [25–29]. Ярким примером служит изучение эффективности курсового применения тофизопам в суточной дозе 100 мг у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), после перенесенного инфаркта миокарда имевших выраженные симптомы тревожности и депрессии [25]. В исследовании было продемонстрировано значимое улучшение состояния в отношении не только симптомов тревоги и депрессии на фоне терапии тофизопамом, но и редукции клинических симптомов ХСН, которая сопровождалась увеличением показателя фракции сердечного выброса и улучшением когнитивных функций. Также в данном исследовании не было отмечено развитие нежелательных эффектов или межлекарственного взаимодействия тофизопам с применяемой в лечении ССЗ терапией (гипотензивные, антиаритмические препараты и др.). Дополнительно было показано положительное воздействие тофизопам на электрическую стабильность миокарда за счет нормализации вегетативной дисфункции и достижения баланса между влиянием парасимпатического и симпатического отдела нервной системы. Исследователи пришли к выводу, что добавление курса тофизопам значительно улучшает качество жизни пациентов с ХСН, находящихся в состоянии стресса из-за перенесенного инфаркта миокарда, и значимо сокращает сроки восстановления.

В другом крупном рандомизированном исследовании изучали возможность коррекции с помощью тофизопам эмоциональных нарушений у пациентов с атеросклеротическими ССЗ [26]. В исследование были включены пациенты с ишемической болезнью сердца, клинически проявлявшейся стабильной стенокардией напряжения II–IV функциональных классов и имевших значимые проявления тревоги и депрессии. Терапия тофизопамом, наряду со значительным снижением уровня эмоциональных симптомов, привела к уменьшению продолжительности ишемии миокарда, существенно более значимому, чем на фоне традиционной противоишемической терапии, что, по мнению исследователей, подтверждает целесообразность назначения тофизопам в комплексной терапии атеросклеротических ССЗ, сопровождающихся эмоциональными нарушениями. Опубликованный обзор клинических исследований также свидетельствует об успешном применении тофизопам в терапии тревожных нарушений у пациентов с ССЗ, в том числе

с болевым синдромом, нарушениями сердечного ритма и дисфункцией вегетативной нервной системы [18]. В проведенных исследованиях была отмечена положительная динамика не только в виде редукции основных проявлений тревоги и стресса, но и положительного влияния на клиническое течение ССЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые и хронические стрессы оказывают негативное влияние на физическое и эмоциональное состояние пациента с ССЗ, поэтому актуальность как профилак-

тических, так и лечебных мероприятий не подвергается сомнению. Активное выявление и своевременная терапия эмоциональных последствий перенесенных стрессов могут стать залогом хорошего прогноза у пациентов с ССЗ. Применение медикаментозных препаратов, обладающих благоприятным профилем безопасности и переносимости, таких как бупиرون и тофизопам, представляет собой ключевой элемент современной эффективной стратегии ведения пациентов.



Поступила / Received 28.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2023

