

Психосоматичний підхід до діагностики та терапії тривоги у пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями

Олег Чабан

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Олена Хаустова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Леся Сак

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Актуальність. Тривога є нормальним захисним механізмом, який людина отримала в процесі еволюції і є найпершою психічною реакцією, яка виникає у відповідь на розвиток хвороби або передуює їй. Коли тривога стає довготривалою та вираженою, мова йде про тривогу як про розлад, який негативно впливає на якість життя людини порушуючи її фізичне, психічне та соціальне функціонування. У світі тривожні розлади зумовлюють значне збільшення витрат на охорону здоров'я насамперед на індивідуальному рівні. Рання діагностика та лікування тривоги у пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями (ХНІЗ) є важливою для попередження хронізації та соматизації психічних розладів, редукції та запобіганню ускладнень власне ХНІЗ.

На рівні первинної ланки медичної допомоги натуропатичні засоби займають чільне місце в терапії тривожних розладів субклінічного рівня або соматизованих тривожних розладів. Низка клінічних досліджень доводить анксиолітичну та протистресорну дію екстракту ашвагандхи (*Withania somnifera*), L-тіаніну (*L-theanine*) та екстракту пасіфлори (*Passiflora incarnata*), які були поєднані у фітотерапевтичному комплексі Анксіомедін®

Методи та матеріали. У ході 4-тижневого дослідження перевірялась ефективність та безпека Анксіомедіну в лікуванні психосоматичних проявів тривоги у 75 дорослих амбулаторних пацієнтів з ХНІЗ. Пацієнти обстежувалися за госпітальною шкалою тривоги і депресії HADS, чотиривимірним опитувальником для оцінки дистресу, депресії, тривоги та соматизації 4DSQ, методикою незакінчених речень Сакса-Сіднея SSCT; також відстежувалися артеріальний тиск (АТ) та пульс.

Результати. За 4 тижні терапії у пацієнтів з ХНІЗ та субклінічною тривогою були редукція: соматизації за шкалою 4DSQ (-57,7 %), тривоги за шкалою HADS (-58,6 %), індексу конфліктогенності за методикою SSCT (-42,3 %), симпатикотонії (зменшення ЧСС на 24,4 %). Також за методикою SSCT значущими конфліктними зонами, що зазнали достовірної редукції в процесі терапії були: відношення до майбутнього ($p < 0,01$); страхи та побоювання ($p < 0,01$); відношення до хвороби ($p < 0,01$); відношення до себе ($p < 0,05$). Значущі побічні ефекти за час проведення дослідження не виявлялися.

Заключення. Між тривогою та ХНІЗ існує двобічний зв'язок щодо виникнення та розвитку психічних та соматичних розладів. В терапії субклінічної та соматизованої тривоги, особливо в первинній медичній допомозі, чільне місце займають натуропатичні засоби, як Анксіомедін, які довели свою ефективність та безпеку.

Актуальність

Сучасні дослідження свідчать, що реакції на алоstaticне перевантаження (Рис. 1) [1] та стрес виходять за межі нормальних з формуванням дезадаптивних реакцій за типом невротизації (невротичні реакції), соматизації (психосоматичні розлади) та поведінкових відхилень (психопатоподібна та/або адиктивна поведінка) із домінуванням у психічному стані людини перманентного дистресу, тривоги та депресії.

СТРЕС: АЛОСТАТИЧНЕ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ

Критерій А (необхідний) - Наявність поточного ідентифікованого джерела стресу у вигляді останніх подій життя та/або хронічний стрес; **СТРЕСОР ПЕРЕВИЩУЄ ІНДИВІДУАЛЬНІ НАВИЧКИ КОПІНГУ** пацієнта, коли всі вони повністю задіяні

Критерій В (необхідний) - Стресор асоціюється щонайменше з **ОДНІЄЮ з наступних 3-х ознак**, протягом **6 місяців** після початку дії стресора:

- (1)** Щонайменше **2** з наступних симптомів: труднощі засинання, неспокійний сон, раннє ранкове пробудження, відсутність енергії, запаморочення, генералізована тривога, дратівливість, смуток, деморалізація;
- (2)** Значне порушення соціальної або професійної діяльності;
- (3)** Значне збільшення панування середовища (почуття переповненого вимогами повсякденного життя).

Рисунок 1. Алоstaticне навантаження відповідно до Діагностичних критеріїв для психосоматичних досліджень.

Тривога, що включає в себе емоційну, поведінкову, соматичну та когнітивну складову, подібно до депресії може бути як окремим симптомом, так і проявом цілого ряду психічних розладів. Тривожні розлади в світі обумовлюють значне збільшення витрат на охорону здоров'я насамперед на індивідуальному рівні, а не на рівні населення зважаючи на переважну схильність багатьох пацієнтів до їх гіпонозогнозії та недооцінки негативних соматичних і психосоціальних наслідків [2].

Вони поширені в сучасних суспільствах та посідають 6 місце за важливістю негативних нефатальних наслідків для здоров'я [3]. Так, за період 2005- 2015 рр. їх кількість зросла на 14,9 %, сягнувши у 2015 році близько 264 мільйонів (3,6%) за даними WHO. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) засвідчив 3,83% тривожних розладів у 2016 році. Різниця в

поширеності тривожних розладів по всьому світу обумовлена значною невизначеністю діагностичних підходів, тому була запропонована сучасна глобальна поширеність тривожних розладів на рівні 7,3% (4,8% до 10,9%) [5]. Взагалі понад 28% людей хоча б раз у своєму житті відчували симптоми тривожного розладу [4].

