

Эффективность и безопасность медикаментозной терапии тревожных расстройств у больных сахарным диабетом

^{1,2}Старостина Е.Г., ¹Мошняга Е.Н., ²Бобров А.Е.

¹ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва
(директор — член-корр. РАМН Г.А. Оноприенко)

²Московский НИИ психиатрии, Москва
(директор — профессор В.Н. Краснов)

Цель. Изучить эффективность и безопасность терапии гидроксизин (Г) и тофизопамом (Т) у больных сахарным диабетом (СД) с генерализованным, органическим тревожным расстройством и субсиндромальной тревогой, общая распространенность которых при СД достигает 45–50%.

Материалы и методы. Открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование у 60 больных СД с тревожными расстройствами (ТР) (95% страдали артериальной гипертензией). Препараты назначали в средних терапевтических дозах на 3 месяца с последующим месячным периодом отмены. Эффективность анксиолитиков оценивали по динамике реактивной тревоги (РТ), личностной тревожности (ЛТ, шкала Спилбергера), соматических симптомов тревоги (Гессенский опросник соматических жалоб, ГОСЖ), HbA_{1c} , систолического, диастолического АД (САД, ДАД) и ЧСС.

Результаты. Трехмесячный курс терапии анксиолитиками (группа в целом) сопровождался снижением HbA_{1c} с $7,9 \pm 1,4$ до $7,4 \pm 1,4\%$, суммарного балла ГОСЖ — с $38,0 \pm 13,2$ до $31,5 \pm 12,2$, ЛТ — с $52,5 \pm 9,7$ до $47,1 \pm 8,8$ балла и к нормализации РТ — с $32,3 \pm 9,0$ до $25,5 \pm 9,3$ балла, САД — с $141,4 \pm 12,4$ до $129,8 \pm 13,5$ мм рт.ст., ДАД — с $82,3 \pm 7,4$ до $77,8 \pm 8,6$ мм рт.ст., ЧСС — с $76,3 \pm 9,5$ до $72,7 \pm 5,6$ (везде $p < 0,05$). Подгруппы, получавшие Г и Т, не различались по основным клинико-лабораторным и психологическим характеристикам как исходно, так и после 3 месяцев лечения. Однако Г более существенно уменьшал уровень ЛТ, чем Т, в то время как при приеме Т отмечалось более выраженное снижение ДАД и ЧСС, чем при приеме Г. После прекращения приема анксиолитиков клинических признаков синдрома отмены не наблюдалось; все указанные показатели в течение 1 месяца наблюдения после отмены оставались в целом стабильными, кроме уровня ДАД в группе, ранее получавшей Т (повышение с $76,5 \pm 5,6$ после 3 мес. лечения до $81,0 \pm 8,3$ мм рт.ст. через 1 месяц отмены, $p < 0,05$). К концу лечения из группы Г выбыло 7 человек, из группы Т — 6 человек, из них из-за нежелательных явлений, возможно связанных с препаратом, — 1 и 0 человека соответственно.

Заключение. Анксиолитическая терапия ТР у больных СД эффективно уменьшает выраженность хронической тревоги, причем стойкий эффект сохраняется не менее 1 месяца после завершения курса лечения. Лечение ТР способствует уменьшению выраженности важнейших сердечно-сосудистых факторов риска у больных СД (гликированный гемоглобин, АД). Средние терапевтические дозы Атаракса и Грандаксина хорошо переносятся и безопасны у больных СД; синдром отмены после окончания трехмесячного курса лечения не развивается. Хотя эффекты лечения среднетерапевтическими дозами Атаракса и Грандаксина у больных СД в целом сопоставимы, полученные данные показывают, что Атаракс может быть более активным в отношении психологического компонента ТР, а Грандаксин — в отношении соматического (вегетативного) компонента.

Ключевые слова: сахарный диабет, тревожные расстройства, лечение, гидроксизин, тофизопам

Efficacy and safety of medical treatment of chronic anxiety disorders in diabetic patients

^{1,2}Starostina E.G., ¹Moshnyaga E.N., ²Bobrov A.E.