Принята в печать / Accepted 21.09.2023

Список литературы / References

1. Драпкина ОМ, Концевая АВ, Калинина АМ, Авдеев СН, Агальцов МВ, Александрова ЛМ и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
Drapkina OM, Kontsevaia AV, Kalinina AM, Avdeev SM, Agaltsov MV, Alexandrova LM et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
2. Драпкина ОМ, Шишкова ВН, Котова МБ. Психоземональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3438. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
Drapkina OM, Shishkova VM, Kotova MB. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3438. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
3. Порфирьев БН, Макрова ЕА. Природные и техногенные катастрофы: последствия для населения и экономики. *Экономика и управление*. 2014;(4):4–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/sdfvyd>.
Porfiryev BN, Makrova EA. Natural and man-made disasters: consequences for the population and the economy. *Economics and Management*. 2014;(4):4–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/sdfvyd>.
4. Александровский ЮА, Незнанов НГ (ред.). *Психиатрия: национальное руководство*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1008 с.
5. Jeste DP, Lieberman FA, Fassler TD, Peele R, Benson RS, Young ML et al. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. 970 p. Available at: [https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20\(%20PDFDrive.com%20\).pdf](https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20(%20PDFDrive.com%20).pdf).
6. Шишкова ВН. Психоземональное состояние пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями: важные аспекты терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(13):256–262. <https://doi.org/10.21518/ms2023-230>.
Shishkova VN. Psycho-emotional state of patients with chronic non-communicable diseases: important aspects of therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):256–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-230>.
7. Шишкова ВН. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: перспективы выявления и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):87–93. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-87-93>.
Shishkova VN. Cognitive and emotional disorders in patients with chronic heart failure: prospects for detection and correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-87-93>.
8. Чазов ЕИ, Оганов РГ, Погосова ГВ, Шальнова СА, Сказин НВ, Ромасенко ЛВ. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты терапевтической части многоцентрового исследования. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2007;6(1):44–48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/odsuil>.
Chazov EI, Oganov RG, Pogosova GV, Shalnova SA, Skazin NV, Romasenko LV. Clinical and epidemiological program for studying depression in cardiological practice in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (COORDINATE): results of the therapeutic part of a multicenter study. *Serdtshe: Zhurnal dlya Praktikuushchikh Vrachey*. 2007;6(1):44–48. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/odsuil>.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17018-9).
10. Шишкова ВН, Котова МБ, Капустина ЛА, Имамгазиева КЭ. Вопросы патогенеза когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. *Терапия*. 2021;50(8):158–163. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/article/41008>.
Shishkova VN, Kotova MB, Kapustina LA, Imamgayazova KE. Issues of pathogenesis of cognitive and psychoemotional disorders in patients with cardiovascular and metabolic diseases. *Therapy*. 2021;50(8):158–163. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/41008>.
11. Wirtz PH, von Känel R. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(11):111. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0919-x>.
12. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017;39(6):573–580. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1317904>.
13. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(11):1175–1196. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01488-w>.
14. Mehta PK, Sharma A, Bremner JD, Vaccarino V. Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(12):2109–2120. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01821-2>.
15. Kennedy E, Niedzwiedz CL. The association of anxiety and stress-related disorders with C-reactive protein (CRP) within UK Biobank. *Brain Behav Immun Health*. 2021;19:100410. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100410>.
16. Шишкова ВН, Драницына БГ, Драпкина ОМ. Алгоритмы ведения пациентов с тревожной в практике терапевта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3526. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3526>.
Shishkova VN, Dranitsyna YuG, Drapkina OM. Algorithms for the management of patients with anxiety in the internist's practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3526. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3526>.
17. Шишкова ВН. Простые и эффективные решения в коррекции тревоги и стресса. *Медицинский совет*. 2023;17(3):161–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
Shishkova VN. Simple and effective solutions in the correction of anxiety and stress. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):161–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
18. Шишкова ВН. Стратегия ведения и профилактики психоэмоциональных нарушений в практике терапевта. *Медицинский совет*. 2023;17(6):76–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>.
Shishkova VN. Strategy for the management and prevention of psycho-emotional disorders in the GP's practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>.
19. Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res*. 2012;1461:111–118. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.04.032>.
20. Быков ЮВ, Беккер РА. Бупиرون в практике врача-психиатра: только ли анксиолитик? *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(5):32–52. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/239514/239510/.
Bykov YuV, Bekker RA. Buspirone in the practice of a psychiatrist: is it only an anxiolytic? *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2017;19(5):32–52. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/239514/239510/.
21. Левин ОС. Применение бупирона в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4):83–87. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151154183-87>.