Аналіз WMHS показав, що дитячі негаразди та психічні розлади раннього віку збільшують ризик виникнення таких станів у подальшому житті [6]. У дорослих доведено міцний зв'язок між тривожними розладами та подальшою ішемічною хворобою серця [7], інсультом та діабетом [8]. У пацієнтів з метаболічним синдромом Х був визначений високий рівень реактивної та особистісної тривоги, причому кількість осіб саме з високою реактивною тривогою була вдвічі більша в групі метаболічного синдрому, що формувалася (НМСХ) (57,35%), ніж в групі сформованого МСХ (26,36%) ($p=0,014$). В процесі формування метаболічного синдрому ще за відсутності чітко окресленої соматичної патології (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця тощо) існує високий рівень психологічного дискомфорту саме на реактивному, а не особистісному рівні. Реактивна тривожність як відображення суб'єктивного реагування емоціями напруження, занепокоєння, заклопотаності з відповідною активацією симпатико-адреналової системи, сприяла подальшому розвитку МСХ. Наявність у пацієнта з МСХ соматичної мультиморбидності поєднувалася зі збільшенням стійкої особистісної тривоги (побоювання щодо стану здоров'я, майбутнього), але частково дезактуалізувала плінні події в його уяві, сприяючи зменшенню реактивної тривоги [9]. Ми також спостерігали поєднання феноменів тривоги та страху, причому при НМСХ страхи в основному відносились до сфери інтерперсональних відносин, а при МСХ вони стосувались безпосередньо стану здоров'я. Пацієнти з НМСХ найчастіше вказували на страх самотності, некомпетентності, зради близьких людей, тяжкої хвороби, для пацієнтів з МСХ були притаманні страх самотності, безпорадності, тяжкої хвороби, смерті. Такі психопатологічні прояви були асоційовані зі зниженням якості життя і працездатності пацієнтів з МСХ [10].

Подібний тісний зв'язок між соматизацією і втратою працездатності (41,8 % при первинному обстеженні; 31,7 % через рік спостереження) був встановлений за даними обстеження 1545 пацієнтів з тривожними і депресивними розладами в межах лонгитудінального дослідження NESDA. Затримка функціонального відновлення була притаманна насамперед пацієнтам другої половини життя [11]. Наразі пошук точних механізмів таких психосоматичних зв'язків, методів клінічної оцінки тривожних розладів та адекватних втручань шляхом психобіологічних, поведінкових та суто клінічних досліджень досі триває [12].

Зазвичай тривога для людини є нормальним захисним механізмом, який вона отримала в процесі еволюційного розвитку. В нормі вона є транзиторною та контрольованою. Але, як тільки тривога стає довготривалою, вираженою за своєю інтенсивністю, порушує соціальне функціонування та викликає неприємні фізичні (соматичні) відчуття ми можемо говорити про тривогу як про розлад. Крім того, тривога є однією з найперших психічних реакцій, яка виникає на розвиток хвороби або передує їй.

Двобічний вплив тривоги/паніки та соматичного розладу, описаний А. Е. Meuret та співавторами (2020) [13]: за умови незмінної дії середовищних та диспозиційних факторів ризику психічні та соматичні розлади чинять взаємовплив через біопсихосоціальні медіатори. Причому, такі медіатори як ознаки нездорового способу життя (гіподинамія, ожиріння, паління), переважання симпатикотонії та наявність оксидативного стресу й фармакотерапія також двобічно незмінні. Тривога/паніка сприяє розвитку ХНІЗ через тривожну налаштованість пацієнта «передчуття тривоги» з відповідною фізіологічною, але надмірною реакцією «бий-тікай-замри»; через гіперактивність ГГА вісі та реакцію запалення, обумовлену в тому числі підвищеним синтезом та циркуляцією прозапальних цитокінів (Рис. 2).

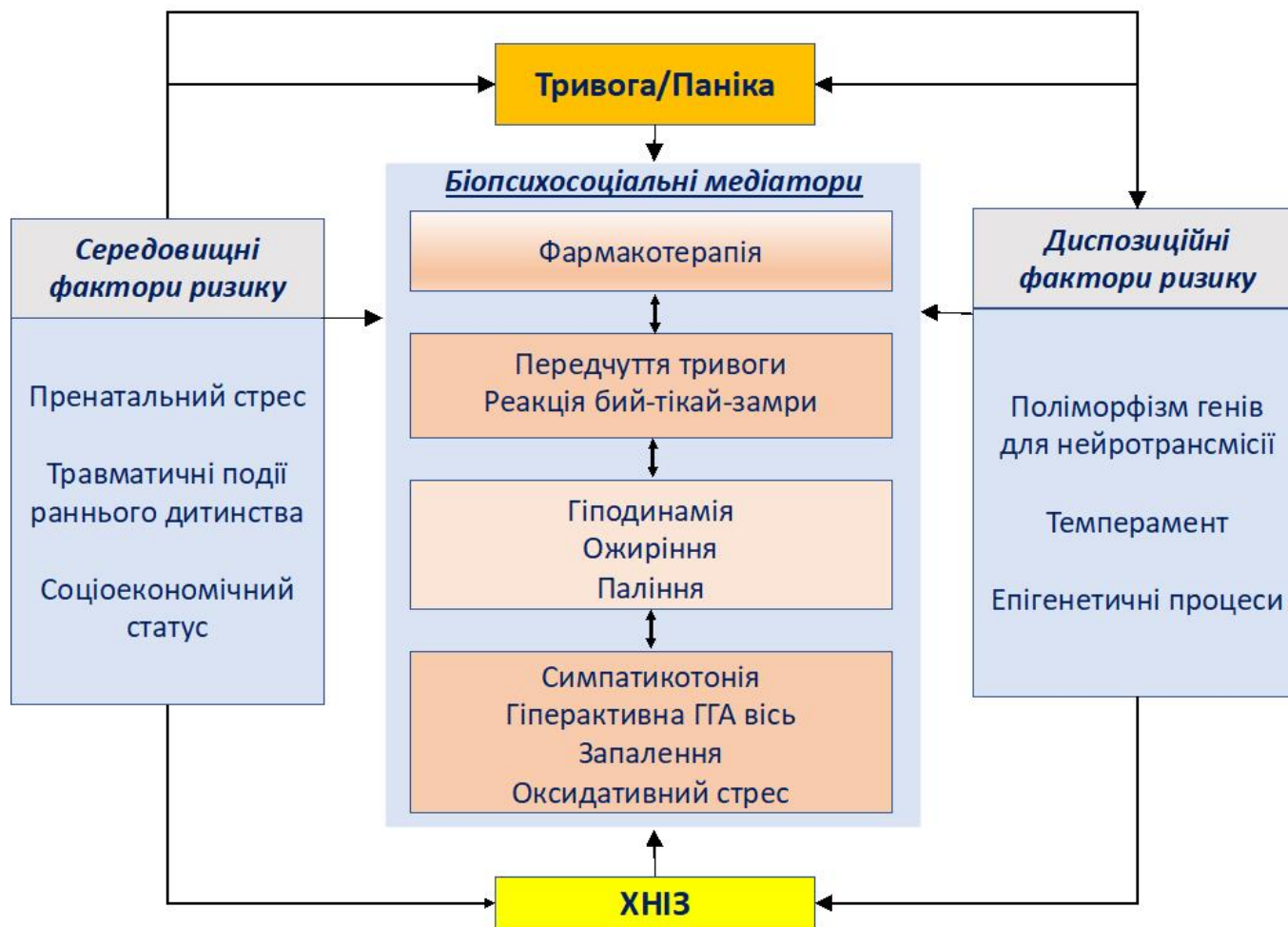


Рисунок 2. Вплив тривоги/паніки на формування XНІЗ (модиф. Е. Меурет та співавт. (2020))

В свою чергу, XНІЗ додатково сприяє розвитку тривоги/паніки через низьку прихильність до терапії з подальшим дистресом та катастрофізацією симптомів соматичної хвороби, що веде до гіпервентиляції та тривоги задухи (Рис. 3).

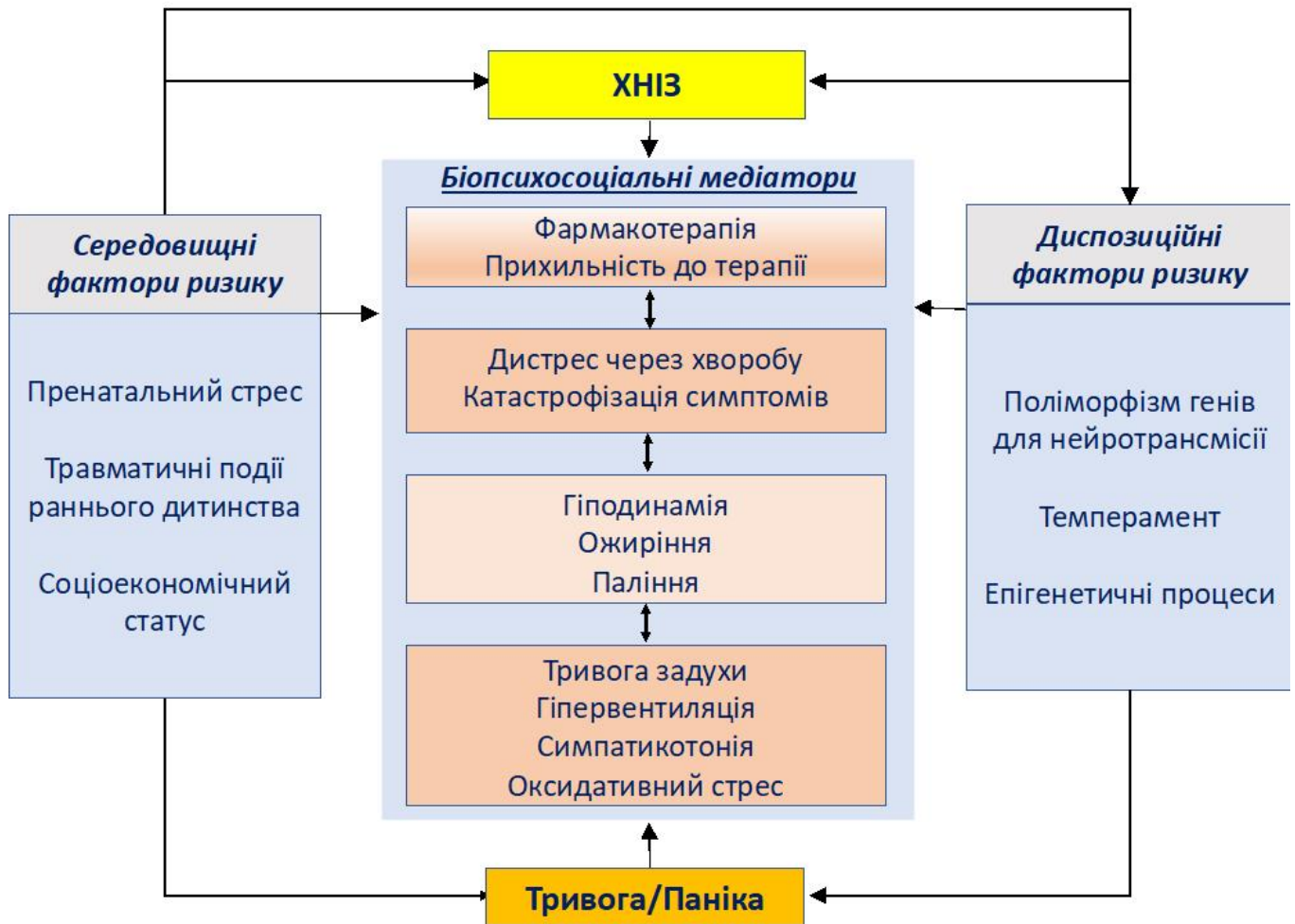


Рисунок 3. Вплив XНІЗ на формування тривоги/паніки (модиф. Е. Меурет та співавт. (2020))

Тривога негативно впливає на якість життя людини, порушуючи фізичне, психічне та соціальне функціонування. Отже, рання діагностика та лікування тривожних розладів є важливими складовими курації хворих, спрямованими на попередження хронізації та соматизації психічних розладів [22].

Відповідно до міжнародних стандартів курації пацієнтів з тривожними розладами, оптимальною тактикою лікування є поєднання фармакотерапії і психотерапії. За стандартом якості NICE QS53 (2014), психотерапію вважають першою лінією терапії тривожних розладів, причому дієвими є навіть заходи низької інтенсивності, що включають самопомогу і психологічні методи лікування високої інтенсивності. Також наголошується, що особам з тривожними розладами не слід призначати бензодіазепіни або нейролептики, якщо немає специфічних клінічних причин [14].

З одного боку, у випадку легких тривожних розладів дані, що демонструють економічну ефективність, залишаються відносно обмеженими. Хоча легкі тривожні розлади, безумовно, викликають занепокоєння, реакції на тривожність часто є адаптивними, а підтримуючі втручання гіпотетично більш економічно обтяжливі порівняно з інтенсивним лікуванням гострих станів. З іншого боку, тривожні розлади пов'язані зі значною подальшою коморбідністю та захворюваністю. Отже, раннє та надійне втручання може бути рентабельним варіантом. Зрештою, рішення щодо оптимального визначення порогів діагностики та

втручання - це те, що вимагає емпіричної перевірки. Аналогічно, дослідження ранніх втручань щодо тривожних розладів доцільні, щоб уточнити, чи має це позитивний вплив на виникнення, стійкість чи тяжкість вторинних розладів [4, 15].

В терапії тривожних розладів переважно субклінічного рівня або соматизованих тривожних розладів, особливо на рівні первинної ланки медичної допомоги чільне місце займають натуропатичні засоби [16].

Методи та матеріали

Ми провели порівняльне рандомізоване постмаркетингове дослідження ефективності та безпеки фітотерапевтичного комплексу Анксиомедін® в лікуванні психосоматичних проявів тривоги у дорослих амбулаторних пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями (ХНІЗ), що тривало 4 тижня. За умови інформованої згоди, з дотриманням принципів біоетики та деонтології у дослідженні взяли участь 75 дорослих пацієнтів з ХНІЗ та донозологічними тривожними порушеннями з наявністю психічних та соматичних симптомів тривоги, які були рандомізовані у співвідношенні 2:1 на основну та порівняльну групи, де 50 пацієнтів (> 65%) отримували Анксиомедін 1-3 капсули на добу залежно від тяжкості клінічної симптоматики. Після завершення дослідження пацієнти з групи порівняння за необхідності були проліковані для редукції симптомів тривоги.

Критерії включення:

- вік 18-70 років;
- ХНІЗ легкого/середнього ступеню тяжкості;
- ≥ 6 балів за Анкетною психосоматичною орієнтацією;
- ≥ 8 балів тривоги за Госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS), кількість балів за субшкалою тривоги більша, ніж за субшкалою депресії.

Критерії виключення:

- тяжкі неконтрольовані ХНІЗ;
- за HADS тривога/депресія $\geq 15/15$ та/або суїцидальними нахилами;
- вагітність, годування грудьми;
- ідіосинкразія до окремих компонентів препарату.

Пацієнти були верифіковані за Діагностичними критеріями для психосоматичних досліджень щодо хворобливої поведінки та клінічної маніфестації [1]. Вони були обстежені за госпітальною шкалою тривоги і депресії HADS, чотиривимірним опитувальником для оцінки дистресу, депресії, тривоги та соматизації 4DSQ, методикою незакінчених речень Сакса-Сіднея SSCT [17, 18, 19, 20, 21]; відстежувались систолічний та діастолічний артеріальний тиск (АТ), пульс.

Математична і статистична обробка даних здійснювалась за методом варіаційної статистики з оцінкою закону розподілу з використанням критерію Колмогорова-Смирнова; для оцінки достовірності відмінностей використовувались критерій Фішера (φ^*) та ксі-квадрат Пірсона (χ^2).

Результати та їх обговорення

Вік обстежених осіб був у межах 21- 68 років, із переважанням осіб середнього віку (31-40 років - 46,7 %; 41-50 років - 29,3 %). Середній вік обстежених основної групи (ОГ) склав $38,4 \pm 7,1$ років, групи порівняння (ПГ) - $36,8 \pm 7,4$ років. За статевою структурою основна група складалася відповідно з 28 жінок (56,0 %) та 22 чоловіків (44,0%). Порівняльну групу склали

15 жінок (60,0 %) та 10 чоловіків (40,0 %). Достовірної різниці між групами за середнім віком і статтю не визначено ($\chi^2_{\text{емп}} < \chi^2_{\text{крит}}$, $p \leq 0,01$), що й було передбачено критеріями формування вибірки осіб для включення до дослідження. Отримані дані свідчили про однорідність вибірки, що надало можливість вивчати та аналізувати клініко-психопатологічні особливості хворих

Пацієнти обох груп отримували стандартне лікування з приводу гіпертонічної хвороби (20 осіб, 26,7 %), ішемічної хвороби серця (19 осіб, 25,3%), цукрового діабету II типу (15 осіб, 20,0 %), виразкової хвороби шлунку/ 12-палої кишки (9 осіб, 12,0 %), ревматоїдного артрити (7 осіб, 9,3%) та інших хронічних неінфекційних захворювань (5 осіб, 6,7 %). Хвороблива поведінка обстежених пацієнтів свідчила про навісність тривожного налаштування субклінічного рівня, що надалі було підтверджено даними обстеження за Госпітальною шкалою тривоги і депресії. У кожного з пацієнтів один або більше проявів хворобливої поведінки (множинний вибір) (**Табл. 1**).

Хвороблива поведінка	Групи			
	ОГ (n=50)		ПГ (n=25)	
	N	%	N	%
Іпохондрія	11	22,0	8	32,0
Нозофобія	7	14,0	3	12,0
Танатофобія	8	16,0	5	20,0
Здорова тривога	7	14,0	3	12,0
Стійка соматизація	34	68,0	16	64,0
Конверсійні симптоми	6	12,0	2	8,0
Реакція на роковини	3	6,0	2	8,0
Заперечення хвороби	2	4,0	1	4,0

Таблиця 1. Розподіл обстежених осіб за хворобливою поведінкою відповідно до Діагностичних критеріїв для психосоматичних досліджень (n=75)

У більшості пацієнтів з ХНІЗ були виразні прояви стійкої соматизації тривоги (відповідно 68,0% та 64,0%), іпохондрії (відповідно 22,0% та 32,0%), танатофобії (відповідно 16,0% та 20,0%) та нозофобії (відповідно 14,0% та 12,0%). Натомість рівень здорової тривоги (**Рис. 4**) сягав відповідно 14,0% та 12,0%.

Здорова (непатологічна) тривога (необхідні критерії А та В)

Критерій А - Загальне занепокоєння з приводу хвороби, занепокоєння з приводу болю та загроз організму (тенденція до посилення соматичних відчуттів) тривалістю **менше 6 місяців**.

Критерій В - Занепокоєння та побоювання швидко зменшуються/зникають внаслідок належного медичного заспокоєння, незважаючи на те, що через деякий час **можуть виникнути нові занепокоєння**.

Рисунок 4. Непатологічна тривога відповідно до Діагностичних критеріїв для психосоматичних досліджень

За результатами 4-тижневого застосування фітотерапевтичного комплексу Анксіомедін® ми відмітили зменшення показників тривоги за Госпітальною шкалою тривоги і депресії в ОГ порівняно з ПГ на 2-му тижні терапії на рівні тенденції (-4,6 б.) її достовірна редукція на 4-му тижні (-8,6 б.; $p < 0,05$) (Рис. 5).

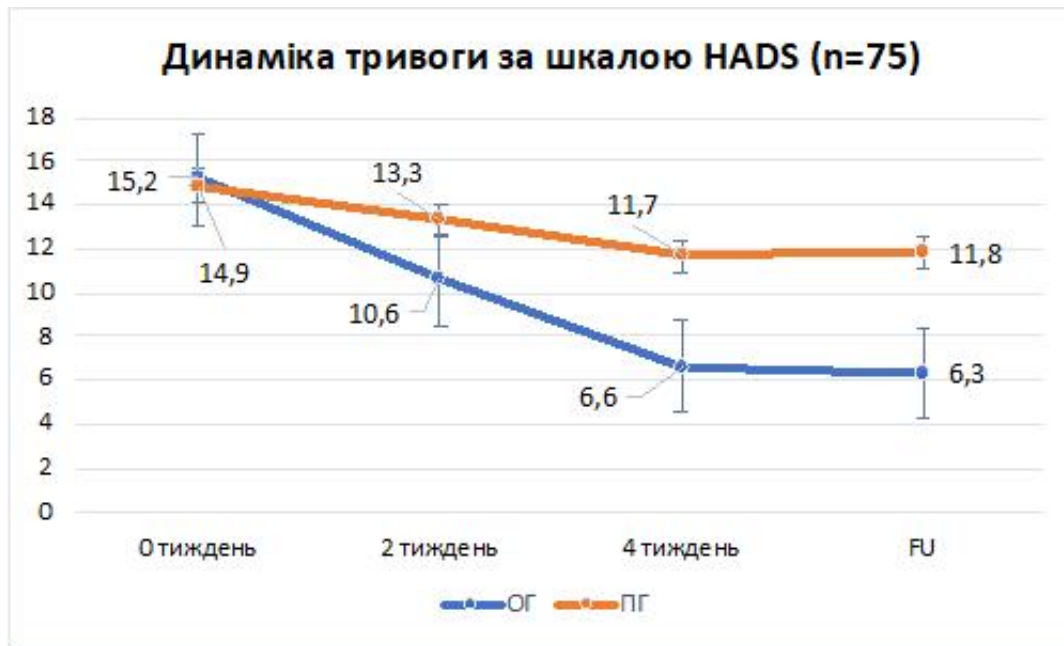


Рисунок 5. Редукція тривоги за Госпітальною шкалою тривоги і депресії

Редукція депресії за HADS на тлі прийому Анксіомедіну не була достовірною, лишаючись на рівні тенденції (-3,3 б. на FU) ([Рис. 6](#)).



Рисунок 6. Редукція депресії за Госпітальною шкалою тривоги і депресії

Зменшення загальної кількості симптомів основної групи в процесі терапії Анксіомедіном було проаналізовано за чотиривимірним опитувальником для оцінки дистресу, депресії, тривоги та соматизації 4DSQ. Редукція тривоги на 4-му тижні склала 41,3%, дистресу – 55,4%, соматизації – 57,7% ([Рис. 7](#)). Причому, найбільш виразною виявилася редукція соматизації:

-3,5 б. на 2-му тижні терапії; -12,7 б. на 4-му тижні ($p < 0,01$).

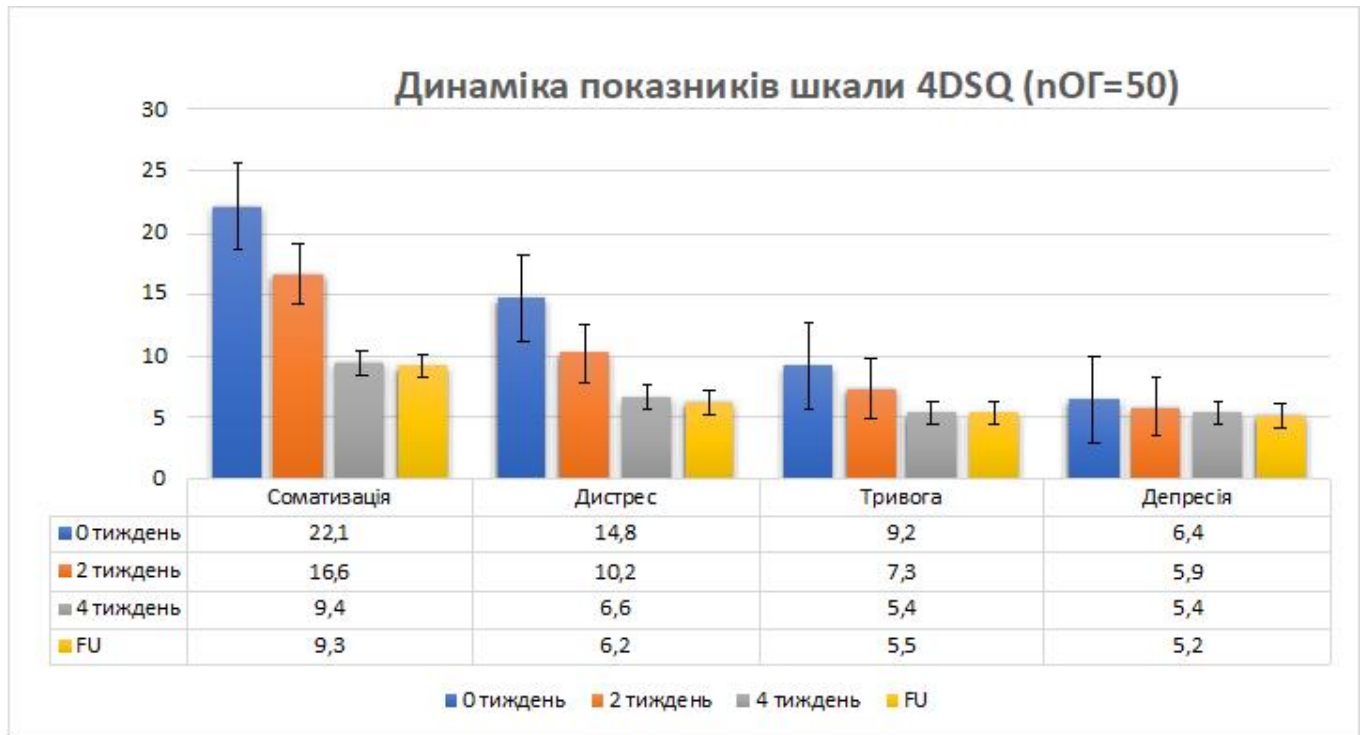


Рисунок 7. Редукція окремих доменів шкали 4DSQ при терапії Анкіомедіном

На 2-му тижні терапії Анкіомедіном було відмічено стійку тенденцію до зменшення САТ, ДАТ та ЧСС із подальшим достовірним зниженням ($p < 0,05$) цих показників на 4-му тижні, із подальшим зниженням ЧСС до FU. Що відповідало нормалізації активності симпатико-адреналової вісі шляхом зменшення симпатикотонії [12, 22](Рис. 8).

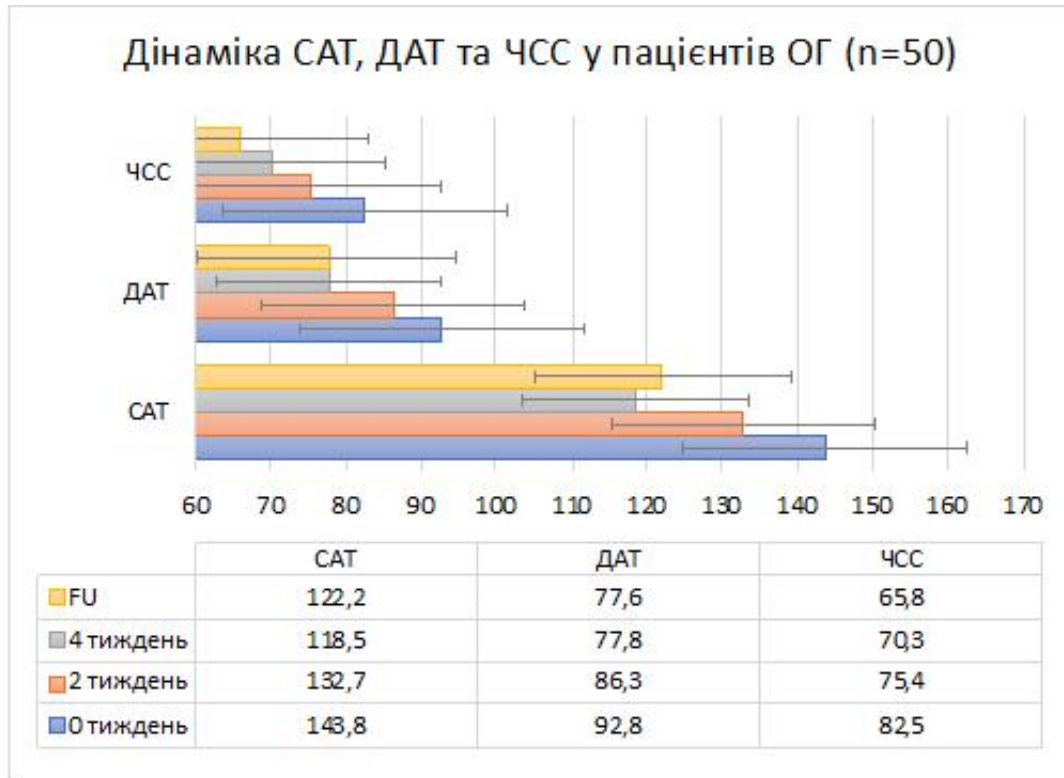


Рисунок 8. Зменшення симпатикотонії в процесі терапії Анксіомедіном

Індекс конфліктогенності за методикою незакінчених рішень Сакса-Сіднея редукувався з 17,4 балів до 10,0 балів (Рис. 9) з наступними найбільш значущими конфліктогенними зонами, що зазнали достовірної редукції в процесі терапії: відношення до майбутнього ($p < 0,01$); страхи та побоювання ($p < 0,01$); відношення до хвороби ($p < 0,01$), до себе $p < 0,05$), до родини ($p < 0,05$) та до матері ($p < 0,05$).

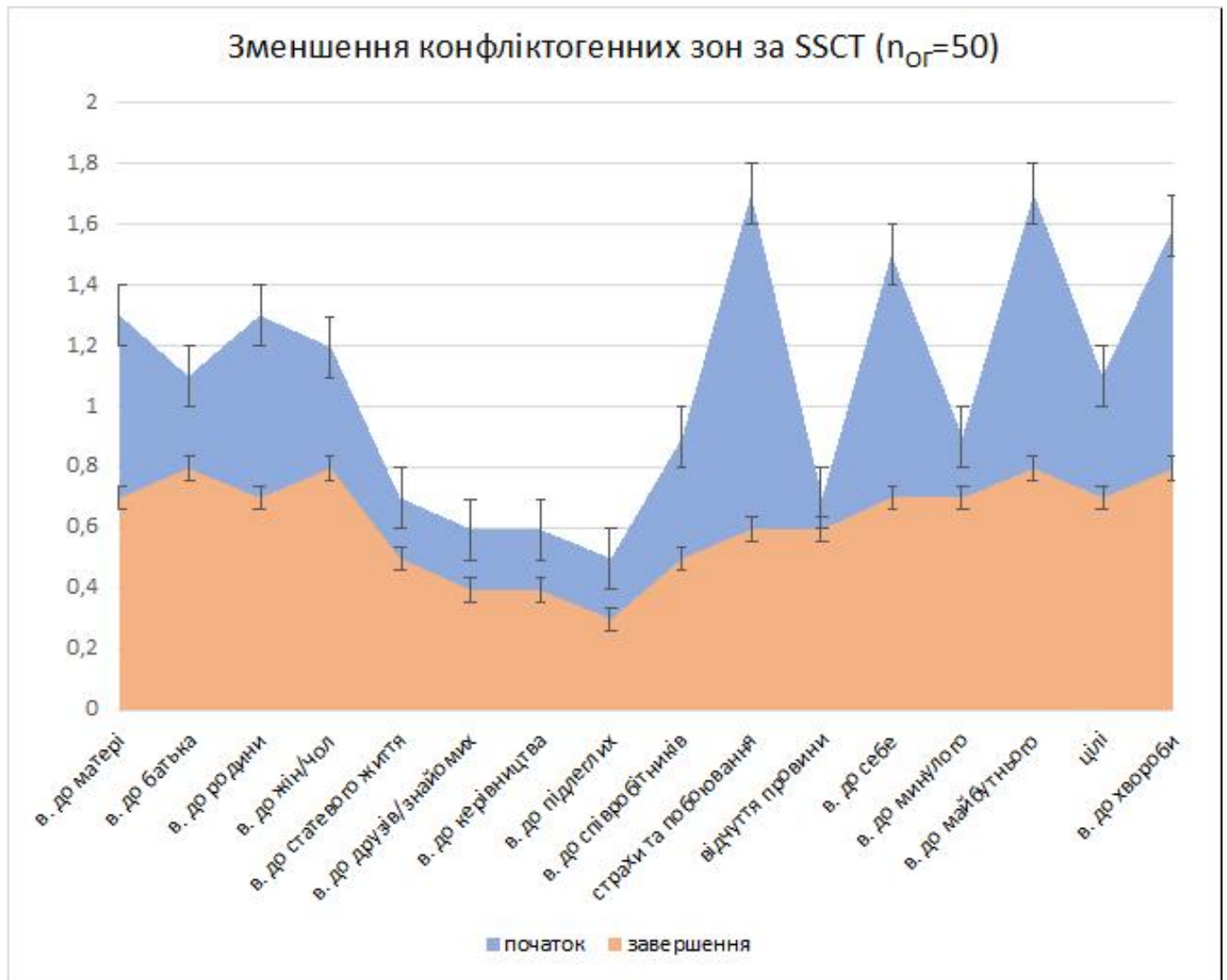


Рисунок 9. Редукція конфліктогенних зон за методикою Сакса-Сіднея

Отже, найбільш вагомими змінами психопатологічного стану пацієнтів з ХНІЗ та субклінічною тривогою за 4 тижні терапії Анксіомедіну були редукція: соматизації за шкалою 4DSQ (-57,7 %), тривоги за шкалою HADS (-58,6 %), індексу конфліктогенності за методикою SSCT (-42,3 %), симпатикотонії (зменшення ЧСС на 24,4 %) (Рис. 10). Значущих побічних ефектів за час проведення дослідження не було виявлено.

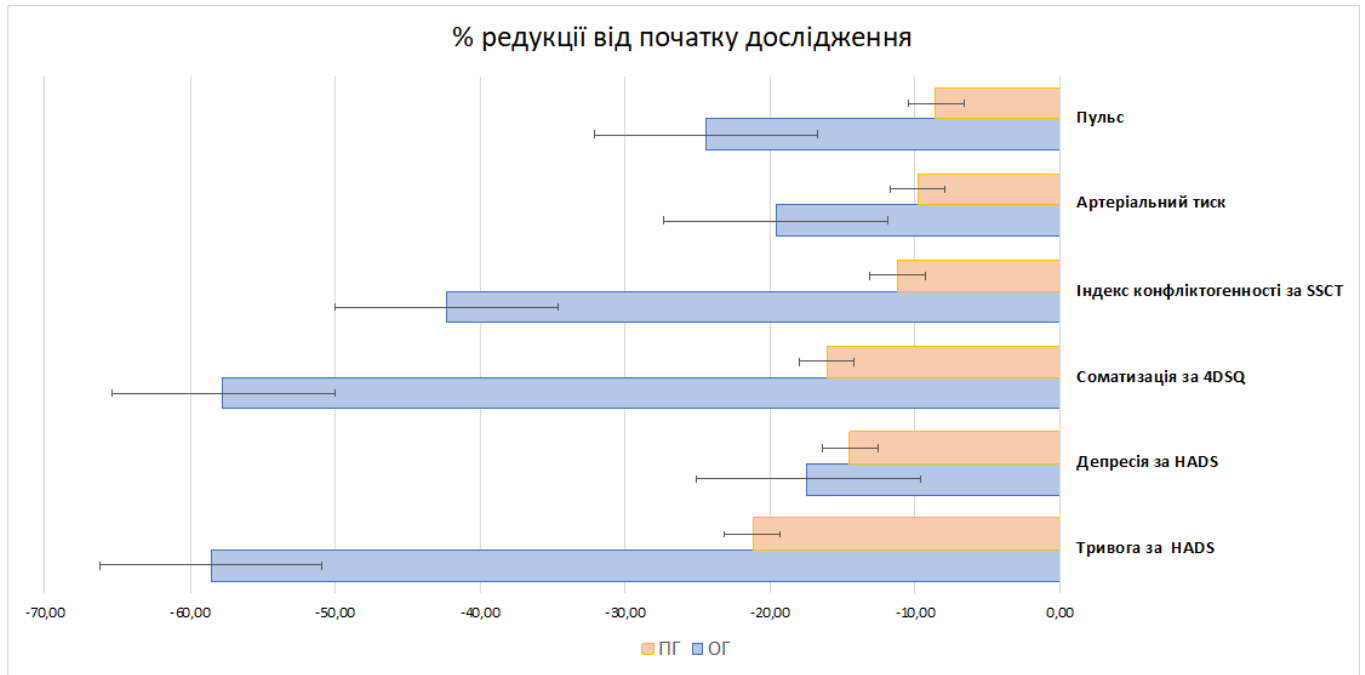


Рисунок 10. Кінцеві показники ефективності Анксиомедіну у пацієнтів з ХНІЗ та субклінічною тривогою

Висновки

Між тривогою та ХНІЗ існує двобічний зв'язок щодо виникнення та розвитку психічних та соматичних розладів. Рання діагностика та лікування тривоги у пацієнтів з ХНІЗ є важливою для попередження хронізації та соматизації психічних розладів, редукації та запобіганню ускладнень власне ХНІЗ. В терапії субклінічної та соматизованої тривоги, особливо в первинній медичній допомозі, чільне місце займають натуропатичні засоби, як Анксиомедін, які довели свою ефективність та безпеку.

Додаткова інформація

Конфлікт інтересів

Це дослідження було проведено за підтримки ТОВ Нутрімед.

Посилання

1. Fava GA, Cosci F, Sonino N. Current psychosomatic practice. *Psychother Psychosom.* 2017;86(1):13-30. DOI: <https://doi.org/10.1159/000448856> PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884006/>
2. Konnopka A, König H. Economic Burden of Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacoeconomics.* 2019;38(1):25-37. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00849-7> PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31646432/>
3. Khaustova O. Tryvozhna valiza ukrains'kogo likarja. *Vashe zdorov'ja.* 2015;21:16-7. URL: <https://www.vz.kiev.ua/trivozhna-valiza-ukrayinskogo-likarya/>
4. Stein DJ, Scott KM, de Jonge P, Kessler RC. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):127-36. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867937/>

5. Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med.* 2013;43(5):897-910. DOI: <https://doi.org/10.1017/S003329171200147X> PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22781489>
6. Scott KM, Von Korff M, Angermeyer MC, et al. Association of childhood adversities and early-onset mental disorders with adult-onset chronic physical conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(8):838-44. DOI: <https://doi.org/0.1001/archgenpsychiatry.2011.77> PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21810647>
7. Celano CM, Daunis DJ, Lokko HN, Campbell KA, Huffman JC. Anxiety disorders and cardiovascular disease. *Curr Psychiatr Rep.* 2016;18(11):101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0739-5> PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27671918>
8. Scott KM. Depression, anxiety and incident cardiometabolic diseases. *Curr Opin Psychiatry.* 2014;27(4):289-93. DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000067> PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840158>
9. Chaban OS, Khaustova OO, Zhabenko OJu. Diagnostyka ta likuvannja psyhosomatychnyh rozladiv v zagal'nij medychnij praktyci (na prykladi metabolichnogo syndromu X). Kyiv: Metodychni rekomendaciji; 2009:40.
10. Chaban OS, Khaustova OO. Terapija pacientiv z tryvozhnymy syndromamy v mezhah nevrotychnyh ta psyhosomatychnyh rozladiv (sercevo-sudynna patologija i metabolichnyj syndrom X). Kyiv: Metodychnyj posibnyk; 2009:45-6.
11. Chaban OS, Khaustova OO. Psychosomatic comorbidity and quality of life in elderly patients. *NeuroNEWS.* 2016; 1(2):8-12. URL: <https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2016/2-1/803578556.pdf>
12. Huffman JC, Mastromauro CA, Beach SR, et al. Collaborative care for depression and anxiety disorders in patients with recent cardiac events: the Management of Sadness and Anxiety in Cardiology (MOSAIC) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(6):927-35. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.739> PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733277/>
13. Meuret AE, Kroll J, Ritz T. Panic disorder comorbidity with medical conditions and treatment implications. *Annu Rev Clin Psychol.* 2017;13:209-40. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093044> PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375724/>
14. NICE. Anxiety disorders, quality standard. London: NICE; 2014. URL: www.nice.org.uk/guidance/qs53
15. Kessler RC, Ruscio AM, Shear K, Wittchen HU. Epidemiology of anxiety disorders. *Curr Topics Behav Neurosci.* 2010;2:21-35. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21309104/>
16. Fajemiroye JO, da Silva DM, de Oliveira DR, Costa EA. Treatment of anxiety and depression: medicinal plants in retrospect. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016;30(3):198-215. DOI: <https://doi.org/10.1111/fcp.12186> PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851117/>
17. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psych Scand.* 1983;67(6):361-70. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x> PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6880820/>
18. Terluin B, van Marwijk HW, Adèr HJ, et al. The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ): a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization. *BMC Psychiatry.* 2006;6:34. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-244x-6-34> PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16925825/>
19. Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I. The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord.* 1988;14(1):61-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(88\)90072-9](https://doi.org/10.1016/0165-0327(88)90072-9) PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2963053/>
20. Chaban OS, Khaustova OO. Praktychna psyhosomatyka, diagnostychni shkaly, navchal'nyj posibnyk. Kyiv: Medknyha; 2019:112.
21. Khaustova OO. Psychosomatic masks of anxiety. *UMJ.* 2019;4(1):132. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.132.160744](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.132.160744)