¹M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

²Research Institute of Psychiatry, Moscow

Aim. To study efficiency and safety of hydroxyzine (H) and tofisopam (T) therapy in DM patients with generalized organic anxiety disorders and sub-syndromic anxiety the overall prevalence of which among diabetic patients amounts to 45–50%.

Materials and methods. This open prospective randomized comparative study included 60 DM patients with anxiety disorders (AD) of whom 95% presented with arterial hypertension. The medicines were prescribed at mean therapeutic doses for 3 months followed by 1 month withdrawal period. The efficiency of anxiolytics was estimated from dynamic patterns of reactive anxiety (RA), personal anxiety (PA, Spielberger scale), somatic anxiety symptoms (Giessen questionnaire), HbA_{1c} level, systolic and diastolic AP (SAP, DAP), heart rate.

Results. Therapy with anxiolytics for 3 months resulted in the decrease of the HbA_{1c} level from 7.9 ± 1.4 to $7.4 \pm 1.4\%$, total somatic anxiety score from 38.0 ± 13.2 to 31.5 ± 12.2 , PA from 52.5 ± 9.7 to 47.1 ± 8.8 , RA from 32.3 ± 9.0 to 25.5 ± 9.3 , SAP from 141.4 ± 12.4 to 129.8 ± 13.5 mmHg, DAP from 82.3 ± 7.4 to 77.8 ± 8.6 mm Hg, HR from 76.3 ± 9.5 to 72.7 ± 5.6 (in all cases $p < 0.05$). Subgroups treated with H and T had similar clinical, laboratory, and psychological characteristics before and after therapy. However, H caused a more pronounced fall in PA scores than T whereas T reduced DAP and HR to a greater degree than H. Termination of therapy was not accompanied by clinical symptoms of withdrawal syndrome. All the above parameters remained stable within 1 month after treatment excepting DAP in the subgroup given T (a rise from 76.5 ± 5.6 mm Hg 3 months after the onset of therapy to 81.0 ± 8.3 mm Hg 1 month after its withdrawal ($p < 0.05$). By the end of the treatment period, 7 patients from the H subgroup and 6 from the T subgroup dropped out of the study including 1 and 0 ones respectively who discontinued presumably due to the drug-related adverse events.

Conclusion. 1. Anxiolytic therapy of AD in patients with DM significantly reduces intensity of chronic anxiety; this effect persists within 1 month after the termination of therapy. 2. Simultaneously, manifestations of major risk factors of vascular disorders (glycated hemoglobin, AP) decrease. 3. Mean therapeutic doses of atarax and grandaxin are well tolerated and safe for DM patients who do not develop withdrawal syndrome after the termination of therapy. 4. Despite comparable, on the whole, results of therapy with atarax and grandaxin, the former agent appears to have greater effect on the psychological component and the latter on the somatic (vegetative) component of AD.

Key words: diabetes mellitus, anxiety disorders, therapy, hydroxyzine, tofisopam

Психозомоциональное состояние больных сахарным диабетом (СД) — один из существенных факторов, влияющих на компенсацию углеводного обмена, поведение, связанное с диабетом, и диабет-зависимое качество жизни [1, 2, 3, 4, 5]. Основное внимание при СД традиционно уделялось депрессии. Тревожные расстройства (ТР) изучены существенно меньше, хотя их распространенность при СД выше, чем депрессивных, и составляет 40% [6] — 53% [7]. Наличие ТР сопровождается большей выраженностью основных сердечно-сосудистых факторов риска — более высоким артериальным давлением (АД) и частотой сердечных сокращений, возможно, более высоким HbA_{1c} . Наиболее распространены синдромы *хронической* тревоги — генерализованное ТР (ГТР) (28%), органическое ТР (ОТР) (22%), а также субсиндромальная тревога (ССТ) (15%) [6]. Эти виды ТР представляют проблему еще и потому, что в их клинической картине преобладают вегетативные симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и других систем, болевые симптомы, связанные с повышением мышечного тонуса, — все это ведет к повышенной обращаемости пациентов за медицинской помощью, дополнительным обследованиям, необходимости дифференциальной диагностики с вегетативной диабетической полинейропатией, самостоятельной кардиальной патологией и др., а также к назначению патогенетически необоснованных, и поэтому неэффективных методов терапии. Кроме того, среди соматических больных с ТР очень распространен длительный прием препаратов, имеющих риск формирования зависимости и другие серьезные побочные эффекты, — бензодиазепинов, фенобарбитала (в составе валокордина и корвалола) [8].