- Levin OS. The use of buspirone in clinical practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(4):83–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20151154183-87>.
22. Дюкова ГМ, Саксонова ЕВ, Голубев ВЛ. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(9):44–48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/lbeziz>.
Dyukova GM, Saksonova EV, Golubev VL. Grandaxin in neurological practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(9):44–48. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/lbeziz>.
23. Вейн АМ, Артеменко АР, Окшин ВЮ, Поморцева ИВ. Эффективность Грандаксина в коррекции психоvegetативных расстройств. *Клиническая медицина*. 1999;77(6):41–45.
Vein AM, Artemenko AR, Okshin VYu, Pomortseva IV. The effectiveness of Grandaxin in the correction of psychovegetative disorders. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1999;77(6):41–45. (In Russ.)
24. Дюкова Г.М. Грандаксин в клинической практике. *Лечение нервных болезней*. 2005;16(2):25–29. Режим доступа: <https://medi.ru/info/3098/>.
Dyukova GM. Grandaxin in clinical practice. *Lechenie Nervnykh Bolezney*. 2005;16(2):25–29. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/3098/>.
25. Стаценко МЕ, Говоруха ОА. Влияние Грандаксина на показатели качества жизни и темп реабилитации больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. *Южно-Российский медицинский журнал*. 2003;(5-6):13–21. Режим доступа: <http://attic.volgmed.ru/publishing/lv/s/2004/2/lv-2004-2-023.pdf>.
Statsenko ME, Govorukha OA. The effect of Grandaxin on the quality of life and the rate of rehabilitation of patients with heart failure who have suffered a myocardial infarction. *Yuzhno-Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2003;(5-6):13–21. (In Russ.) Available at: <http://attic.volgmed.ru/publishing/lv/s/2004/2/lv-2004-2-023.pdf>.
26. Сковцов КЮ, Головачева ТВ. Эффективность тофизопама (грандаксина) в лечении ишемической болезни сердца: клинко-инструментальное подтверждение. *Клиническая фармакология и терапия*. 2008;10(1):53–55.
Skvortsov KYu, Golovacheva TV. Effectiveness of tofizopam (grandaxin) in the treatment of coronary heart disease: clinical and instrumental confirmation. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2008;10(1):53–55. (In Russ.)
27. Арушанян ЭБ, Байда (Мастягина) ОА, Мастягин СС, Попов АВ. Хронобиологические особенности влияния тофизопама на вариабельность сердечного ритма у человека. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005;68(4):36–39. Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1146>.
Arushanyan EB, Bayda (Mastyagina) OA, Mastyagin SS, Popov AV. Chronobiological peculiarities of tofizopam action on human heart rate variability. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2005;68(4):36–39. (In Russ.) Available at: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1146>.
28. Кулешова ЭВ. Применение тофизопама (грандаксина) для лечения больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;9(5):53–55. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8089/>.
Kuleshova EV. The use of tofizopam (grandaxin) for the treatment of patients with coronary heart disease. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2000;9(5):53–55. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8089/>.
29. Ярыгин НВ, Никулин ВВ, Ликутина АИ. Опыт применения Грандаксина в коррекции предэкзаменационного стресса у студентов высших учебных заведений. *Фарматека*. 2005;(13):139–142. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6273>.
Yarygin NV, Nikulin VV, Likutina AI. The experience of using Grandaxin in the correction of pre-examination stress in students of higher educational institutions. *Farmateka*. 2005;(13):139–142. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6273>.

Информация об авторе:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; доцент кафедры терапии и профилактической медицины, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; veronika-1306@mail.ru

Information about the author:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department for the Prevention of Cognitive and Psychoemotional Events, National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; Associate Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; veronika-1306@mail.ru



Грандаксин®

Таблетки 50 мг №20 и №60
ТОФИЗОПАМ

**АНКСИОЛИТИК И
ВЕГЕТОКОРРЕКТОР
БЕЗ СЕДАЦИИ И
МИОРЕЛАКСАЦИИ¹**

Показан для лечения¹:
**тревожных, вегетативных, психосоматических
расстройств, сопровождающихся эмоциональным
напряжением, апатией, усталостью и подавленным
настроением**

- ▶ не обладает седативным, снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным действием
- ▶ не оказывает неблагоприятного действия на память, психомоторную и когнитивную функции
- ▶ не вызывает развитие физической или психической зависимости при длительном применении

Инструкция ЛП Грандаксин (таблетки)



РУ: ЛП-№(000172)-(РГ-РУ)

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Грандаксин

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС»,
121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13 Тел.: (495) 363-39-66, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