В этой связи представляется актуальным изучение возможности анксиолитической (противотревожной) терапии у больных СД. По литературным данным, лечению ТР при СД посвящено всего одно рандомизированное контролируемое исследование, показавшее положительное влияние 8-недельного курса альпразолама в отношении некоторых симптомов тревоги и уровня HbA_{1c} [9]. Влияние на сердечно-сосудистые факторы риска не рассматривалось; неизвестны и эффекты более длительной противотревожной терапии. Вместе с тем применение каждого психотропного препарата при СД нуждается в проспективной оценке безопасности в связи с тем, что ряд из них может способствовать гипергликемии.

Целью нашего исследования была оценка эффективности и безопасности гидроксизина (Атаракса) и тофизопама (Грандаксина) у больных СД с ГТР, ОТР и ССТ. Эти ТР имеют сходные клинические проявления и закономерности течения. Выбор Атаракса, анксиолитика из группы H_1 -блокаторов, был продиктован его высокой клинической эффективностью и возможностью не ограниченного по времени применения, что представляется при хронических ТР явным преимуществом [10]. Грандаксин в качестве препарата сравнения был выбран как единственный в классе бензодиазепинов, разрешенный к применению в течение трех месяцев. Другие бензодиазепиновые препараты обладают большим числом побочных эффектов, включая риск зависимости, требуют постепенной и медленной отмены, и, в соответствии с международным консенсусом [11], их не рекомендуется назначать соматическим больным на длительное время (дольше 2-3 недель) из-за высокого риска формирования лекарственной зависимости.

Материалы и методы

В исследование вошли 60 больных СД (1 типа — 6, 2 типа — 54, возраст — $58,2 \pm 8,9$ [34-73] лет, М: Ж = 7: 53), последовательно набранных в отделении терапевтической эндокринологии МОНИКИ. Критериями включения были: возраст старше

18 лет, наличие ГТР, ОТР (по МКБ-10) или ССТ (наличие симптомов ГТР/ОТР, по числу или степени выраженности не достигающих критериев МКБ-10), высокий уровень личностной тревожности (ЛТ) или реактивной тревоги (РТ) по шкале Спилбергера, информированное согласие на участие. Критериями исключения были снижение остроты зрения (невозможность психологического тестирования), наличие депрессивного расстройства (≥ 26 баллов по опроснику CESD+заклечение психиатра), противопоказания к приему Атаракса или Грандаксина по инструкциям к применению.

Исследование было открытым, проспективным, рандомизированным, сравнительным, с двумя параллельными группами. После исходного обследования с оценкой критериев включения/исключения проводилась простая рандомизация (по таблице случайных чисел) на терапию либо тофизопамом (Грандаксин, «Эгис», Венгрия) либо гидроксизином (Атаракс, «Солвей Фарма», Бельгия). Оба препарата назначали в среднетерапевтических дозах: Грандаксин по 50 мг 3 раза в сутки, Атаракс по 50 — 75 мг/сутки в три приема (начальная доза Атаракса — 12,5 мг/сут с последующим повышением на 12,5 мг каждые 2-3 дня). Длительность лечения анксиолитиками составила 3 месяца. Динамическое наблюдение проводили через 1 и 3 месяца от начала лечения, после чего препараты отменяли и повторяли обследование через месяц после отмены. Сахароснижающую терапию в процессе исследования существенно не меняли.

Исходно больные проходили рутинное обследование в эндокринологическом стационаре с применением стандартных клинико-лабораторных методов обследования. Уровень HbA_{1c} определяли на автоматическом анализаторе DiaSTAT, Bio-RAD Laboratories, США (норма $< 6,2\%$). Состояние больных до начала лечения, эффективность противотревожной терапии и состояние после 1 месяца отмены препаратов оценивали по динамике РТ и ЛТ (шкала тревоги/тревожности Спилбергера), суммарному баллу соматических симптомов тревоги (Гессенский опросник психосоматических жалоб, ГОСЖ), систолическому и диастолическому АД (САД и ДАД) и HbA_{1c} . Диагнозы ТР ставили по МКБ-10 в ходе консультации психиатра, подтверждая их данными перечисленного выше психометрического обследования.

Статистический анализ. Анализ проводили в популяции больных, закончивших исследование по протоколу (ПП). Количественные переменные обработаны методами описательной статистики и представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения [медиана]. В зависимости от типа распределения данных для сравнения групп Атаракса и Грандаксина использовали t -критерий для несвязанных выборок или тест Манна-Уитни; для оценки динамики внутри групп — тест Вилкоксона или t -критерий для связанных выборок. За уровень статистической значимости принимали $p=0,05$.

Исследование было разработано и проведено сотрудниками кафедры эндокринологии после разрешения этическим комитетом МОНИКИ, при поддержке компании «Солвей Фарма» в виде предоставления обоих лекарственных препаратов.

Результаты и их обсуждение

В группе в целом (рандомизировано 60, завершили исследование 47 больных) трехмесячный курс терапии анксиолитиками сопровождался выраженным уменьшением психологических симптомов тревоги (нарушений сна, хронического беспокойства, раздражительности, волнений по многочисленным поводам). Снижение психологического компонента тревоги объективно подтверждалось положительной динамикой показателей по шкале Спилбергера: нормализацией балла РТ с $32,3 \pm 9,0$ [32,0] до $25,5 \pm 9,3$ [26,0] и снижением балла ЛТ с $52,5 \pm 9,7$ [52,0] до $47,1 \pm 8,8$ [47,0] (везде $p < 0,05$).

Таблица 1

Сравнительная эффективность Атаракса и Грандаксина в лечении хронических ТР у больных СД (данные по популяции ПП)*			
	Группа Атаракса	Группа Грандаксина	Величина Р для сравнения между группами**
Возраст	56,7±8,4	59,7±9,3	НЗ
Реактивная тревога, баллы			
До лечения	29,2±9,0	34,0±8,2	НЗ
После 3 месяцев лечения	23,5±9,2	27,5±9,1	НЗ
Величина Р для динамики***	<0,05	<0,01	
Личностная тревожность, баллы			
До лечения	52,9±8,7	51,5±10,7 [50,5]	НЗ
После 3 месяцев лечения	45,3±8,6	48,6±8,8	НЗ
Величина Р для динамики***	<0,05	НЗ	
Суммарный балл соматических жалоб (ГОСЖ)			
До лечения	38,4±14,4	37,6±12,2	НЗ
После 3 месяцев лечения	30,3±14,3	32,6±10,2	НЗ
Величина Р для динамики***	<0,05	<0,05	
Уровень HbA _{1c} , %			
До лечения	7,9±1,6	7,9±1,2	НЗ
После 3 месяцев лечения	7,6±1,8 [7,1]	7,2±0,9	НЗ
Величина Р для динамики***	НЗ	<0,01	
% больных с артериальной гипертензией	93	97	НЗ
Систолическое АД, мм рт.ст.			
До лечения	139,3±12,8	141,7±10,5	НЗ
После 3 месяцев лечения	131,4±14,9	128,4±12,3	НЗ
Величина Р для динамики***	<0,05	<0,01	
Диастолическое АД, мм рт.ст.			
До лечения	82,4±6,8 [80]	80,8±6,4 [80,0]	НЗ
После 3 месяцев лечения	79,5±10,2	76,3±6,9	НЗ
Величина Р для динамики***	НЗ	<0,01	
Частота сердечных сокращений в покое, уд/мин			
До лечения	74,9±11,7	75,7±6,9	НЗ
После 3 месяцев лечения	71,9±5,3 [72,0]	71,9±5,8	НЗ
Величина Р для динамики***	НЗ	<0,05	

* Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонения при нормальном типе распределения; медианы в квадратных скобках приведены для данных с иными типами распределения; ** тест Манна-Уитни; *** – тест Вилкоксона или t-критерий, в зависимости от типа распределения данных. НЗ – разница статистически незначима.

Анксиолитическая терапия положительно влияла и на соматические эквиваленты тревоги: суммарный балл ГОСЖ снизился с 38,0±13,2 [37,0] до 31,5±12,2 [32,0]. При анализе динамики по субшкалам ГОСЖ было установлено значимое уменьшение числа жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата, что указывало на существенное улучшение самочувствия больных за счет уменьшения числа и выраженности соматических (вегетативных и вегетативно-болевых) симптомов ТР. Выраженность жалоб по субшкале «истощение» ГОСЖ (вялость, сонливость, быстрая истощаемость и т.д.) не менялась, однако исходно они не были выраженными, что и характерно для ТР, в отличие от депрессивных расстройств.

На фоне терапии анксиолитиками в группе в целом отмечалось значимое улучшение компенсации углеводного обмена: уровень HbA_{1c} (%) снизился с 7,9±1,4 [7,6] до 7,4±1,4 [7,1] (p<0,05, тест Вилкоксона). Таким образом, у пациентов, закончивших полный курс лечения, абсолютное снижение HbA_{1c} равнялось -0,5%, то есть было не только статистически, но и клинически значимым.

Исходно 57 из 60 больных (95%) страдали артериальной гипертензией, все они получали антигипертензивную терапию. После подключения терапии анксиолитиками наиболее положительную динамику продемонстрировали показатели САД – с 141,4±12,4 [140,0] до 129,8±13,5 [130,0] мм рт.ст. (p<0,01), в несколько меньшей степени ДАД – с 82,3±7,4 [80,0] до 77,8±8,6 [80,0] мм рт.ст. (p<0,05). Улучшение отмечалось со стороны еще одного фактора (или маркера, по мнению ряда авторов) сердечно-сосудистого риска – частоты сердечных сокращений:

с 76,3±9,5 [77,0] до 72,7±5,6 [72,0] (p<0,05, везде тест Вилкоксона).

Исходно две группы, получавшие разные анксиолитики, были сопоставимы между собой по основным клиническим и психологическим характеристикам. Через 3 месяца лечения значимой разницы между лечением Атараксом и Грандаксином ни по одному из изученных параметров не было (табл. 1).

При сравнении двух препаратов были выявлены небольшие различия. Так, в отличие от Грандаксина, Атаракс заметно снижал уровень ЛТ, но не оказывал выраженного влияния на ДАД и ЧСС. При приеме Грандаксина отмечалась положительная динамика HbA_{1c}, ЧСС, которая не достигала статистической значимости на фоне лечения Атараксом. Тем не менее отсутствие достоверных межгрупповых различий по этим параметрам в конце исследования позволяет предполагать, что эти особенности, возможно, были связаны с недостаточным размером выборки в каждой группе. Это особенно очевидно при сопоставлении показателей HbA_{1c} в группе Атаракса, где фактическое абсолютное снижение HbA_{1c} составило -0,8% и было клинически, но не статистически значимым.

По окончании трехмесячного курса лечения прием обоих препаратов прекращали одномоментно без постепенного снижения дозы. Клинических признаков синдрома отмены ни у одного пациента не возникало. Повторное обследование через 1 месяц после отмены анксиолитиков показало, что рецидива психических симптомов ТР и их соматических эквивалентов не отмечалось. Все изученные показатели стабильно оставались на уровне, достигнутом после лечения, за исключением ДАД, которое у больных, ранее получавших Грандаксин, достоверно

повысилось, возвратясь к показателю до начала лечения: с $76,5 \pm 5,6$ [75,0] через 3 месяца лечения до $81,0 \pm 8,3$ [80,0] мм рт.ст. через 1 месяц после отмены.

Переносимость обоих препаратов была хорошей. Нежелательные явления наблюдались в группе Атаракса у 5 человек: по 1 — эпизод артериальной гипотонии, тромбоэмболия легочной артерии, нестабильная стенокардия, боли в ногах, появление симптомов депрессии. Из них 2 больных выбыли из исследования из-за нежелательных явлений (эпизод гипотонии и тромбоэмболия легочной артерии). Кратковременный эпизод гипотонии, расцененный нами как вероятно связанный с приемом Атаракса, развился у больной через 2 недели после выписки из стационара, где ей была назначена комбинированная антигипертензивная терапия. Пациентка не захотела уменьшить дозу гипотензивных препаратов и приняла решение об отмене Атаракса. Тромбоэмболия легочной артерии с летальным исходом развилась через 2 недели от начала приема препарата у больного, страдавшего сопутствующей варикозной болезнью и, вероятно, имевшего недиагностированный тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Данное нежелательное явление было расценено как не связанное с препаратом. Остальные нежелательные явления в группе Атаракса также были расценены как не связанные с препаратом, а развитие депрессии — как естественное течение/исход ТР. В группе Грандаксина нежелательные явления отмечались у 2 человек: головная боль — 1 (возможно, связанная с приемом препарата), депрессия — 1. К концу лечения из группы Атаракса выбыли 7 (23%), из группы Грандаксина — 6 (20%) человек, из них 5

в группе Атаракса и все 6 в группе Грандаксина выбыли по причинам, не связанным с лечением.

Полученные данные относятся к сравнению только средних терапевтических доз двух анксиолитиков. В случае, если бы при наличии технической возможности дизайн исследования предусматривал повышение суточной дозы каждого из них до максимально переносимой, соотношение пользы и риска для каждого препарата могло быть иным.

Выводы

1. Анксиолитическая терапия ТР у больных СД эффективно уменьшает выраженность хронической тревоги, причем стойкий эффект сохраняется не менее 1 месяца после завершения курса лечения.
2. Лечение ТР способствует уменьшению выраженности важнейших сердечно-сосудистых факторов риска у больных СД (гликированный гемоглобин, АД).
3. Средние терапевтические дозы Атаракса и Грандаксина хорошо переносятся и безопасны у больных СД; синдром отмены после окончания трехмесячного курса лечения не развивается.
4. Хотя эффекты лечения среднетерапевтическими дозами Атаракса и Грандаксина у больных СД в целом сопоставимы, полученные данные показывают, что Атаракс может быть более активным в отношении психологического компонента ТР, а Грандаксин — в отношении соматического (вегетативного) компонента.

Литература

1. Дробижев М.Ю., Анциферов М.Б., Суркова Е.В. и др. Название // Проблемы эндокринологии. — 2002. — № 5. — С. 37–39.
2. Старостина Е.Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации. Автореф. дисс. ...доктора мед. наук. М., 2003.
3. Ciechanowski P., Katon W., Russo J. Название // Arch. Intern. Med. — 2000. — V. 160. — P. 3278–3285.
4. Lustman P., Anderson R., Freedland K., et al. Название // Diabetes Care. — 2000. — V. 23. — P. 934–942.
5. Rubin M., Peyrot R.R. Название // Diabetes Care. — 1997. — V. 20(4). — P. 585–590.
6. Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н., Бобров А.Е. Название // В сб.: Материалы IV Всероссийского диабетологического конгресса. Москва, 19–22 мая 2008 г. С. 290.
7. Grigsby A., Anderson R., Freedland K., et al. Название // J. Psychosom. Res. 2002. — V. 53(6). — P. 1053–1060.
8. Старостина Е.Г. Название // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12. — № 22. — С. 1277–1283.
9. Lustman P.J., Griffith L.S., Clouse R.E., et al. Название // Diabetes Care. 1995. — V. 18(8). — P. 1133–1139.
10. Бобров А.Е., Белянчикова М.А., Гладышев О.А. и др. Название // Соц. и клин. психиатрия, 1998. — Т. 8. — № 1. — С. 63–67.
11. Ballenger J., Davidson J., Lecrubier Y., et al. Название // J. Clin. Psychiatry. — 2001. — V. 62 (suppl. 11). — P. 53–58.
12. Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н., Бобров А.Е. // В сб.: Материалы общероссийской конференции «Взаимодействие специалистов в оказании помощи при психических расстройствах». М. — 2009. — С. 54–55.

Старостина Елена Георгиевна

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ГУ Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

E-mail: elena.starostina@rambler.ru

Мошняга Елена Николаевна

старший лаборант кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ГУ Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Бобров Алексей Евгеньевич

д.м.н., профессор, руководитель отделения психотерапии и консультативной психиатрии, заместитель директора, Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва