

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГИНТЕР Юлия Евгеньевна

**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И
ПСИХОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ
РАССТРОЙСТВАМИ**

3.1.20. – Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Виталий Викентьевич Скибицкий

Краснодар – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И ТРЕВОЖНО- ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ (Обзор литературы)	15
1.1 Артериальная гипертензия и тревожно-депрессивные расстройства: эпидемиология и медико-социальное значение.....	15
1.2 Основные механизмы взаимосвязи артериальной гипертензии и тревожно-депрессивных расстройств.....	21
1.3 Артериальная гипертензия и тревожно-депрессивные расстройства: возможности сочетанной фармакотерапии.....	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Клиническая характеристика больных.....	31
2.2 Методы исследования.....	36
ГЛАВА 3. СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СОСУДИСТАЯ РИГИДНОСТЬ, ЦЕНТРАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В АОРТЕ, РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	42
3.1 Сравнительные характеристики суточного профиля артериального давления у мужчин и женщин.....	43
3.2 Сравнительные характеристики артериальной ригидности и центрального давления в аорте у мужчин и женщин.....	46
3.3 Сравнительные характеристики ремоделирования миокарда левого желудочка у мужчин и женщин.....	47
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ПСИХОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У	

МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	51
4.1 Эффективность комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии и её влияние на артериальную ригидность у мужчин.....	51
4.2 Эффективность антигипертензивной терапии и её влияние на артериальную ригидность у мужчин.....	55
4.3 Сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность двух вариантов терапии у мужчин.....	59
4.4 Эффективность комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии и её влияние на артериальную ригидность у женщин.....	64
4.5 Эффективность антигипертензивной терапии и её влияние на артериальную ригидность у женщин.....	68
4.6 Сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность двух вариантов терапии у женщин.....	72
4.7 Сравнение антигипертензивных и вазопротективных эффектов комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии у мужчин и женщин.....	76
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ПСИХОКОРРЕКТИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	81
5.1 Влияние комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у мужчин.....	81
5.2 Влияние антигипертензивной терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у мужчин.....	83

5.3 Сравнение влияния двух вариантов терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у мужчин	84
5.4 Влияние комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин.....	86
5.5 Влияние антигипертензивной терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин.....	88
5.6 Сравнение влияния двух вариантов терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин.....	89
5.7 Сравнение особенностей влияния комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у мужчин и женщин.....	91
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ПСИХОКОРРЕКТИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	93
6.1 Влияние двух вариантов терапии на психоэмоциональный статус у мужчин.....	93
6.2 Влияние двух вариантов терапии на психоэмоциональный статус у женщин.....	95
6.3 Сравнение влияния антигипертензивной и психокорректирующей терапии на психоэмоциональный статус у мужчин и женщин.....	97
6.4 Влияние двух вариантов терапии на когнитивные функции у мужчин и женщин и их сравнительный анализ.....	100
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
Выводы.....	121

Практические рекомендации.....	123
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	159
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Акты об использовании предложений.....	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Артериальная гипертония (АГ) представляет собой значительную проблему в сфере современной медицины, являясь ведущим фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), атеросклероза, сердечной и почечной недостаточности, фибрилляции предсердий [2,46,56,60,67,142]. Известно, что ежегодно в мире погибает около 9 млн человек от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), ассоциированных с этим заболеванием, в связи с чем её контроль представляет глобальную и приоритетную задачу здравоохранения [155,188].

АГ – модифицируемый фактор риска ССО, и доказанным является тот факт, что адекватная антигипертензивная терапия приводит к снижению сердечно-сосудистых рисков, увеличивает продолжительность жизни пациентов [142,159].

Несмотря на широкий спектр доступных антигипертензивных препаратов, имеющих в арсенале практикующего врача, эффективный контроль артериального давления (АД) остается проблемой во всем мире [26,37,43,46,184,203,260]. По данным Международного общества гипертонии целевые уровни (ЦУ) АД достигаются только у 31,7% больных АГ [184]. Вместе с тем хорошо известно, что уровень систолического АД (САД) более 140 mm Hg имеет прямую корреляционную связь с выраженностью поражения органов-мишеней, высоким риском ССО, инвалидизации и смерти [159].

Одной из вероятных причин недостаточного контроля АД могут выступать недиагностированные, не устранимые и не леченные факторы риска и коморбидные состояния, среди которых важная роль принадлежит тревожно-депрессивным расстройствам (ТДР) [9,22,24,28,43,93,143,216]. В настоящее время во всём мире, в том числе в России, установлен неуклонный рост заболеваемости ТДР и сердечно-сосудистой патологией с закономерным увеличением количества больных с сочетанием этих заболеваний [46,56,113,122,159,188,266]. Так, согласно результатам клинико-эпидемиологического исследования КОМПАС, в России ТДР определяется у 52% больных АГ и у 46% пациентов общетерапевтического

профиля. Тем не менее, выявляемость ТДР в рамках общей медицинской практики остаётся крайне низкой, что может затруднять лечение и снижать его эффективность [22,30,216]. Это представляется крайне негативным, поскольку в ряде исследований показан весомый вклад ТДР как независимого фактора риска в развитие АГ и поддержание повышенного АД [15,28,117,124]. Более того, депрессивные расстройства ассоциированы с увеличением риска развития инфаркта миокарда и инсульта, ухудшением прогноза, а также с повышением смертности как от всех, так и от сердечно-сосудистых причин [5,11,25,85,91,141,142,165,268].

Важным является существование общих патогенетических механизмов АГ и ТДР, что проявляется содружественной активацией симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) систем и изменением функционирования серотонинергической системы [38,97,185,198,201,236]. Согласно клиническим исследованиям, у больных тревожно-депрессивными расстройствами, независимо от наличия АГ, развивается гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и увеличивается сосудистая жесткость, что, возможно создает условия для увеличения сердечно-сосудистых рисков, особенно при сочетании двух патологий [6,18,82,86,92]. Кроме того, поддержанию повышенного АД могут способствовать поведенческие особенности лиц с ТДР (низкая приверженность к лечению, гиподинамия, курение, алкоголизация, склонность к нездоровому питанию), которые в свою очередь, часто ассоциированы с когнитивным дефицитом у пациентов [9,22,30,44,143]. При этом важно, что и депрессия, и АГ, являются основными факторами риска развития когнитивных нарушений, в результате чего пациенты сталкиваются с социальной дезадаптацией и потерей трудоспособности [8,39,148,159]. В связи с этим возникает необходимость проведения исследования, посвященного оценке эффективности комплексного подхода к лечению пациентов, страдающих АГ и депрессивными расстройствами.

Несмотря на то, что сочетанная антигипертензивная и психокорректирующая терапия у данной категории больных может иметь под собой патогенетическую

основу, однозначные клинические рекомендации по ведению этой категории больных отсутствуют [22,28,61]. Имеется небольшое количество исследований, в которых изучалась эффективность комбинированной антигипертензивной и антидепрессивной фармакотерапии [13,40,50,51,195]. Однако остается не исследованной эффективность сочетанной терапии при АГ и ТДР в зависимости от пола. Это представляется важным, так как имеются различия в эпидемиологии, патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и влиянии факторов риска на их возникновение и течение у мужчин и женщин [7,15,176,225,226,232,250,251,263,271]. В этом контексте следует учитывать и тот факт, что существенные гендерно-специфические различия наблюдаются в фармакокинетике, фармакодинамике лекарственных препаратов, и это в свою очередь, может влиять на эффективность терапии [176,199,225,231,275].

В последние годы все больше внимания уделяется параметрам артериальной ригидности и центрального давления в аорте (ЦАД), которые являются независимыми предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [36,68]. Однако влияние комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии с учетом пола пациента на параметры артериальной ригидности, ЦАД, а также суточный профиль АД (СПАД), вариабельность (Вр) АД, показатели утренней динамики и степени ночного снижения АД, ремоделирования миокарда ЛЖ и когнитивные функции (КФ), практически не исследованы.

Вероятно, решение этих задач будет способствовать не только улучшению контроля АГ у больных тревожно-депрессивными расстройствами, но и позволит выбрать оптимальный вариант фармакотерапии с учетом пола пациента, для обеспечения наиболее значимого антигипертензивного и кардио-вазопротективного эффектов, а также улучшения когнитивных функций.

Степень разработанности темы

Ежегодно растет заболеваемость сердечно-сосудистой патологией, АГ и ТДР, при сочетании которых наблюдается ухудшение прогноза [46,56,113,122,156,159,188,266,267]. Вместе с тем остается малоизученным

выраженность поражения органов-мишеней при данной коморбидности, особенно с учетом пола пациентов. Не до конца исследована возможность комплексного подхода к терапии у этой категории больных при одновременном назначении антигипертензивных препаратов и антидепрессанта. Недостаточно освещены возможности комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии, а с учетом пола практически не изучены [40,50,51,195]. Остается также неясным – приведет ли сочетанная терапия к усилению антигипертензивного эффекта и дополнительному кардио-вазопротективному эффекту, а также будет ли результат зависеть от пола пациента?

Цель исследования – повышение эффективности терапии артериальной гипертонии, сочетанной с тревожно-депрессивными расстройствами, в зависимости от пола пациентов.

Задачи исследования:

1. Проанализировать особенности суточного профиля АД, показателей ригидности артериальной стенки, центральной гемодинамики (ЦГД), структурно-функционального состояния миокарда (СФСМ) ЛЖ, психоэмоционального статуса и когнитивных функций при АГ у мужчин и женщин с и без ТДР.
2. Провести сравнительный анализ показателей СПАД, артериальной ригидности, центральной гемодинамики, структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ в зависимости от пола пациентов с АГ и ТДР.
3. Оценить влияние антигипертензивной терапии и её сочетания с антидепрессантом на СПАД, показатели ригидности артериальной стенки, центральной гемодинамики, ремоделирование миокарда левого желудочка у мужчин и женщин с АГ и ТДР.
4. Провести сравнительный анализ антигипертензивной, кардио- и вазопротективной эффективности антигипертензивной и сочетанной с антидепрессантом фармакотерапии у мужчин и женщин с АГ и ТДР.
5. Исследовать влияние антигипертензивной и сочетанной с антидепрессантом фармакотерапии на психоэмоциональный статус и КФ у мужчин и женщин с АГ и ТДР.

Научная новизна исследования

1. У пациентов с АГ и ТДР независимо от пола установлены более выраженные по сравнению с пациентами без психоэмоциональных расстройств нарушения СПАД, ЦГД, ригидности артериальной стенки, СФСМ ЛЖ и когнитивных функций.
2. У пациентов с ТДР выявлены более выраженные патологические изменения суточного профиля АД, уровня САД в аорте у мужчин, чем у женщин, в то время как превышение нормативных показателей артериальной ригидности и ремоделирования миокарда ЛЖ более значимо у женщин.
3. Установлено, что у мужчин с АГ и ТДР применение комплексной антигипертензивной и психокорректирующей (антидепрессант сертралин) фармакотерапии приводит к более выраженному снижению центрального давления в аорте в ночное время, улучшению СФСМ ЛЖ и большинства показателей СПАД, психоэмоционального статуса и когнитивных функций в сравнении с пациентами, не получающими антидепрессант.
4. Выявлено, что у женщин с АГ и ТДР комбинированная фармакотерапия, включающая антидепрессант сертралин, способствует более быстрому достижению целевых уровней АД на фоне использования меньших доз антигипертензивных препаратов и их количества, значимому улучшению основных параметров суточного мониторирования АД (СМАД) в ночные часы, уровней САД и диастолического АД (ДАД) в аорте, показателей ригидности артериальной стенки и СФСМ ЛЖ, более частой нормализации СПАД, а также психоэмоционального статуса и когнитивных функций, в сравнении с женщинами, не получающими антидепрессант.
5. У мужчин установлено более значимое снижение среднесуточных и дневных уровней АД, индекса аугментации в аорте при использовании комбинированной с антидепрессантом антигипертензивной терапии, тогда как у женщин, в большей степени, чем у мужчин, снижаются показатели ночного АД и скорости его утреннего подъема. Выявлен более выраженный антиремоделирующий эффект комбинированной терапии, включающей антидепрессант, у женщин, чем у мужчин.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Установленные у мужчин и женщин с АГ и ТДР более выраженные неблагоприятные в прогностическом отношении изменения параметров СМАД, сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и ремоделирования миокарда ЛЖ, углубляют представления о роли психоэмоциональных расстройств в формировании кардиоваскулярных нарушений и являются основанием для своевременного их выявления и коррекции с целью уменьшения сердечно-сосудистых рисков. Применение комплексной антигипертензивной и психокорректирующей терапии, включающей антидепрессант, способствует более выраженному кардио-вазопротективному и антигипертензивному эффектам, что позволяет рассматривать данный вариант лечения, как предпочтительный, особенно у женщин, у которых антиремоделирующее и ангиопротективное влияние сочетанной терапии оказалось более значимым, чем у мужчин. Применение сертралина в составе комплексной терапии сопровождается не только нормализацией психоэмоционального статуса, но и более значимым улучшением когнитивных функций в сравнении с антигипертензивной терапией без антидепрессанта независимо от пола.

Методология и методы исследования

Основой для анализа полученных результатов стало комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов, включающее сбор анамнеза, электрокардиографию, эхокардиографию с использованием тканевого доплера, СМАД, определение параметров сосудистой жесткости и ЦГД, тестирование с оценкой уровня тревоги и депрессии, когнитивных функций.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с АГ и ТДР независимо от пола установлены более значимые негативные изменения показателей СМАД, ригидности артериальной стенки, ЦГД, СФСМ ЛЖ, чем у больных АГ без ТДР. Более значимое превышение

установленных нормативных параметров артериальной жесткости и ремоделирования миокарда ЛЖ при ТДР регистрируются у женщин.

2. У мужчин с АГ и ТДР использование сертралина в комбинации с антигипертензивными препаратами обеспечивает более выраженные антигипертензивный и кардиопротективный эффекты, снижение центрального аортального давления, а также значимое улучшение психоэмоционального статуса и когнитивных функций в сравнении с пациентами, не получающими антидепрессант.

3. У женщин с АГ и ТДР присоединение сертралина к антигипертензивной терапии способствует более быстрому достижению ЦУ АД на фоне использования меньших доз препаратов и их количества, в большей степени оказывает антигипертензивный, кардио-вазопротективный эффекты, улучшение психоэмоционального статуса и КФ в сравнении с пациентками без антидепрессанта.

4. Сочетанная с антидепрессантом антигипертензивная терапия у мужчин по сравнению с женщинами обеспечивает более выраженное снижение среднесуточных и дневных уровней АД, а также индекса аугментации в аорте, тогда как у женщин, в большей степени, чем у мужчин снижаются показатели ночного АД и скорости его утреннего подъема. Степень кардиопротективного эффекта комбинированной терапии, включающей антидепрессант, выше у женщин, чем у мужчин.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена комплексным обследованием достаточной выборки пациентов (182 больных АГ, из них 120 с АГ и ТДР), соблюдением дизайна исследования, применением адекватных методов статистического анализа. Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры госпитальной терапии, кафедры терапии №2 ФПК и ППС, кафедры факультетской терапии, кафедры пропедевтики внутренних

болезней ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, состоявшемся 25.03.2024 года, протокол № 8.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования внедрены в практическую деятельность кардиологических отделений №1 и №2 ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК и ГБУЗ «Городская больница №4 города Сочи» МЗ КК.

Основные положения работы представлены и доложены на:

Международном форуме кардиологов и терапевтов (г. Москва, 2018 г), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Екатеринбург 2019 г., г. Казань 2020 г., г. Санкт-Петербург, 2021 г.), XV и XVI Всероссийском конгрессе: «Артериальная гипертензия 2019: профилактика и лечение» (г. Москва, 2019 г., г. Ярославль, 2020г.), XIV Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2019 г.), VI Съезде терапевтов Южного федерального округа (г. Ростов-на-Дону, 2019 г.), Международной online-конференции терапевтов Южного федерального округа (г. Ростов-на-Дону, 2020 г.), II Международной конференции Евразийской ассоциации кардиологов (г. Москва, 2020 г.), XXVIII и XXIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва 2021 г., 2022 г.), Евразийском конгрессе внутренней медицины (2022 г.), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» (г. Москва 2022 г., 2023 г.).

Личный вклад автора

Автором совместно с научным руководителем был составлен дизайн диссертационной работы. Непосредственно соискателем выполнено: отбор, обследование больных (анкетирование, проведение СМАД с расшифровкой и интерпретацией полученных результатов). Автор участвовал в проведении ультразвукового исследования сердца, обследовании и консультациях больных психиатром. Диссертант осуществлял наблюдение больных, отслеживал динамику

показателей инструментальных методов исследования на фоне фармакотерапии, проводил статистическую отработку и анализ полученных результатов, им написан текст диссертационной работы, сформулированы выводы и практические рекомендации. Соискателем изучены отечественные и зарубежные источники литературы по теме исследования, а также при участии соавторов опубликованы результаты исследования.

Публикации

В рамках диссертационного исследования опубликовано общее количество научных работ – 17, включая 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и иллюстрирована 30 таблицами и 29 рисунками. Содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 4 главы с собственными результатами исследования, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, приложение, список использованной литературы (276 источников, в том числе 62 отечественных и 214 иностранных печатных работ).

ГЛАВА 1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ (Обзор литературы)

1.1 Артериальная гипертензия и тревожно-депрессивные расстройства: эпидемиология и медико-социальное значение

АГ остаётся одной из приоритетных проблем современной медицины, что обусловлено её широкой распространённостью и тем обстоятельством, что она во многом определяет риск развития инсульта, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий, хронической болезни почек и деменции [2,4,56,60,67,142,159]. Кроме того, АГ один из ведущих предотвратимых факторов преждевременной смерти. В структуре общей смертности в Российской Федерации на болезни системы кровообращения приходится около 48% смертей [56]. По данным Всемирной организации здравоохранения, 45% смертей от неинфекционных заболеваний приходится на ССЗ, при этом важно, что основным фактором риска является АГ [193].

По данным масштабного Российского исследования ЭССЕ-РФ (2012-2013гг.), повышенное артериальное давление определялось у 45,4% мужчин и 41,6% женщин, в то время как в мире этот показатель составлял от 30 до 45% [4,159]. При этом в последние десятилетия отмечен рост заболеваемости АГ не только в Российской Федерации, но и других странах [4,46,56,113,159,188,266,267]. Увеличение распространенности АГ как в мире, так и в нашей стране происходит за счет мужской популяции, в то время как у женщин заболеваемость АГ несколько снижается [4,46,113,188,266]. Так, в исследовании ЭССЕ-РФ-2, проведенном 5 лет спустя ЭССЕ-РФ и включившим 6714 человек, установлено, что

распространенность АГ у мужчин увеличилась до 49,1%, против 39,9% у женщин [46]. К 2025г прогнозируется рост числа лиц с АГ в мире до 1,5 млрд человек, что требует от медицинского сообщества поиска новых путей решения проблемы АГ [154,159].

Безусловно, что адекватная терапия АГ способствует снижению сердечно-сосудистых осложнений. Однако, несмотря на достижения современной медицины, контроль АГ остаётся недостаточно эффективным [4,26,37,42,46,53,55,113,166,184,188,203,260]. Так, по результатам исследования ЭССЕ-РФ-2, лишь половина пациентов с АГ получает антигипертензивную терапию (АГТ), из которых ЦУ АД достигают 49,7% [46]. Аналогичные данные были получены и в зарубежных исследованиях. Так, результаты крупного европейского регистра EUROASPIRE V (в исследовании участвовало 16 стран) свидетельствуют, что получают АГТ 75,4% больных АГ, из которых только 47% достигают целевых значений АД [203]. В соответствии с отчетом Международного общества гипертонии, 23,3% пациентов с АГ не лечатся, либо получают неадекватную терапию; только у 57,8% лечение оказывается эффективным, а ЦУ АД достигают лишь 31,7% всех больных [184]. Оказалось также, что охват лечением ниже у мужчин. Так, по данным ЭССЕ-РФ-2, мужчины реже получают АГТ (41,8%) и реже контролируют АД (16,5%), меньше осведомлены о наличии у них АГ, в сравнении с женщинами, у которых эти показатели составляют 65,5% и 34,1% соответственно [46].

Среди причин недостаточной эффективности терапии АГ, могут выступать тревожно-депрессивные расстройства, зачастую недиагностированные или недооцененные в клинической практике [28,143,206,216]. Депрессия и тревожные расстройства входят в десятку лидеров причин инвалидности в мире, являясь одними из важных факторов потери трудоспособности [153,156]. В настоящее время в мире около 300 млн человек имеют эту патологию, причем наблюдается устойчивая тенденция к росту заболеваемости депрессией [122,156]. Так, за 10 лет распространенность депрессивных расстройств увеличилась на 17,8%, тревожных на 14,9% [156]. В соответствии с прогнозом Всемирной организации

здравоохранения, к 2030 году депрессия и сердечно-сосудистые заболевания, будут вносить основной вклад в глобальное бремя болезней [130]. В 2015 г. оценка мировой распространенности депрессии показала, что депрессивными расстройствами чаще страдают женщины – 5,1%, против 3,6% мужчин [122,214]. По результатам крупного популяционного исследования PURE, охватившем 21 страну, распространенность депрессии в странах с разным уровнем дохода составляет 11% [91]. Зарубежные данные подтверждаются рядом отечественных исследований. В ЭССЕ-РФ клинически выраженная депрессия и тревога диагностировались у 10% и 22,7% женщин, у мужчин в 6,7% и 10,9% соответственно [47].

До недавнего времени, депрессия считалась сугубо психическим расстройством, клинические последствия которого не затрагивают другие сферы здоровья. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что ТДР имеют тесную ассоциативную связь с другими заболеваниями [79,80,87,93,102,108,140,151,205]. По данным метаанализов, до 12% стационарных и около 27% амбулаторных пациентов общего профиля страдают сопутствующим ТДР [202,252]. Распространенность депрессии у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями составляет 25-40%, что значительно выше, чем среди населения в целом. [19,44,96,123,129,171]. Результаты крупного многоцентрового исследования КОМЕТА, с участием около 3 тыс. больных с АГ и/или ишемической болезнью сердца (ИБС), обратившихся к терапевтам поликлинического звена, подтвердили высокую распространенность ТДР у пациентов кардиологического профиля. Так, тревожная симптоматика выявлялась у 47,2% больных и была клинически значимой у 25,5% (28,7% женщин и 17,3% мужчин), симптомы депрессии диагностировались у 42,5% больных, у 16,3% (17,2% женщин, 13,8% мужчин) носили клинически значимый характер [44].

В ряде исследований установлено, что у больных ТДР увеличивается риск развития в будущем АГ и ИБС в 1,5-4,5 раза [15,91,107,117,124,128,206]. В метаанализе проспективных когортных исследований, включившим более 22 тыс. человек (медиана наблюдения 9,6 лет), подтверждено, что депрессия увеличивает

риск возникновения АГ и этот риск значимо коррелирует с продолжительностью наблюдения [124]. В другом метаанализе с участием более 1,5 млн человек выяснено, что тревога ассоциирована с 52% увеличением частоты возникновения ССЗ, примечательно, что этот риск не зависел от традиционных факторов риска и депрессии [79].

Важно, что наличие ТДР способно отягощать течение кардиоваскулярных заболеваний и ухудшать прогноз у кардиологических больных [19,25,85,90,91,142,143,165,268]. Так, в исследовании PURE, с участием более 145 тыс. человек, симптомы депрессии были связаны с повышенным риском возникновения ССЗ и смертности (на 14% и 17% соответственно) [91]. Смертность как от сердечно-сосудистых, так и некардиальных причин у мужчин превышала таковые у женщин. Полученные гендерные различия авторы связывают с тем, что мужчины реже сообщают о депрессивных симптомах и обращаются за медицинской помощью, чем женщины, что может способствовать увеличению рисков. Подобные результаты получены в Китайском исследовании, с выборкой более 500 тысяч человек в возрасте от 30 до 79 лет: депрессия была связана с повышенным риском смерти как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых, причем в мужской популяции эта ассоциация более убедительная, чем в женской [85]. В целом, зарубежные данные подтверждаются отечественными исследованиями, однако существует ряд особенностей. В исследовании ЭССЕ-РФ выявлено, что риск смерти при субклинически/клинически выраженной депрессии больше увеличивается у женщин, чем у мужчин – в 2,2 раза и 1,5 раза соответственно [5]. При этом, при включении в модель предикторов ССЗ у женщин эта связь сохраняется, а у мужчин не подтверждена. Кроме того, и тревога, и депрессия ассоциируется с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у женщин, но не у мужчин [5]. У мужчин предсуществующие ССЗ вносят более существенный вклад в общую смертность, чем депрессия, в то время как у женщин их наличие способствует увеличению вклада депрессии в общую смертность. В крупном проспективном исследовании КООРДИНАТА, с охватом 5038 человек, также определено, что депрессия у больных АГ, ИБС

увеличивает риск смерти от всех причин и ССО в 1,64 и 1,82 раз соответственно [19]. Исследование INTERHEART, в котором изучались факторы риска развития инфаркта миокарда, установлено, что роль психосоциальных факторов (в том числе депрессии) не менее значима, чем таких традиционных как курение, АГ, абдоминальное ожирение [90].

Основываясь на убедительности доказательств, связывающих депрессию с плохим прогнозом после острого коронарного синдрома, Американская кардиологическая ассоциация (АНА) опубликовала научное заявление, в котором рекомендовала повысить роль депрессии до статуса фактора риска неблагоприятного исхода у больных ИМ [123]. Роль депрессии, как независимого фактора риска ССЗ, отмечена как в Российских, так и международных рекомендациях [22,28,141,142,143,204,234,262]. Как уже упоминалось ранее, депрессия у женщин встречается чаще, чем у мужчин и имеет более тесную ассоциацию с ИБС [64,207,262]. В исследовании INTERHEART установлено, что депрессия ассоциирована с повышенным риском ИМ в большей степени у женщин, чем у мужчин (ОР 3,49 и 2,58 соответственно) [134]. Кроме того, популяционный атрибутивный риск оказался выше у женщин (40%), в сравнении с мужчинами (25,3%). Кроме того, у женщин более высокий уровень тревожности, что наряду с депрессией имеет неблагоприятное значение [5,33,41,44,180,206].

Депрессия у женщин имеет более серьезные последствия и возникает в более раннем возрасте и при этом отмечается двукратное увеличение количества депрессивных эпизодов в жизни, в сравнении с мужчинами [34,242,261,262]. Перенесенный депрессивный эпизод в молодом возрасте, для женщин является более значимым предиктором будущих сердечно-сосудистых заболеваний, чем для мужчин [121,177,269]. Особенно часто депрессия встречается у молодых женщин, перенесших ИМ, при этом молодые женщины чаще умирают от ИМ, чем мужчины. [186,227,229,261]. Кроме того, после недавно перенесенного ИМ стресс-индуцированная ишемия миокарда у них развивается в 2 раза чаще, чем у мужчин [227]. Известно, что показатели смертности от ССЗ у женщин в Европе превышают таковые у мужчин [101,112]. Так, на ССЗ приходится 49% всех смертей у женщин

и 40% у мужчин [101]. Механизмы, лежащие в основе возрастающей сердечно-сосудистой уязвимости женщин, еще полностью не изучены. Обсуждается роль анатомических особенностей, гормонального фона, маркеров воспаления, вегетативной регуляции [250]. В то же время появляется все больше доказательств гендерных различий в роли психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, патогенетических механизмах, эффективности терапии и сердечно-сосудистых исходов [5,14,149,162,196,199,224,225,230,232,250,263]. Например, в Российском исследовании, включившем 1658 респондентов, установлено, что депрессивная симптоматика ассоциирована с гиперлипидемией и АГ независимо от пола, в то время как связь с ожирением и нарушениями углеводного обмена оказалась характерной только для женской популяции [9]. В исследовании REMIT показано развитие более выраженной стресс-индуцированной ишемии миокарда и агрегации тромбоцитов у женщин по сравнению с мужчинами [230]. Другим подтверждением возможных патогенетических различий служит исследование показавшее, что вызванная эмоциональным стрессом активация лимбической системы (миндалевидного тела), приводящая к усилению воспалительной реакции, отрицательно влияет на функцию сердца и коронарную перфузию у женщин, что не наблюдается у мужчин [88].

Несмотря на очевидную разницу в эпидемиологии, физиологических механизмах, течении и эффективности терапии заболеваний у мужчин и женщин, пол, как правило не учитывается при формировании клинических рекомендаций [187,250]. Хотя многими медицинскими ассоциациями (АНА, Американская пульмонологическая ассоциация, Европейское общество кардиологов (ESC) и другими) проводятся целые кампании по информированию медицинских работников о гендерных различиях в симптомах, исходах, смертности от конкретных заболеваний [225,250]. Несмотря на неблагоприятные последствия депрессии, тревоги и психосоциального стресса, а также наличие рекомендаций по скринингу, эти состояния недооцениваются и, как следствие, пациенты не получают должного лечения [216].

Помимо физиологических механизмов неблагоприятного влияния ТДР на ССЗ, нельзя недооценивать поведенческие факторы сопутствующие депрессии. По оценкам экспертов, до 80% ССЗ возможно предотвратить, соблюдая здоровый образ жизни (адекватная физическая активность, поддержание оптимального веса, соблюдение принципов здорового питания и отказ от курения) [161].

Немаловажным и характерным для больных ТДР является снижение приверженности к терапии, что важно, так как именно несоблюдение режима лечения становится наиболее частой причиной неконтролируемой АГ [9,22,31,43,45,81,111,142,143,157,241]. Кроме того, неадекватный прием лекарственных препаратов, приводит не только к снижению эффективности лечения АГ, ИБС, но и увеличивает частоту обращений за медицинской помощью, госпитализаций и, как следствие, увеличению затрат на здравоохранение [110,216,270]. Так, в исследовании КОМПАС, с охватом более 10 тыс. пациентов, установлено: расстройства депрессивного спектра встречаются в 2,4 раза чаще у пациентов госпитализированных более 2 раз в год и в 2,7 раз чаще при посещениях поликлиники более 5 раз в год, в сравнении с однократно обратившимися лицами [20].

Таким образом, можно предполагать, что скрининг тревожно-депрессивных расстройств у больных кардиологического профиля, их своевременная коррекция могут способствовать более эффективной терапии.

1.2 Основные механизмы взаимосвязи артериальной гипертензии и тревожно-депрессивных расстройств

В настоящее время не вызывает сомнений наличие сложной клинко-патофизиологической взаимосвязи между ССЗ и ТДР [23,25,66,109,160,175,208,236,265]. Примечательно, что эта связь может иметь двунаправленный характер и способна отягощать течение двух заболеваний [25,27,66,74,91,109,174]. Реализация этой связи может осуществляться по нескольким направлениям – это дисфункция нейрогормональной и вегетативной

нервной системы, воспаление, эндотелиальная дисфункция, активация и агрегация тромбоцитов.

Одним из таких механизмов является активация ГГН оси. В норме, в ответ на стресс, под действием кортиколиберина происходит выброс адренкортикотропного гормона, что приводит к высвобождению кортизола и норадреналина. ГГН система регулируется по типу обратной связи, но в условиях депрессии может произойти «срыв» этих механизмов с развитием её гиперактивности и ростом циркулирующих глюкокортикоидов [29,97,201,248]. В результате наблюдается повышение АД и активности тромбоцитов, а также воспаление и эндотелиальная дисфункция [100]. Характерным для ТДР является дисфункция вегетативной нервной системы с подавлением парасимпатического тонуса и активацией симпатoadреналовой нервной системы (САС), что, в свою очередь, приводит к усилению высвобождения ренина из почек, в результате чего стимулируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [125,239,240]. В то же время, как известно, именно гиперактивность РААС один из ключевых механизмов развития и поддержания АГ [12,253]. Эффекторное звено РААС – ангиотензин (АТ) II активирует АТ₁ рецепторы (АТ₁-R), что приводит к вазоконстрикции, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки и миокарда, продукции катехоламинов и провоспалительных субстанций. Помимо этого, высокие концентрации АТ II стимулируют выработку минералокортикоидов и альдостерона, что увеличивает реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах, формируется перегрузка объемом и, как следствие, повышается АД [94]. Гиперальдостеронемия приводит к оксидативному стрессу, снижению биодоступности оксида азота, что уменьшает эндотелий-зависимую релаксацию, усиливается синтез коллагена в сосудистой стенке, что, в целом, способствует снижению эластичности артериальной стенки [197,272]. Согласно исследованиям, у больных депрессией вне зависимости от наличия АГ повышаются уровни альдостерона и кортизола [236]. С другой стороны, известно об ассоциации повышенной активности АТ II с развитием депрессии [189]. Наряду с циркулирующей РААС, существует локальная РААС, представленная во многих

тканях организма, в том числе головном мозге. Мозговая РААС связана с нейронами, астроцитами и микроглией, выполняющими паракринную, аутокринную и даже интракринную сигнальную роль [254]. Ядра центральной нервной системы (паравентрикулярное ядро гипоталамуса, ядро одиночного пути и другие) участвующие в регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС), контроле водного баланса, имеют рецепторы ангиотензина (AT_1-R), иннервируются в том числе аксонами, содержащими некоторые компоненты РААС [99]. Опосредованные стимуляцией AT_1-R этих областей, эффекты $AT II$ приводят к стойкой симпатикотонии и формированию резистентной «нейрогенной» АГ [99]. Помимо вышеуказанных областей мозга AT_1-R широко экспрессируются в префронтальной коре, миндалине, гиппокампе, поясной извилине, т.е. зонах, деятельность которых напрямую связана с развитием ТДР. Не менее важно участие AT_1-R в активности норадренергических нейронов голубого пятна, так как нарушение регуляции уровня норадреналина играет значимую роль в развитии тревоги и депрессии. Известно о существовании антигипертензивной оси РААС, которая представлена ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ) 2, участвующим в деградации $AT II$ до $AT (1-7)$, гидролизе $AT I$ до $AT (1-9)$ и рецепторами $AT 2$ типа (AT_2-R). $AT (1-7)$ основной контрагент $AT II$, реализующий свои протективные влияния через взаимодействие с Mas-рецептором, помимо этого органопротекции способствует стимуляция AT_2-R , что приводит к вазодилатации, подавлению пролиферации, фиброза и воспаления [253]. Высказываются предположения, основанные на исследованиях у мышей о снижении активности контррегуляторной РААС при расстройствах настроения.

Весомый вклад в поддержание повышенного АД вносит аномалия функционирования серотонинергической системы, характерная для ТДР и способствующая развитию гиперсимпатикотонии [221]. Кроме того, подавление парасимпатического тонуса при ТДР негативно влияет на иммунную систему с усилением воспалительного ответа [259]. Так, снижение парасимпатической активности, приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)- 1β и фактор некроза опухоли (TNF- α), за счет

ослабления холинергического противовоспалительного пути [98]. Представляется важным, что как для депрессии, так ССЗ характерно повышение маркеров системного воспаления (TNF- α , IL-1, IL-6, интерферона-гамма и других провоспалительных цитокинов) [104,105,115,164,172,182,200,235,243,274]. Как следствие, увеличивается сосудистая жесткость, что, в свою очередь, может способствовать поддержанию повышенного АД и депрессивного расстройства в случае его сосудистого генеза.

Таким образом, в возникновении и течении АГ и ТДР имеются общие патогенетические механизмы, что необходимо учитывать при выборе стратегии лечения у больных с данной патологией.

1.3 Артериальная гипертония и тревожно-депрессивные расстройства: возможности сочетанной фармакотерапии

Одним из обязательных условий, позволяющих снизить кардиоваскулярные риски является адекватный контроль АД. Сопутствующие и коморбидные заболевания могут существенно затруднять достижение ЦУ АД, что важно учитывать при выборе терапии [58].

Согласно действующим в Российской Федерации клиническим рекомендациям, большинству пациентов для достижения целевых значений АД требуется комбинированная антигипертензивная терапия [3]. При выборе комбинации препаратов следует учитывать не только их собственно антигипертензивное действие, но и способность к органопротекции.

Одним из наиболее изученных и безопасных классов лекарственных средств для лечения АГ являются блокаторы РААС.

В кардиологической практике широко известен блокатор рецепторов АТ II (БРА II) валсартан, который помимо хорошего антигипертензивного эффекта оказывает выраженное кардио- и нефропротективное действие, способствует регрессу гипертрофии миокарда ЛЖ и альбуминурии. В последнее десятилетие

появляются сообщения о применении валсартана и других БРА II для лечения психических расстройств [244,255]. Известно, что сартаны блокируют рецепторы АТ₁ сосудов и паренхимы головного мозга, предотвращая ремоделирование церебральных артерий, оказывая нейропротективное действие за счет противовоспалительного эффекта и уменьшения апоптоза нейронов. В исследовании G. Ping с соавторами, проведенном на мышах, подвергшихся стрессу, показано позитивное влияние валсартана на пролиферацию клеток головного мозга и нейрогенез [264]. Кроме того, валсартан влиял на уровень мозгового нейротрофического фактора в гиппокампе и коре головного мозга, снижение которого ассоциировано с развитием депрессии. Также сообщалось об анксиолитическом и антидепрессантном эффектах валсартана, независимо от его антигипертензивного действия. Таким образом, можно ожидать, что назначение валсартана больным АГ и ТДР позволит не только контролировать АГ, но и будет способствовать в определенной степени нивелированию тревожно-депрессивной симптоматики.

Одной из рациональных антигипертензивных комбинаций является блокатор РААС и диуретик [3]. За счет способности диуретических препаратов уменьшать внутрисосудистый объем жидкости в значительной мере реализуется их выраженное антигипертензивное действие. Тиазидные диуретики (ТД) широко и давно используемый класс препаратов. Среди негативных эффектов ТД значимыми являются развитие гипокалиемии, а также активации САС и РААС, однако при совместном применении с блокаторами РААС эти эффекты нивелируются.

Другим классом антигипертензивных препаратов являются бета-адреноблокаторы (ББ). Как было сказано ранее, ТДР сопровождаются гиперактивацией САС, что обуславливает более высокую частоту сердечных сокращений (ЧСС) у данной категории больных и является важным фактором сердечно-сосудистого риска у больных АГ [3,12,104]. Как известно, ББ уменьшают адренергическое влияние на сердце, что реализуется через блокаду бета₁- и бета₂-адренорецепторов. ББ конкурентные антагонисты катехоламинов и «срабатывают» только при повышенной концентрации адреналина и норадреналина.

Антигипертензивное действие ББ реализуется также и посредством блокады бета₁-рецепторов юкстагломерулярного аппарата почек, что приводит к уменьшению выработки ренина.

Несмотря на очевидную пользу ББ, их применение может иметь ограничения из-за развития побочных эффектов со стороны ССС (брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, ухудшение симптомов ХСН) и нервной системы (нарушение сна, депрессия). На сегодняшний день вопрос о развитии депрессии на фоне приема ББ остается спорным. Более того, имеются доказательства успешного применения этой группы препаратов в психиатрической практике для лечения тревожных и посттравматических стрессовых расстройств [257]. Заслуживают внимания результаты крупного Датского исследования с включением 5,4 млн человек с 10-летним периодом наблюдения, в котором изучалось влияние наиболее часто используемых антигипертензивных препаратов на риск развития депрессии [78]. Оказалось, что прием 9 из 41 препарата был связан со значительным снижением частоты развития депрессии. Примечательно, что из них 4 были ББ, в том числе бисопролол, 3 антагониста кальция (АК), включая амлодипин, и 2 ингибитора АПФ. Важно, что бисопролол относится к амфифильным ББ, что ограничивает его проникновение через гематоэнцефалический барьер, поэтому риск возникновения таких побочных эффектов, как расстройства сна менее выражен, чем у «чистых» липофильных препаратов. Немаловажным для больных ССЗ и ТДР является способность ББ оказывать антифибрилляторное действие, так как по имеющимся данным, на фоне депрессии может повышаться эктопическая активность сердца и вероятность фибрилляции желудочков.

К основным антигипертензивным средствам относится блокатор медленных кальциевых каналов L-типа (КК-L) – амлодипин [159]. Антигипертензивное действие препарата обусловлено блокированием внутриклеточного входа ионов кальция в гладкомышечных клетках артериальной стенки с последующей дилатации артерий и снижением общего периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, поступающий внутриклеточный кальций имеет

важное значение для множества нейронных клеточных процессов, выделения гормонов и нейротрансмиттеров [191]. Потенциал-зависимые кальциевые каналы – мишени для генетических мутаций и полиморфизмов, которые изменяют их функцию и вызывают психические заболевания, в том числе депрессию [73,191]. Микроглия экспрессирует КК-L, их активация приводит к нейровоспалению и способствует развитию депрессии. Обсуждается роль антагонистов кальция в терапии депрессии и профилактики нейровоспаления [73,131].

Учитывая наличие общих патогенетических связей в возникновении и течении АГ и ТДР, целесообразна адекватная психокорригирующая фармакотерапия. По данным разных исследований, от 40 до 60% пациентов, обращающихся за помощью в медицинские учреждения, имеют расстройства депрессивного спектра. В большинстве случаев ТДР остаются без внимания специалистов, не диагностируются и не лечатся, что приводит не только к снижению трудоспособности пациента, ухудшению качества его жизни, но и возрастающей нагрузке на здравоохранение, увеличению затрат. В настоящее время лечение депрессии легкой и средней степени тяжести может осуществлять и терапевт, и кардиолог, и невролог [30]. Возможно, нежелание «непрофильных» специалистов лечить ТДР обусловлено их низкой информированностью о течении ТДР, так и «предвзятым» мнением и преувеличениями относительно побочных эффектов антидепрессантов. Подобная позиция вполне оправдана, но касается прежде всего трициклических антидепрессантов. Действительно, применение последних часто сопряжено с развитием негативных сердечно-сосудистых эффектов и в настоящее время не рекомендовано у больных с ССЗ [22]. К нежелательным реакциям относятся: ухудшение атриовентрикулярной проводимости, удлинение интервала QT, ортостатическая гипотензия и другие. На сегодняшний день имеется широкий спектр современных антидепрессантов, практически лишенных побочных эффектов, которые присущи их предшественникам [219]. В настоящее время селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) занимают лидирующее место среди антидепрессантов для лечения как депрессивного, так и тревожного расстройств

[16,35,59,145]. Важно, что именно эта группа препаратов имеет наиболее безопасный спектр применения у больных кардиологического профиля. Сертралин – один из главных представителей данной категории лекарственных средств [1]. Сертралин отличает не только его хорошая переносимость и безопасность, но и то, что имеется достаточно большая доказательная база применения препарата у кардиологических пациентов [256]. Согласно позиционному документу рабочей группы ESC по коронарной патофизиологии и микроциркуляции 2018 г., сертралин – препарат выбора у больных, перенесших инфаркт миокарда [159]. В рекомендациях ESC по лечению ХСН препарат рекомендован также и для лечения депрессии у данной категории больных [141]. Сертралин, как предпочтительный препарат для лечения ТДР у больных кардиологического профиля, упоминается и в Российских рекомендациях по ведению пациентов с коморбидной патологией [28,30].

Препарат блокирует обратный захват серотонина нейронами, что приводит к повышению его концентрации в синаптической щели и улучшению межнейрональной передачи. Важно, что сертралин практически не влияет на обратный захват норадреналина и дофамина. Известно, что многие неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты антидепрессантов связаны с повышением концентрации норадреналина в синаптической щели [170]. Так, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, а также серотонина/норадреналина, через активирующее влияние на САС могут приводить к повышению АД [158].

В литературе сообщается о способности сертралина позитивно влиять на сосудистую дисфункцию, что связывают с его способностью уменьшать воспаление [137]. В исследовании С. Pizzi с соавторами показано, что терапия сертралином у больных депрессией и ИБС в течение 20 недель приводила к снижению уровней высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6 и улучшению эндотелиальной функции [137]. Аналогичные результаты были получены и в другом плацебо-контролируемом исследовании М. Tavakoli [223]. Кроме того, выявлена способность сертралина повышать содержание

противовоспалительных интерлейкинов, например ИЛ-10, снижать выработку гамма-интерферона, и тем самым оказывать иммунорегуляторное действие, что важно в контексте значимой роли воспаления в формировании сосудистой жесткости [192]. Способность СИОЗС влиять на параметры сосудистой жесткости продемонстрирована в нескольких исследованиях [51,65,247].

Также имеются литературные сведения о повышении приверженности пациентов лечению на фоне приема сертралина, что является немаловажным условием для эффективного контроля АД [135]. Препарат разрешен к применению у детей, что косвенно подтверждает относительно высокую его безопасность [1,145]. Из наиболее частых побочных эффектов сертралина следует отметить головокружение, сухость во рту, боли в животе, диарею [170]. Однако зачастую эти явления носят кратковременный характер и как правило, нивелируются ко второй неделе приема, что не требует отмены препарата. К серьезным неблагоприятным эффектам сертралина можно отнести его прогеморрагический эффект, который обусловлен влиянием на тромбоцитарный серотонин [218]. Данный факт требует особого внимания при назначении препарата совместно с антиагрегантами и антикоагулянтами.

Несмотря на то, что сочетанное применение антидепрессантов и антигипертензивных препаратов может иметь общую патогенетическую основу однозначных клинических рекомендаций нет. В последнее время появляется все больше исследований рассматривающих возможность применения антидепрессантов при АГ [40,50,51,195]. Однако результаты исследований нередко неоднозначны [75,77,84]. Применение антидепрессантов у больных АГ и ТДР, с теоретической точки зрения, с учетом общности механизмов объединяющих ССЗ и ТДР, вполне обосновано. Однако отсутствует достаточно убедительная доказательная база, позволяющая рекомендовать комбинированную антигипертензивную и психокорректирующую терапию с учетом гендерных особенностей пациентов с данной коморбидной патологией. В тоже время известно о различной эффективности антидепрессантов у мужчин и женщин [176,199]. Так, некоторые исследования показывают, что женщины лучше отвечают на терапию

СИОЗС, а мужчины на трициклические антидепрессанты [149]. Кроме того, сообщается о гендерно-специфических различиях влияния и антигипертензивных препаратов [196,225]. Так, в исследовании VALUE с выборкой 15 тысяч больных установлено более выраженное снижение АД на фоне приема амлодипина у женщин, чем у мужчин, в то время как у последних прием валсартана оказался преимущественным в плане предотвращения развития сердечной недостаточности [196].

На сегодняшний день, остается невыясненным, будет ли иметь преимущество присоединение антидепрессанта к «традиционной» антигипертензивной терапии. Окажет ли комбинированная терапия дополнительный антигипертензивный и кардиопротективный эффекты, будет ли способствовать уменьшению артериальной ригидности и у какой категории больных. В связи с вышеизложенным предпринято настоящее исследование, призванное оптимизировать терапию у пациентов АГ и ТДР.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных

В исследование было включено 182 пациента с АГ, из них 60 мужчин и 60 женщин с ТДР и 62 больных (32 мужчины и 30 женщин) – без этих психоэмоциональных нарушений (контрольная группа). АГ диагностировалась по результатам офисного измерения АД ($\geq 140/90$ mm Hg) в соответствии с действующими рекомендациями [3]. При подозрении на вторичную АГ, проводилось дополнительное обследование [3,56,57,159]. В исследование включались пациенты с недостаточной или неэффективной предшествующей антигипертензивной терапией.

Для выявления ТДР больным выполнялось тестирование по шкалам тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)), шкале-опроснику Центра эпидемиологических исследований депрессии (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)); диагноз верифицировался психиатром [22,217,258]. Также оценивались когнитивные функции с применением Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест).

Обязательным условием включения в исследование, которое было выполнено на клинической базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК), являлось подписание пациентом добровольного информированного согласия. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (№ 54 от 11.10.2017г.).

Критерии включения и исключения представлены на рисунке 2.1, а дизайн исследования заключен на рисунке 2.2.

Исследование выполнялось в параллельных группах, было проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным.

До начала терапии был проведен сравнительный анализ клинических характеристик групп мужчин (n=32) и женщин (n=30) с АГ без психоэмоциональных расстройств с группами мужчин (n=60) и женщин (n=60) с АГ и ТДР. В последующем исследовании группа больных АГ без ТДР не участвовала.

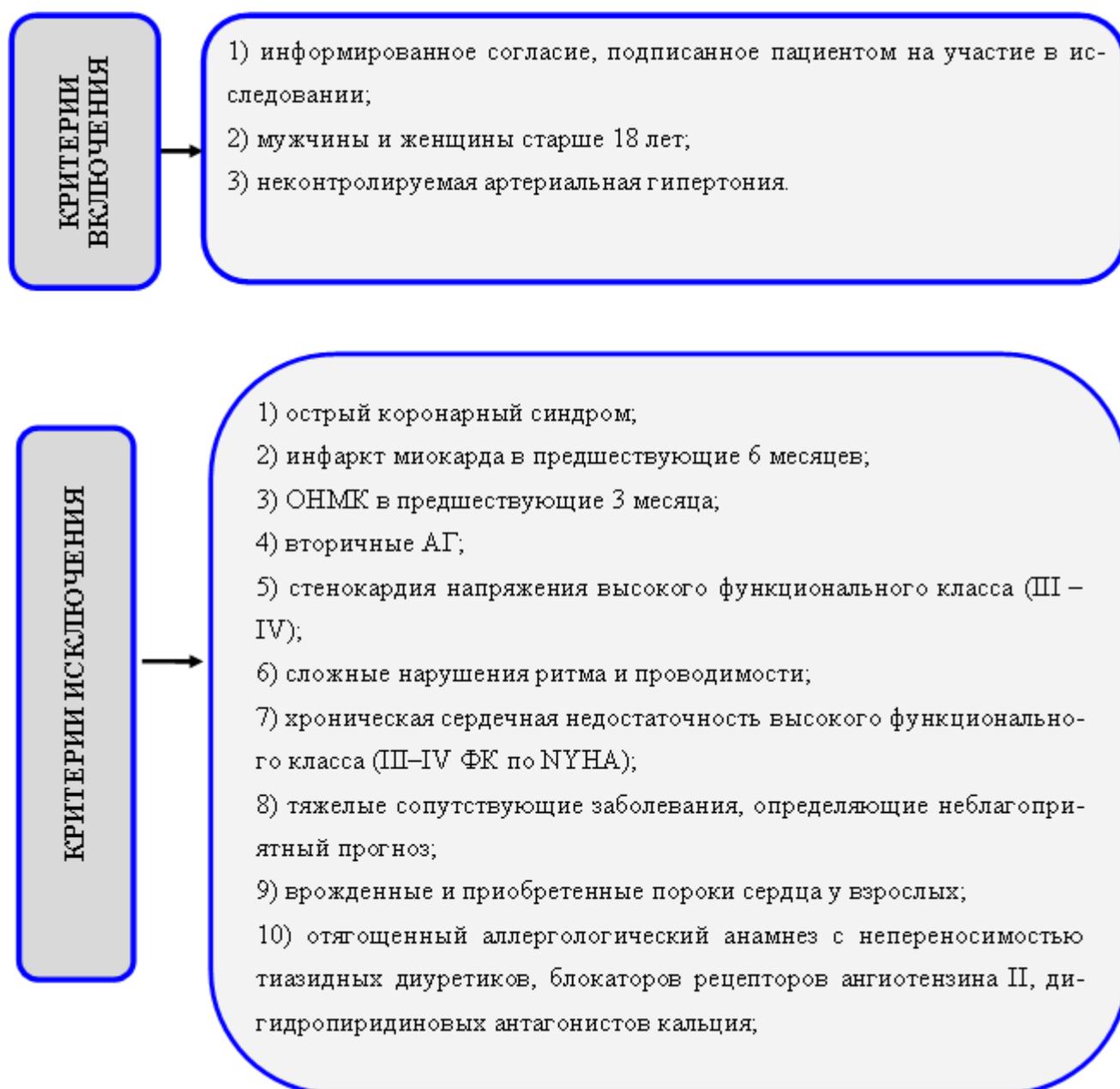


Рисунок 2.1 – Критерии включения и исключения

При включении в исследование пациенты всех сравниваемых группы были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, антропометрическим и

клиническим показателям, наличию сопутствующих заболеваний (Таблицы 2.1, 2.2).

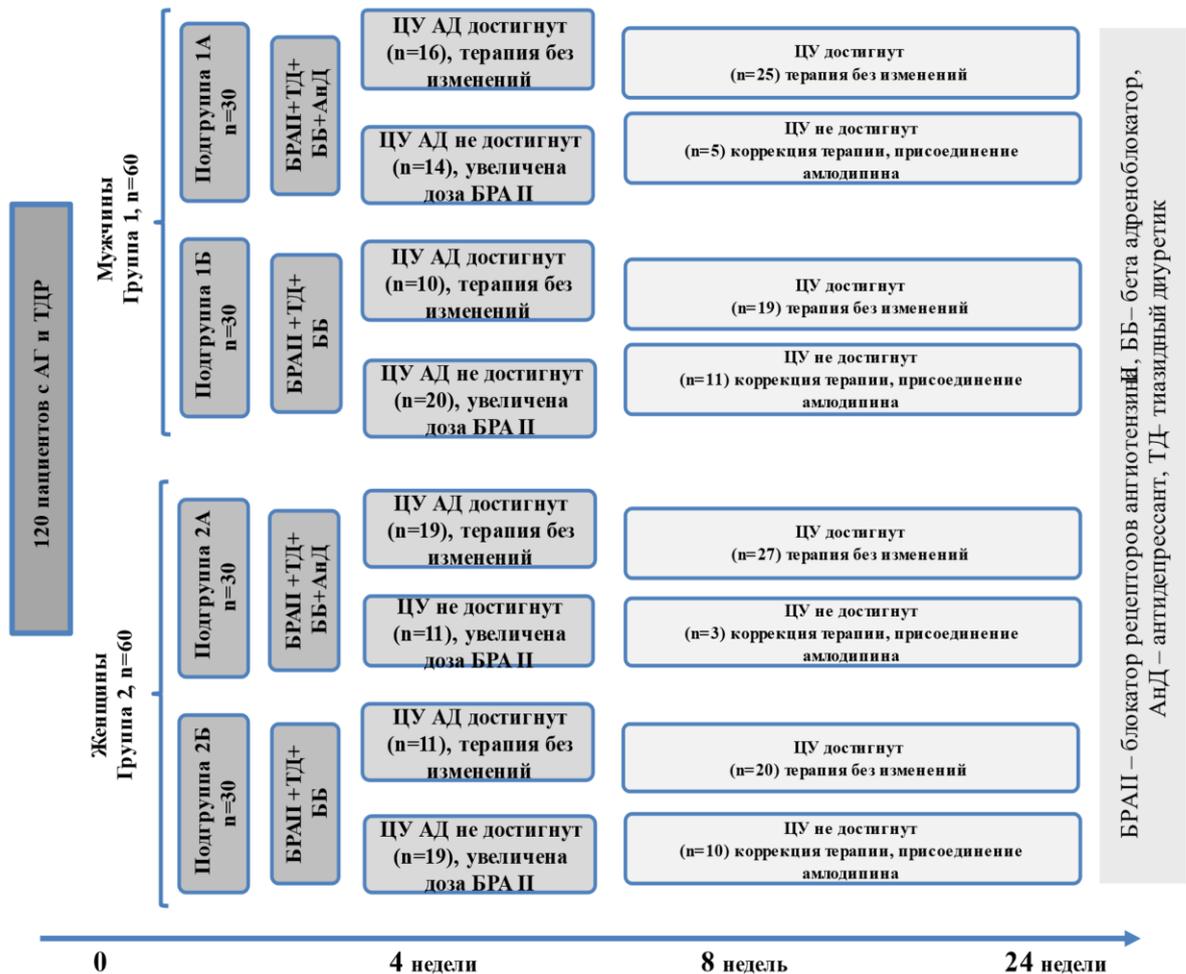


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования

Межгрупповая статистически значимая разница регистрировалась только в группах больных АГ и ТДР по уровню тревоги, которая у женщин была более выражена, чем у мужчин.

Обращал на себя внимание более низкий балл по MoCA-тест у мужчин и женщин с АГ и ТДР в сравнении с группами контроля, что может свидетельствовать о более выраженном когнитивном снижении при коморбидных ТДР.

У пациентов, включенных в исследование, был выполнен сравнительный анализ параметров СМАД, центральной гемодинамики, артериальной жесткости и ремоделирования миокарда левого желудочка, результаты которого представлены

в следующей главе.

Таблица 2.1 – Клиническая характеристика групп мужчин и женщин с АГ в сочетании с ТДР и без на момент включения в исследование

Характеристики	Мужчины		Женщины	
	с АГ (n=32)	с АГ и ТДР (n=60)	с АГ (n=30)	с АГ и ТДР (n=60)
Возраст, лет	59,5 (51,5-64,5)	60,5 (50,5-67,0)	62,0 (56,0-67,0)	62,0 (53,5-65,0)
Стаж АГ, лет	7,0 (5,0-11,5)	9,0 (6,0-13,0)	8,0 (4,0-12,0)	9,5 (5,0-15,0)
ИМТ, kg/m ²	29,8 (28,0-31,7)	29,4 (27,7-32,0)	31,2 (26,2-34,1)	32,2 (26,9-35,4)
ИБС, n (%)	10 (34,4)	23 (38,3)	8 (26,6)	18 (30,0)
СД2 типа, n (%)	7 (21,9)	13 (21,7)	7 (23,3)	11 (18,3)
САД оф, mm Hg	172 (166-181)	175 (171-182)	171 (164-176)	173 (165-181)
ДАД оф, mm Hg	89 (84-96)	91 (86-97)	88 (81-96)	89 (85-95)
ЧСС, уд/мин	72,0 (69,0-77,0)	79,0 (75,0-85,5)*	67,0 (65,0-70,0)	80,0 (77,0-86,0)**
HADS-T	5,5 (4,0-6,0)	11,0 (10,0-12,0)*	6,0 (4,0-7,0)	13,0 (11,0-14,0)**#
HADS-D	5,0 (4,0-6,5)	11,0 (10,0-12,0)*	5,0 (4,0-6,0)	11,0 (9,0-12,0)**
CES-D	13,0 (11,0-15,0)	27,0 (26,0-28,0)*	13,0 (9,0-15,0)	24,5 (21-29,5)**
MoCA-тест	26,0 (24,0-27,0)	23,5 (22,0-25,0)*	25,0 (23,0-27,0)	23,0 (20,0-25,0)**

Примечание: * – $p < 0,01$ при сравнении групп мужчин с АГ в сочетании с ТДР и без; ** – $p < 0,01$ при сравнении групп женщин с АГ в сочетании с ТДР и без; # – $p < 0,05$ при сравнении групп мужчин и женщин с АГ и ТДР. Здесь и далее: ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, Т – уровень тревоги, Д – уровень депрессии по шкале HADS.

Повторное клинико-инструментальное обследование пациентов, тестирование по шкалам тревоги и депрессии, консультация психиатра, оценка КФ выполнялись через 24 недели по завершении терапии. Через 6 месяцев проведен также сравнительный анализ антигипертензивных и кардио-вазопротективных эффектов двух вариантов лечения.

По гендерному признаку созданы 2 группы пациентов (1 – мужчины и 2 – женщины) и была произведена рандомизация методом «конвертов» с формированием 2 подгрупп А и Б в каждой группе (Рисунок 2.3).

Таблица 2.2 – Клиническая характеристика групп мужчин и женщин с АГ и ТДР на момент включения в исследование

Характеристики	1А группа, (n=30)	1Б группа, (n=30)	2А группа, (n=30)	2Б группа, (n=30)
Возраст, лет	59,0 (51,0-67,0)	62,5 (50,0-67,0)	61,5 (54,0-65,0)	60,5 (51,0-66,0)
Стаж АГ, лет	9,0 (5,0-15,0)	9,0 (6,0-12,0)	9,0 (5,0-15,0)	9,5 (5,0-15,0)
ИМТ, kg/m ²	29,2 (27,7-32,8)	29,4 (27,8-31,9)	32,65 (26,3-35,5)	31,8 (28,9-34,8)
ИБС, n (%)	11 (36,6)	12 (40,0)	10 (33,3)	8 (26,6)
СД, n (%)	6 (20,0)	7 (23,3)	5 (16,6)	6 (20,0)
САД, mm Hg	175 (172-180)	177 (169-182)	173 (164-180)	172 (166-182)
ДАД, mm Hg	92 (87-96)	90 (85-98)	90 (84-95)	89 (85-96)
ЧСС, уд/мин	78 (75-79)	79 (75-83)	80 (77-87)	79,5 (75-86)
HADS-T	11,0 (10,0-12,0)	10,5 (10,0-12,0)	13,0 (11,0-14,0)	12,5 (11,0-13,0)
HADS-D	11,0 (10,0-12,0)	12,0 (10,0-12,0)	11,0 (9,0-12,0)	11,0 (9,0-12,0)
CES-D	27,0 (24,0-28,0)	27,0 (26,0-29,0)	25,5 (21,0-29,0)	24,0 (22,0-32,0)
MoCA-тест	23,5 (22,0-25,0)	23,5 (21,25-25,0)	23,0 (20,0-25,0)	23,0 (19,0-25,0)

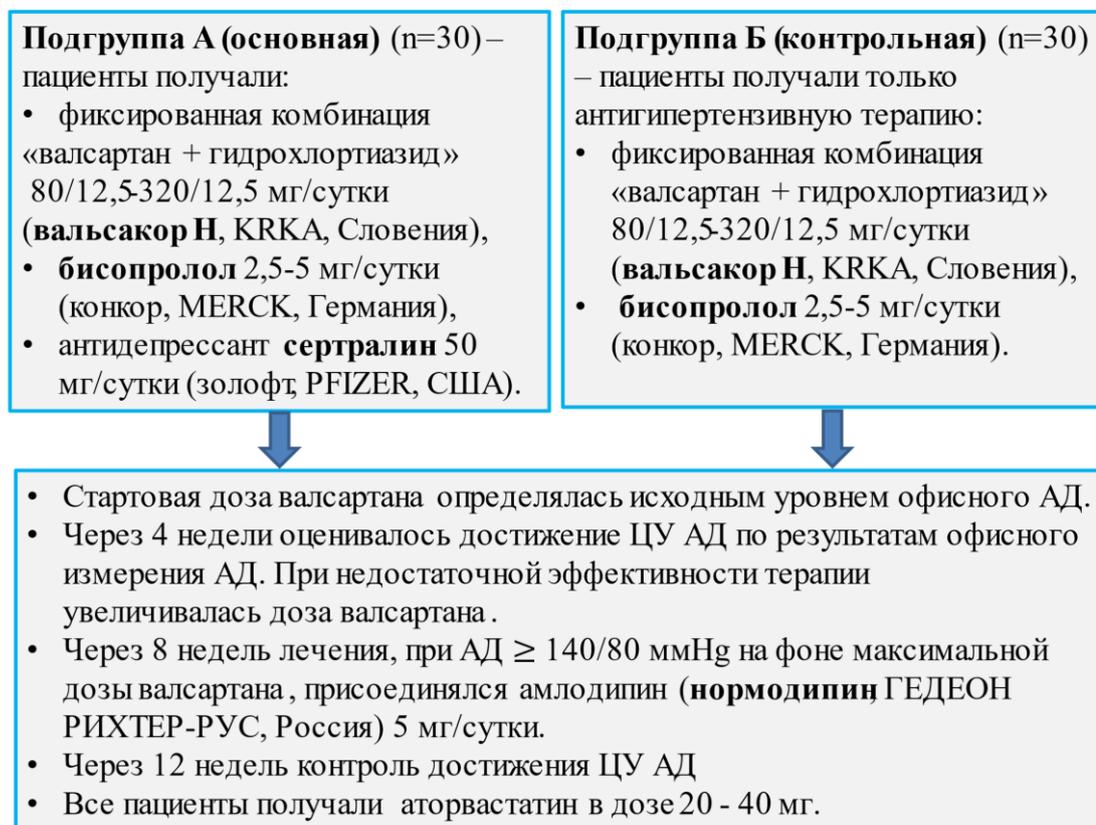


Рисунок 2.3 – Рандомизация групп и терапия

2.2 Методы исследования

На этапе включения в исследование, а также по его завершению, было выполнено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, в том числе СМАД с оценкой параметров ригидности артериальной стенки, центрального давления в аорте, СФСМ ЛЖ.

1. Антропометрические измерения: по формуле (отношение веса пациента к росту, возведенному в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$)) – рассчитывали индекс массы тела.

2. Регистрация электрокардиограммы проводилась в покое в 12 отведениях (электрокардиограф HELLIGE ЕК 56 (Германия));

3. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ с помощью онлайн калькулятора.

4. Для СМАД применялся аппаратный комплекс VPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия). Исследование проводилось в условиях свободного двигательного режима в течение 24 часов, с заданными интервалами измерения 20 минут днем (с 6.00 до 22.00) и 30 минут в ночное время [52]. Во избежание ошибочных результатов СМАД индивидуально подбирался размер манжеты с учетом охвата плеча, измеренного на уровне его средней трети.

За патологические уровни АД принимались показатели превышавшие среднесуточные значение 130/80 mm Hg, среднедневные уровни более 135/85 mm Hg, средненочные – более 120/70 mm Hg [3,56,57,144,159].

При анализе учитывались следующие показатели:

- а) усредненные показатели САД и ДАД за сутки в дневное и ночное время:
- б) вариабельность (Vp) АД в дневное и ночное время, определялась как стандартное отклонение значение АД от средних показателей в определенный интервал времени. Vp АД расценивалась как высокая при уровне более 15 mm Hg. для САД, как в дневное, так и в ночное время, для ДАД >14 mm Hg в дневное и >12 mm Hg в ночное время [52,144];
- в) скорость и величина утреннего подъема АД (СУП и ВУП) оценивались в период с 4 до 10 утра. Для ВУП (разница между максимальным и минимальным

значениями АД в указанный утренний период) референтные значения определялись как менее 56 mm Hg для САД и 36 mm Hg для ДАД. СУП определялась как отношение ВУП АД ко времени, за которое происходит утренний подъем. За нормальные принимались значения СУП САД и ДАД менее 10 mm Hg/h и 6 mm Hg/h соответственно;

г) показатель нагрузки давлением – индекс времени (ИВ), определялся как процент времени, в течение которого АД превышало нормативные значения. При уровне повышенных значений АД более 15% днем и ночью ИВ САД, ИВ ДАД расценивался как высокий [144];

д) пульсовое АД (ПАД) определялось по формуле: $ПАД = САД - ДАД$;

е) степень ночного снижения АД – «dipping status». Расчет производился по формуле: $100\% \times (\text{среднедневное АД} - \text{средноночное АД}) / \text{среднедневное АД}$.

В зависимости от значений суточного индекса (СИ) выделяли 4 типа суточного профиля АД (Рисунок 2.4).

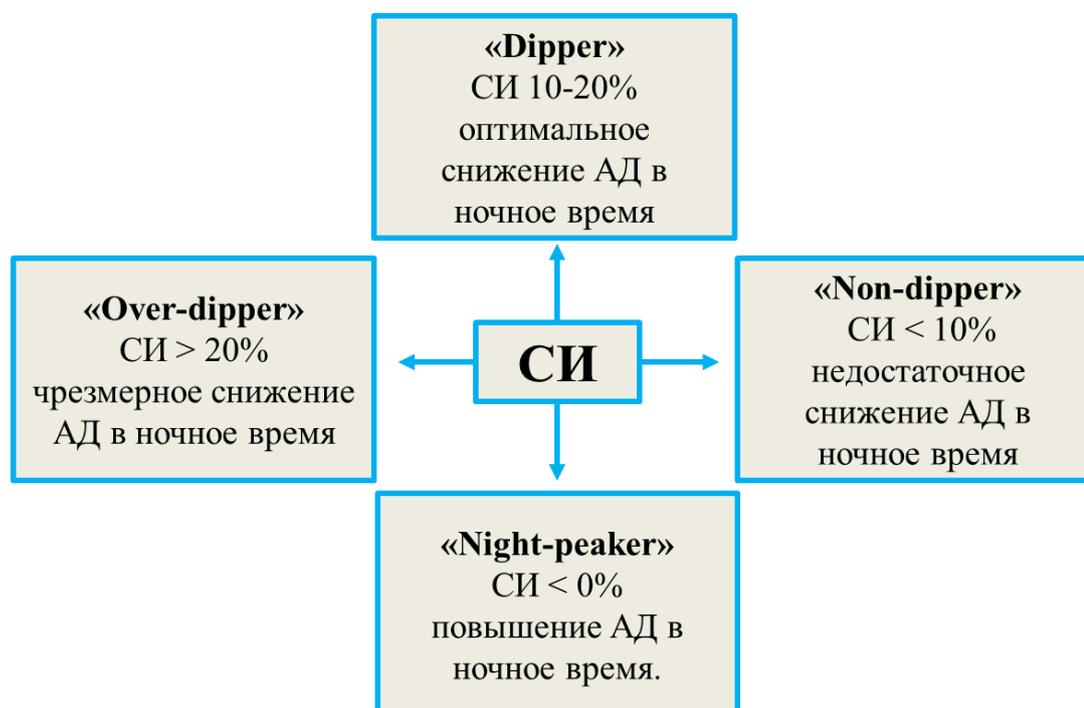


Рисунок 2.4 – Типы СПАД

5. Наряду с изучением традиционных показателей СМАД оценивались параметры, отражающие артериальную ригидность. Определялись среднесуточные показатели, в том числе приведенные к САД 100 mm Hg и ЧСС 60 уд/мин: время

распространения отраженной волны (RWTT; RWTT_{пр}, ms); скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ао}; PWV_{ао пр} m/s); индекс ригидности артерий (ASI; ASI_{пр}); радиальный индекс аугментации (AI_x, %), в том числе приведенный к ЧСС 75 уд/мин (AI_{x пр}, %)

Анализировались также показатели центральной гемодинамики, а именно: уровни САД и ДАД, среднее АД и ПАД в аорте в дневное и ночное время (САДаоДн, ДАДаоДн, АДср аоДн, ПАДаоДн, САДаоН, ДАДаоН, АДср аоН, ПАДаоН соответственно); индекс аугментации (AI_{x ао}, %) и приведенный к ЧСС 75 уд/мин (AI_{x ао пр}) оценивался среднесуточно.

Для ряда параметров центральной гемодинамики в литературе приведены референтные значения с учетом пола и возраста, с которыми были сопоставлены полученные нами результаты [245].

6. Эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковом аппарате «Siemens Acuson» (США).

Изучались следующие параметры: конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размеры (КДР) ЛЖ, толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Массу миокарда (ММ) ЛЖ рассчитывали с учетом Рекомендаций Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации и Американского общества эхокардиографии (EACVI и ASE соответственно) [49,211]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали, как отношение массы миокарда к площади поверхности тела. Сопоставление полученных результатов проводилось с нормативами, приведенными в EACVI и ASE [49,210,211].

О наличии ГЛЖ свидетельствовал ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин [3,49]. Рассчитывали относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ по формуле $(2 \times \text{ТЗС}) / \text{КДР}$, за верхний предел нормы принимали 0,42 [49,210].

Выделяли следующие типы геометрии ЛЖ:

- Концентрическая (КГ) ЛЖ – сочетание повышенных ИММЛЖ и ОТС;
- Эксцентрическая (ЭГ) ЛЖ – сочетание повышенного ИММЛЖ и $\text{ОТС} \leq 0,42$;

- Концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ – сочетание нормального ИММЛЖ и повышенного значения ОТС [49,210,211].

7. Для оценки психоэмоционального статуса при включении в исследование и через 6 месяцев терапии выполнялось тестирование больных с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкале-опроснику Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. Обе шкалы являются надежным инструментом диагностики ТДР в кардиологической практике, что отмечено как в отечественных, так и зарубежных рекомендациях [22,28,30,143].

Шкала HADS была разработана в 1983 г. A.S. Zigmond и R. P. Snaitth для выявления тревожных расстройств и депрессии среди пациентов непсихиатрических клиник [273]. Опросник позволяет осуществить скрининг симптомов тревоги и депрессии, является хорошо изученным и доступным диагностическим инструментом, обладает хорошей валидностью [163,258,273]. Шкала предусматривает две подшкалы: тревоги (HADS-T) и депрессии (HADS-Д), каждая из которых содержит по семь пунктов. Ответы оценивались от 0 до 3 баллов, чем выше балл, тем сильнее уровень тревоги и депрессии. Сумма баллов в каждой подшкале от 0 до 7 считалась нормой, от 8 до 10 – субклинически выраженной тревогой/депрессией, клинически выраженная тревога/депрессия определялась при ≥ 11 баллов.

Шкала депрессии CES-D разработанная L.S. Radloff в 1977 г. один из наиболее широко используемых тестов для скрининга депрессии, а также меры депрессивной симптоматики [209,217]. Преимущество этого опросника, заключается в том, что вопросы не навязчивы и связаны с повседневными чувствами, что позволяет легко ответить на них и лучше выявить симптомы депрессии. Содержит 20 вопросов, каждый из которых имеет 4 варианта ответа и оценивается от 0 до 3 баллов. За норму принималось количество набранных баллов от 0 до 17; 18 – 26 баллов – легкая депрессия; 27 – 30 баллов – депрессия средней степени; 31 балл и более – тяжелая депрессия.

Диагноз ТДР верифицировался психиатром исходно и по завершении исследования.

8. Всем пациентам при включении в исследование и по прошествии 24 недель проводилась оценка когнитивных функций. Для скрининга использовался МоСА – тест, целесообразность проведения которого у больных АГ отмечена в клинических рекомендациях [30]. Тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью, а также надежностью при повторных тестированиях, прост в исполнении, выявляет дисфункцию во всех когнитивных сферах (память, внимание, концентрация, исполнительные функции, язык, абстрактное мышление, счет, ориентация, зрительно-конструктивные навыки) [249]. Задание на восстановление краткосрочной памяти, включало запоминание 5 несвязанных между собой существительных, оценивалось через 5 минут, за каждое правильно воспроизведенное слово давался 1 балл. Пространственно-зрительные возможности оценивались по способности скопировать куб (1 балл), нарисовать часы (контур – 1 балл, циферблат – 1 балл, правильное время – 1 балл). Исполнительная функция оценивалась по способности правильно соединить чередование букв и цифр (1 балл), назвать максимальное количество слов на заданную букву за 1 минуту (1 балл).

Устойчивое внимание, концентрация и рабочая память оценивались по способности обнаружить заданную цель и обозначить постукиванием (1 балл), повторения цифр в прямом и обратном порядке (по 1 баллу), серийному вычитанию (3 балла). Языковые функции оценивались по способности назвать 3 нарисованных животных (3 балла), 2 балла начислялось за способность повторить 2 синтаксически сложных предложения. Абстрактное мышление оценивалось по способности описать сходство двух предметов (2 балла). Ориентация в пространстве и времени: за правильный ответ о дате и времени проведения теста, местонахождении начислялось 6 баллов. Нормальным считался результат 26 – 36 баллов.

9. Полученные результаты обработаны с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США). Для проверки выборки на нормальность распределения были применены критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50) или тест Шапиро-Уилка (при числе исследуемых

менее 50). Количественные признаки представлены интерквартильными интервалами и медианами. Оценка статистической значимости различий между изучаемыми группами по количественным показателям проводилась с помощью методов непараметрической статистики – U-критерий Mann-Whitney (для независимых выборок), критерий Wilcoxon (для зависимых), по качественным показателям – χ^2 критерий, точный тест Фишера. При значениях $p < 0,05$ различия расценивались как статистически значимые.

ГЛАВА 3. СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СОСУДИСТАЯ РИГИДНОСТЬ, ЦЕНТРАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В АОРТЕ, РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Известно, что сочетание ССЗ с расстройствами депрессивного спектра увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в несколько раз [5,19,90,91,123,268]. Обсуждается роль увеличения сосудистой жесткости, изменения суточного профиля АД, ремоделирования миокарда левого желудочка в ухудшении прогноза у данной категории больных. По имеющимся данным литературы, у больных ТДР происходит увеличение сосудистой жесткости и развитие гипертрофии миокарда ЛЖ даже при отсутствии АГ [6,18,86,92]. В то же время остается неясным: приводит ли сочетание АГ и ТДР к еще более выраженным изменениям данных параметров?

В настоящее время имеется недостаточно научных данных, освещающих патологические изменения сердечно-сосудистой системы у больных АГ с сопутствующим ТДР. При этом комплексные исследования, в которых проводился бы сравнительный анализ изменений параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и СФСМ ЛЖ у больных АГ и ТДР в зависимости от пола, на сегодняшний день, нет. Получение ответов на поставленные вопросы может оказаться важным для установления особенностей терапии АГ у данной категории больных.

В связи с вышеизложенным нами проведен сравнительный анализ основных параметров СМАД, а также показателей, отражающих сосудистую жесткость, центральную гемодинамику и СФСМ ЛЖ больных АГ, в том числе ТДР с учетом их гендерной принадлежности.

3.1 Сравнительные характеристики суточного профиля артериального давления у мужчин и женщин

В исследование было включено 60 мужчин и 60 женщин с АГ в сочетании с ТДР и 62 (32 мужчины и 30 женщин) без ТДР.

Установлено, что пациенты с АГ при наличии ТДР имели более высокие уровни систолического АД, чем пациенты без психоэмоциональных нарушений (Таблица 3.1). При этом у мужчин различия были статистически значимыми по САД в дневное и ночное, у женщин только в ночное время, в сравнении с пациентами без ТДР. При сопутствующих ТДР оказались более высокими показатели «нагрузки давлением», а именно ИВ САД и ДАД в дневное время, ИВ САД в ночное время у мужчин, в то время как у женщин ИВ САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время превышали аналогичные показатели групп больных с неизменным психоэмоциональным статусом ($p < 0,01$). Такие показатели как скорость и величина утреннего подъема АД были значимо выше в группах больных АГ и ТДР. Аналогичная динамика была отмечена и по такому прогностически неблагоприятному показателю как вариабельность АД, который при ТДР оказался выше, чем в группе контроля независимо от пола. Кроме того, у пациентов с ТДР выявлялись большие значения ЧСС и ПАД, что также следует считать неблагоприятным.

Сравнительный анализ показателей СМАД у пациентов с АГ и ТДР в зависимости от пола показал, что у мужчин среднесуточные и дневные значения САД и ДАД, а также ДАД в ночное статистически значимо выше, чем у женщин (см. таблицу 3.1). По уровню «нагрузки давлением» обе группы имели сопоставимые значения по ДАД в течение суток, и по САД днем, в то время как ИВ САД ночью был выше в группе мужчин. Вариабельность САД и ДАД в ночное время, а также ДАД днем оказались выше у мужчин. Параметры утренней динамики АД в группах существенно не отличались.

При анализе типов СПАД у больных АГ в сочетании с и без ТДР установлено, что у пациентов с ТДР чаще встречались патологические типы СП, а именно:

«night-peaker» регистрировался в 35% и 40% случаев групп мужчин и женщин, в то время как у лиц с нормальным психоэмоциональным статусом лишь в 15,6% и 16,7% случаев соответственно, причем межгрупповая разница достигла уровня статистической значимости.

Таблица 3.1 – Показатели СМАД у мужчин и женщин с АГ в сочетании и без ТДР

Показатель	Мужчины		Женщины	
	с АГ (n=32)	с АГ и ТДР (n=60)	с АГ (n=30)	с АГ и ТДР (n=60)
САД ₂₄ , mm Hg	141,5 (132,0-156,5)	150,0 (139,5-157,5)	135,5 (130,0-144,5)	139,0 (131,0-151,0) <u>#</u>
ДАД ₂₄ , mm Hg	87,0 (80,0-92,5)	90,0 (79,0-96,5)	80,0 (74,0-84,5)	81,5 (75,5-90,0) <u>#</u>
ПАД ₂₄ , mm Hg	48,0 (46,0-51,5)	54,0 (47,5-63,5)*	46 (41,5-50,25)	55,0 (43,5-66,0)** <u>__</u>
ЧСС ₂₄ , уд/мин	66,5 (59,5-74,0)	75,0 (65,0-81) <u>__</u> *	64,5 (60,0-69,0)	72,5 (65,0-77,5)** <u>__</u>
САД _д , mm Hg	146,0 (136,5-163,5)	154,0 (147,0-164,0)*	138,0 (131,0-146,5)	145,0 (136,0-153,5) <u>#</u>
ДАД _д , mm Hg	88,0 (82,0-97,5)	90,0 (78,0-97,0)	82,5 (76,0-88,0)	82,0 (75,0-92,0) <u>#</u>
САД _н , mm Hg	132,0 (126,0-144,0)	141,0 (129,5-149,5)*	126,0 (120,5-133,5)	136,0 (126,0-146,5)** <u>__</u>
ДАД _н , mm Hg	82,0 (74,0-87,5)	83,0 (74,0-91,0)	73,5 (68,0-83,5)	77,0 (72,0-84,0) <u>#</u>
ИБ САД _д , %	44,0 (31,5-69,0)	72,5 (44,0-85,0) <u>__</u> *	40 (22,0-65,0)	75,0 (43,0-89,5)** <u>__</u>
ИБ САД _н , %	66,5 (50,0-78,5)	91,0 (71,0-100,0) <u>__</u> *	51,0 (15,0-77,0)	77,0 (55,0-96,5)** <u>__</u> <u>#</u>
ИБ ДАД _д , %	45,0 (13,5-57,0)	62,5 (24,0-85,0) <u>__</u> *	24,5 (10,0-48,0)	66,0 (47,5-78,0)** <u>__</u>
ИБ ДАД _н , %	53,0 (24,0-86,5)	74,0 (46,0-96,0)	31,0 (20,0-59,0)	55,0 (36,0-81,5)** <u>__</u>
Вр САД _д , mm Hg	15,0 (12,0-17,5)	16,0 (14,0-17,5)	13,0 (11,0-15,0)	17,0 (14,0-20,0)** <u>__</u>
Вр ДАД _д , mm Hg	9,5 (9,0-13,0)	15,0 (12,5-18,0) <u>__</u> *	11,5 (9-14,0)	13,0 (11,0-15,0) <u>#</u>
Вр САД _н , mm Hg	12,0 (9,0-15,0)	16,0 (13,0-19,0) <u>__</u> *	11,0 (7,0-12,0)	14,0 (11,0-17,0)** <u>__</u> <u>#</u>
Вр ДАД _н , mm Hg	10,0 (8,5-12,0)	16,5 (14,0-19,0) <u>__</u> *	8,0 (7,0-10,0)	12,0 (10,0-14,0)** <u>__</u> <u>#</u>
ВУП САД, mm Hg	38,0 (32,0-46,5)	55,0 (46,0-58,0) <u>__</u> *	33 (27,0-37,0)	50,0 (40,0-61,5)** <u>__</u>
ВУП ДАД, mm Hg	31,0 (23,5-34,5)	44,0 (31,0-49,0) <u>__</u> *	26,5 (20,0-35,0)	38,5 (32,0-46,5)** <u>__</u>
СУП САД, mm Hg/h	16,0 (10,0-22,0)	20,0 (12,0-29,5)*	14,0 (9,0-22,0)	19,0 (13,0-24,0)** <u>__</u>
СУП ДАД, mm Hg/h	12,0 (7,5-18,0)	19,0 (13,0-27,5) <u>__</u> *	14,0 (8,0-22,0)	19,0 (14,5-27,0)** <u>__</u>

Примечание здесь и далее: * – $p < 0,05$ и * – $p < 0,01$ при сравнении показателей групп мужчин с АГ в сочетании и без ТДР; ** – $p < 0,05$ и ** – $p < 0,01$ при сравнении показателей групп женщин с АГ в сочетании и без ТДР; # – $p < 0,05$ и # – $p < 0,01$ при сравнении показателей групп мужчин и женщин с АГ и ТДР.

Выявление СП «non-dipper» также чаще происходило в группах с ТДР: у мужчин – в 51,6% против 31,2% случаев в группе контроля ($p>0,05$), у женщин – в 46,7% против 23,3% случаев в контрольной группе ($p<0,05$) (Рисунок 3.1).

Гендерных различий по частоте встречаемости патологических типов СП в группах с АГ и ТДР выявлено не было.

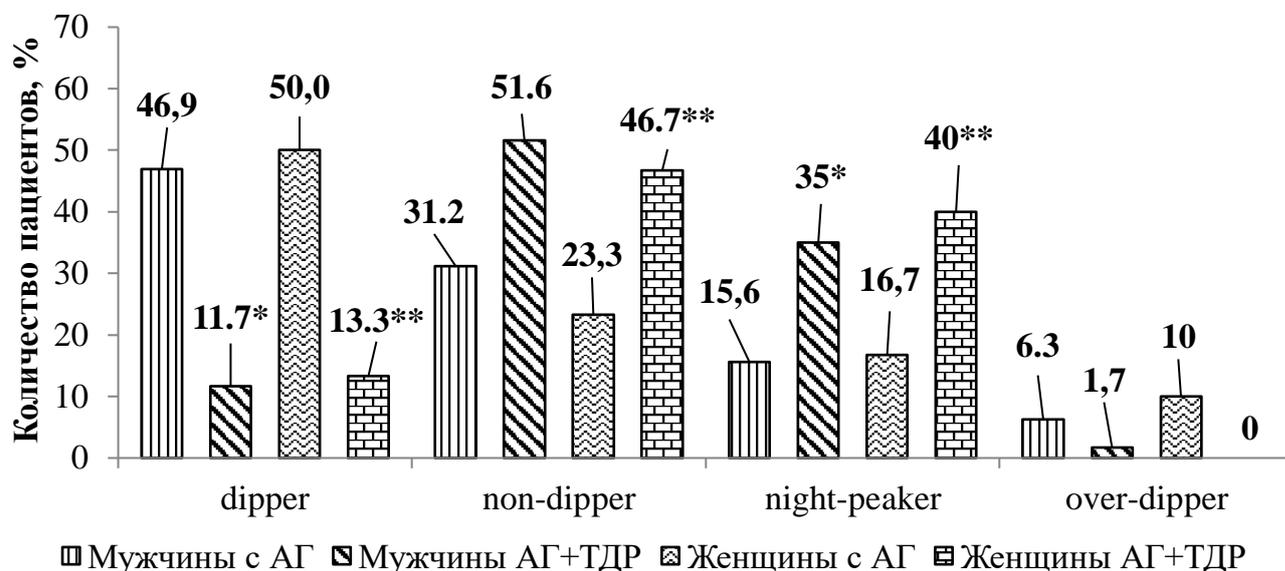


Рисунок 3.1 – Типы суточного профиля АД у больных АГ с и без ТДР
Примечание здесь и далее: * – $p<0,05$ при сравнении показателей групп мужчин с АГ в сочетании с и без ТДР; ** – $p<0,05$ при сравнении показателей групп женщин с АГ в сочетании с и без ТДР.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показал, что при АГ и сопутствующих ТДР независимо от пола имеются более выраженные изменения СПАД, чем у пациентов без психоэмоциональных нарушений, а именно: выше суточные уровни АД, его вариабельности, утреннего подъема и «нагрузка давлением». Кроме того, для этой категории больных характерным явилось отсутствие физиологического снижения АД в ночное время у подавляющего количества пациентов. Мужчины с ТДР имели более высокие уровни АД и вариабельности, а также ИВ САД в ночное время, чем женщины. Установленные особенности могут свидетельствовать о более высоких потенциальных рисках сердечно-сосудистых осложнений при сопутствующих ТДР, что несомненно следует учитывать при выборе терапии.

3.2 Сравнительные характеристики артериальной ригидности и центрального давления в аорте у мужчин и женщин

Основные параметры, отражающие артериальную ригидность и центральное давление в аорте у мужчин и женщин с АГ в сочетании с ТДР и без представлены в таблице 3.2.

Проведенный анализ показал, что у мужчин и женщин с АГ и сопутствующими ТДР основные параметры, отражающие сосудистую жесткость, превышали нормативные значения и были в большей степени негативно изменены, чем у пациентов без ТДР. Это прежде всего касалось таких показателей как: RWTТ, RWTТпр., PWV ао, PWV ао пр., AIx ао, ASI ($p < 0,05$). Важным является то, что и уровни САД, и ДАД в аорте оказались выше у данной категории больных.

Группы мужчин и женщин с АГ и ТДР имели сопоставимые результаты по времени распространения отраженной волны. Однако по имеющимся данным литературы известно, что референтные показатели PWV гендерно зависимы, в связи с чем нами произведен расчет превышения установленных значений в обеих группах пациентов [245]. В группе мужчин за нормальное значение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) принято 9,5 м/с, у женщин – 8,3 м/с, что соответствует возрастной категории 50 – 64 года [245]. Оказалось, что у мужчин превышение указанного порога составило 15,8%, у женщин – 30,7%, при этом разница между группами оказалась статистически значимой ($p < 0,0001$). Кроме того, еще один маркер сосудистой жесткости – индекс аугментации, у женщин был выше, чем у мужчин ($p < 0,001$). При этом отличия касались как периферического, так и центрального. В то же время у мужчин уровень САД в аорте был выше, чем у женщин ($p < 0,026$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных АГ и ТДР развиваются более выраженные негативные изменения основных параметров сосудистой жесткости и ЦАД в сравнении с больными без психоэмоциональных нарушений.

Таблица 3.2 – Основные параметры артериальной ригидности и центрального давления в аорте у мужчин и женщин с АГ в сочетании и без ТДР

Показатель	Мужчины		Женщины	
	с АГ (n=32)	с АГ и ТДР (n=60)	с АГ (n=30)	с АГ и ТДР (n=60)
RWTT, ms	128,0 (124,0-136,0)	122,0 (118,0-129,0)* ₂	131,4 (126,0-136,0)	125,5 (119,0-132,5)**
RWTTпр, ms	139,5 (133,5-144,0)	131,0 (122,5-141,0)*	141,5 (136,0-153,0)	134,5 (127,0-143,0)** ₂
PWV ао, m/s	9,8 (9,1-11,1)	11,0 (10,3-11,9)* ₂	9,9 (9,2-10,2)	10,9 (9,7-11,4)** ₂
PWV ао пр, m/s	9,4 (9,0-10,0)	10,0 (9,0-11,0)*	9,0 (8,0-10,0)	9,9 (9,0-10,0)** ₂
AIx, %	-25,5 (-37,0-(-1,5))	-16,5 (-30,5-(-1,5))	3,0 (-10,0-13,0)	2,0 (-11,0-10,5)#
AIx пр, %	-32(-46-(-16,5))	-19,5 (-33,5-(-11,0))*	-5,0 (-21,0-6,0)	-1,5 (-16,5-6,0)#
AIx ао, %	15,0 (12,0-27,0)	24,0 (26,0-32,5)*	22,5 (17,0-31,0)	29,5 (26,5-35,0)**#
AIx ао пр, %	12,0 (7,5-21,5)	17,5 (5,5-30,0)	18,5 (15,0-24,0)	28,0 (20,0-30,0)**#
ASI, mm Hg	171 (136-187)	178 (155-195)	145 (140-160)	175 (145-201)**
ASI пр, mm Hg	124,0 (89,5-142,0)	145,5 (132,0-168,0)* ₂	141,0 (104,0-175,0)	154,5 (123,0-176,0)
САД ао, mm Hg	122,5 (120,0-133,0)	136,0 (130,5-140,0)* ₂	124,0 (120,0-130,0)	131,5 (122,0-139,5)**#
ДАД ао, mm Hg	79,0 (74,0-83,5)	84,5 (78,5-96,5)* ₂	75,5 (70,0-78,0)	81,5 (75,5-91,0)** ₂
АДср ао, mm Hg	98,5 (93,5-109,0)	110,0 (105,5-115,5)* ₂	102,5 (98,0-106,0)	106,0 (100,0-115,0)**#
ПАД ао, mm Hg	43,5 (34,5-49,0)	49,0 (38,0-58,0)	44,5 (33,0-54,0)	46,5 (33,5-54,0)

С учетом того, что увеличение жесткости сосудистой стенки сопряжено с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, важно не только добиться адекватного снижения АД, но и улучшить показатели артериальной ригидности и центральной гемодинамики.

3.3 Сравнительные характеристики ремоделирования миокарда левого желудочка у мужчин и женщин

Параметры СФСМ ЛЖ мужчин и женщин страдающих АГ в сочетании с ТДР и без представлены в таблице 3.3.

Установлено, что как у мужчин, так и у женщин с ТДР регистрировалось более выраженное увеличение ММЛЖ, ИММЛЖ, ТЗСЛЖ, ТМЖП в сравнении с пациентами без сопутствующего ТДР.

Таблица 3.3 – Показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у мужчин и женщин с АГ в сочетании и без ТДР

Показатель	Мужчины		Женщины	
	с АГ (n=32)	с АГ и ТДР (n=60)	с АГ (n=30)	с АГ и ТДР (n=60)
КДР, mm	5,17 (4,91-5,31)	5,22 (5,07-5,50)	4,89 (4,62-5,01)	4,98 (4,78-5,12)
КСР, mm	3,47 (3,11-3,51)	3,52 (3,42-3,66)	3,36 (3,27-3,46)	3,47 (3,30-3,61)
ТЗСЛЖ, mm	1,12 (0,94-1,13)	1,22 (1,19-1,24)*	1,11 (1,05-1,18)	1,2 (1,15-1,25)**
ТМЖП, mm	1,09 (1,04-1,17)	1,22 (1,18-1,25)*	1,12 (1,09-1,15)	1,23 (1,19-1,28)**
ММЛЖ, g	269,4 (257,2-289,4)	310,95 (289,10-342,74)*	255,3 (244,2-290,5)	281,22 (256,98-304,77)**
ИММЛЖ, g/m ²	143,4 (140,5-152,3)	147,04 (132,25-161,82)	139,2 (129,5-146,1)	148,23 (132,76-169,84)**
ФВ ЛЖ, %	60,01 (57,8-62,9)	59,34 (55,87-62,44)	57,67 (54,4-61,7)	56,61 (53,52-59,40)

Анализ СФСМ ЛЖ у мужчин и женщин с ТДР представлен в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Сравнение показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у мужчин и женщин с АГ и ТДР

Показатель	Пациенты с АГ и ТДР		p
	Мужчины (n=60)	Женщины (n=60)	
КДР, mm	5,22 (5,07-5,50)	4,98 (4,78-5,12)	0,0001
КСР, mm	3,52 (3,42-3,66)	3,47 (3,30-3,61)	0,0751
ТЗСЛЖ, mm	1,22 (1,19-1,24)	1,20 (1,15-1,25)	0,0588
ТМЖП, mm	1,22 (1,18-1,25)	1,23 (1,19-1,28)	0,2703
ММЛЖ, g	310,95 (289,10-342,74)	281,22 (256,98-304,77)	0,0001
ИММЛЖ, g/m ²	147,04 (132,25-161,82)	148,23 (132,76-169,84)	0,8852
ФВ ЛЖ, %	59,34 (55,87-62,44)	56,61 (53,52-59,40)	0,0022

Различия оказались статистически значимыми по таким показателям, как ММЛЖ, КДР и ФВ ЛЖ, которые у мужчин были выше. Однако по ММЛЖ, индексированной к площади поверхности тела, различия были статистически незначимыми. В то же время известно, что нормативные значения ИММЛЖ гендерно зависимы, в связи с чем произведен расчет показателя, отражающего на сколько в группах мужчин и женщин превышены установленные значения (Рисунок 3.2). За верхний предел нормы у мужчин взято 115 г/м^2 , у женщин – 95 г/м^2 [3,49]. Оказалось, что у женщин при ТДР развивается более выраженная гипертрофия ЛЖ, чем у мужчин, несмотря на то что по данным СМАД, мужчины имели более высокие значения как центрального, так и периферического АД.

Анализ вариантов геометрии ЛЖ показал, что такой патологический вариант геометрии ЛЖ как КГЛЖ, встречался у большинства больных с АГ и ТДР, являясь основным типом ремоделирования миокарда ЛЖ у данной категории больных, в то время как у пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом встречался только у трети больных (Рисунок 3.3). Кроме того, у пациентов с АГ и ТДР нормальная геометрия ЛЖ регистрировалась только у 5% мужчин и 6,6% женщин, в то время как при неизменном психоэмоциональном статусе – в 25% и 30% случаев соответственно ($p < 0,05$). Межгрупповая разница у мужчин и женщин с АГ и ТДР по частоте встречаемости различных вариантов геометрии ЛЖ не была установлена.

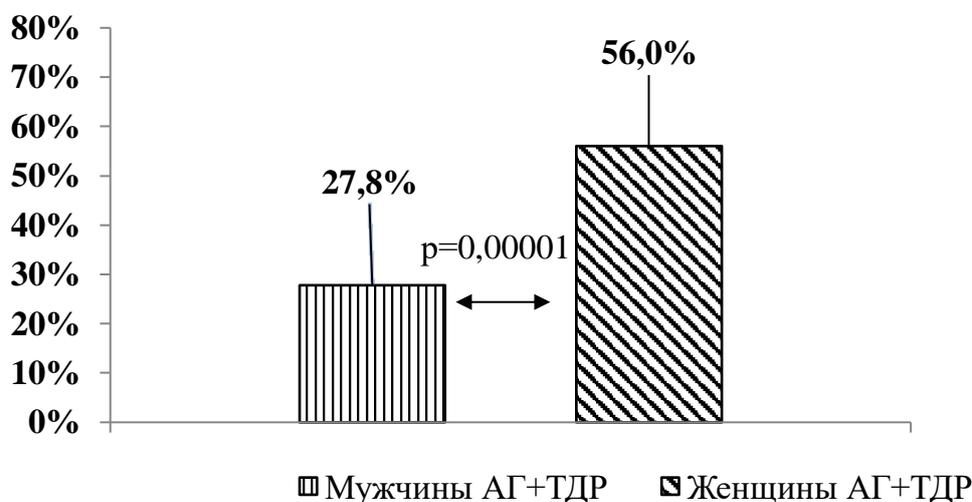


Рисунок 3.2 – Превышение нормативных значений ИММЛЖ в группах мужчин и женщин с АГ и ТДР

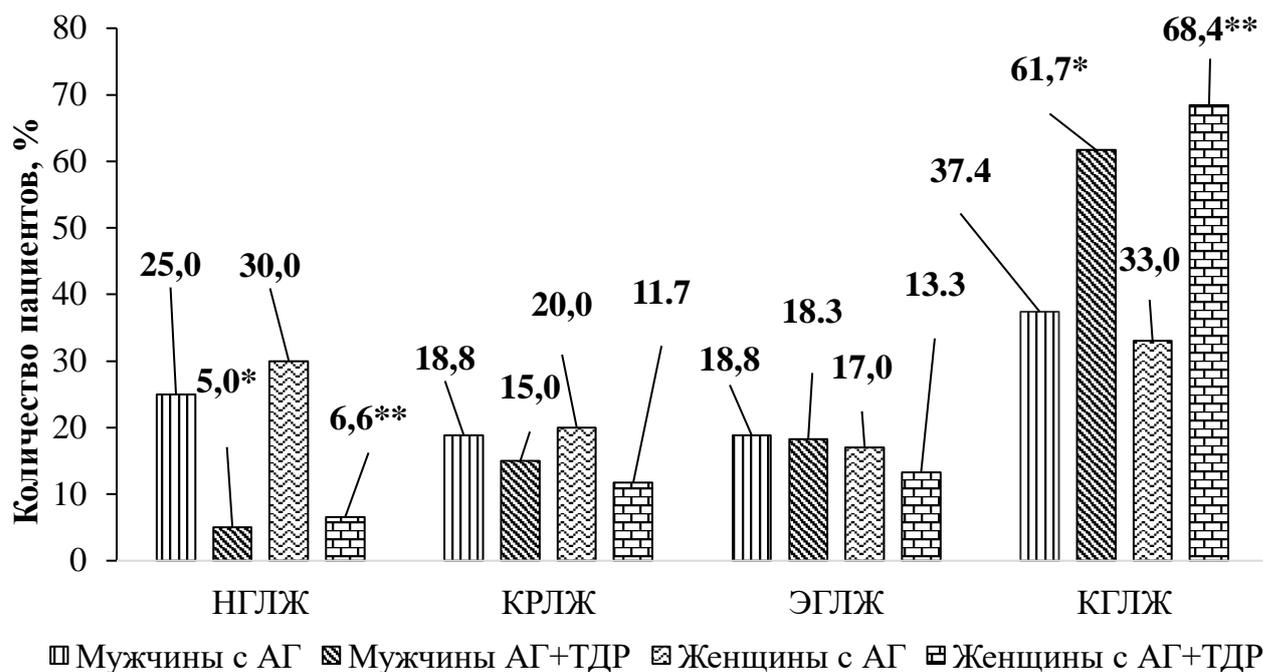


Рисунок 3.3 – Варианты геометрии левого желудочка у больных АГ при наличии и без ТДР

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о более значимых негативных изменениях СПАД, параметров ригидности сосудов, центральной гемодинамики, ремоделирования миокарда ЛЖ, у мужчин и женщин с АГ и сопутствующими ТДР в сравнении с пациентами с неизменным психоэмоциональным статусом, что может увеличивать сердечно-сосудистые риски. У женщин с АГ и ТДР параметры сосудистой жесткости и ремоделирования миокарда ЛЖ оказались изменены более значимо, чем у мужчин, при том, что у последних регистрировались более высокие уровни АД, его суточная вариабельность, а также ИВ САД в ночное время.

Следует полагать, что выявленные особенности у данной категории больных могут быть учтены при выборе терапии, которая должна обеспечить не только достижение оптимального уровня АД и нормализацию СПАД, но и кардио-вазопротективного эффектов и способствовать снижению сердечно-сосудистых рисков.

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ПСИХОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Известно, что ТДР способны отягощать течение кардиоваскулярных заболеваний и ухудшать прогноз [19,25,90,91,142,143,165,268]. Кроме того, согласно исследованиям, ТДР является независимым фактором риска развития и прогрессирования АГ [117,124]. В то же время неясно, будет ли иметь явное преимущество комплексный подход к терапии данной категории больных с одновременным применением различных антигипертензивных препаратов и антидепрессанта? Не выяснено также одинакова ли эффективность в том числе органопротективной комбинированной терапии с использованием антидепрессанта у мужчин и женщин с ТДР. В этой связи нами были изучены антигипертензивные и кардио-вазопротективные эффекты двух вариантов терапии у больных АГ и ТДР с учетом пола.

4.1 Эффективность комбинированной антигипертензивной и психокорригирующей терапии и её влияние на артериальную ригидность у мужчин

У 30 мужчин с АГ и ТДР (группа 1А) был оценен антигипертензивный эффект комбинации валсартана + гидрохлортиазид и бисопролола в сочетании с сертралином 50 мг/сутки. Выбор стартовой дозы валсартана определялся исходным уровнем АД. Через 4 недели терапии ЦУ АД был достигнут у 16 больных (53,3%), которым дальнейшая терапия проводилась без изменений. Четырнадцати больным, не достигшим ЦУ АД, увеличена доза БРА II до 240-320 мг в сутки. Через 8 недель терапии желаемые уровни АД наблюдались у 25 (83,3%) мужчин. Остальным пациентам, согласно дизайну исследования, был присоединен амлодипин 5 мг.

Следует отметить, что добавление амлодипина потребовалось 5 (16,7%) больным. Средняя доза валсартана в группе составила 225 мг/сутки.

Проведенная 24-недельная терапия привела к снижению уровней офисного САД в среднем на 25,1% и ДАД на 17,4% ($p < 0,05$) (Рисунок 4.1).

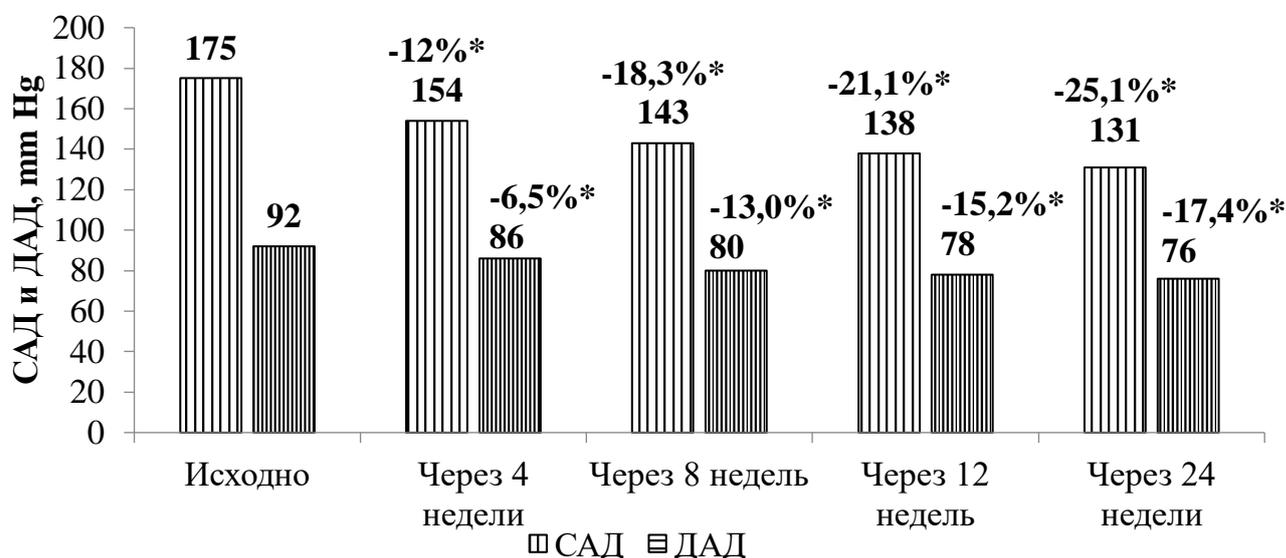


Рисунок 4.1 – Динамика уровней офисного САД и ДАД у мужчин группы 1А
Примечание: здесь и далее * – $p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями

Динамика параметров АД по данным СМАД представлена в таблице 4.1. Проведенное лечение сопровождалось статистически значимым снижением среднесуточных показателей САД в среднем на 19,78%, ДАД на 15,86%. В дневное время САД и ДАД уменьшились в среднем на 21,12% и 14,09%, а в ночное время – на 20,82% и 17,14% соответственно.

На фоне терапии было отмечено уменьшение показателей вариабельности АД: САД в дневное время на 19,52%, ДАД – 17,16%, а ночью на 20,0% и 24,92% соответственно ($p < 0,01$). Аналогичная динамика прослеживалась и в отношении ПАД, которое снизилось на 14,58%. Помимо этого, сочетанная с антидепрессантом антигипертензивная терапия привела к улучшению показателей «нагрузки давлением» со снижением ИВ САД и ДАД в дневное время в среднем на 69,4% и 60,88%, ночью – на 73,96% и 50,0% соответственно ($p < 0,01$). Положительные изменения коснулись и параметров утренней динамики АД. Так ВУП САД и ДАД

снизились на 41,52% и 33,85%, а СУП САД и ДАД на 21,69% и 28,43% соответственно ($p < 0,01$).

Таблица 4.1 – Изменение показателей СМАД у мужчин, получавших АГТ и сертралин

Показатель	Мужчины (группа 1А) (n=30)		Δ%
	Исходно	Через 24 недели	
САД ₂₄ , мм Hg	150,0 (140,0-163,0)	123,0 (118,0-128,0)* _—	-19,78
ДАД ₂₄ , мм Hg	89,0 (79,0-96,0)	72,5 (69,0-80,0)* _—	-15,86
ПАД ₂₄ , мм Hg	53,5 (48,0-62,0)	46,0 (42,0-50,0)* _—	-14,58
ЧСС ₂₄ , уд/мин.	74,5 (65,0-80,0)	64,5 (60,0-73,0)* _—	-10,97
САД _д , мм Hg	154,5 (147,0-169,0)	126,5 (120,0-130,0)* _—	-21,12
ДАД _д , мм Hg	90,0 (80,0-98,0)	74,5 (72,0-82,0)* _—	-14,09
САД _н , мм Hg	141,5 (129,0-150,0)	115,0 (107,0-117,0)* _—	-20,82
ДАД _н , мм Hg	81,0 (69,0-91,0)	66,0 (61,0-70,0)* _—	-17,14
ИБ САД _д , %	65,5 (41,0-83,0)	18,5 (4,0-25,0)* _—	-69,40
ИБ САД _н , %	88,5 (57,0-100,0)	18,5 (5,0-32,0)* _—	-73,96
ИБ ДАД _д , %	62,5 (19,0-87,0)	20,5 (6,0-33,0)* _—	-60,88
ИБ ДАД _н , %	71,5 (35,0-92,0)	27,5 (10,0-44,0)* _—	-50,00
Вр САД _д , мм Hg	15,5 (13,0-18,0)	12,0 (9,0-14,0)* _—	-19,52
Вр ДАД _д , мм Hg	15,5 (13,0-18,0)	13,0 (11,0-14,0)*	-17,16
Вр САД _н , мм Hg	16,5 (13,0-19,0)	12,0 (11,0-15,0)* _—	-20,00
Вр ДАД _н , мм Hg	15,5 (13,0-18,0)	12,0 (10,0-13,0)* _—	-24,92
ВУП САД, мм Hg	55,0 (47,0-59,0)	32,5 (27,0-42,0)* _—	-41,52
ВУП ДАД, мм Hg	44,0 (31,0-49,0)	26,0 (20,0-33,0)* _—	-33,85
СУП САД, мм Hg/h	19,0 (11,0-29,0)	12,5 (8,0-21,0)* _—	-21,69
СУП ДАД, мм Hg /h	18,0 (13,0-22,0)	12,0 (8,0-17,0)* _—	-28,43

Примечание: здесь и далее – Δ% – разница в % между параметрами до и через 24 недели терапии; * – $p < 0,01$ при сравнении с исходными показателями.

При анализе типов СПАД установлено, что нормализация профиля на фоне терапии отмечалась у 21 (70%) пациента. В результате уменьшилось количество

пациентов с патологическим суточным профилем. Так, типы «non-dipper» и «night-reaker» регистрировались в 26,7% и 3,3% случаев против 53,3% и 33,3% исходно соответственно ($p < 0,05$). Данные представлены на рисунке 4.2.

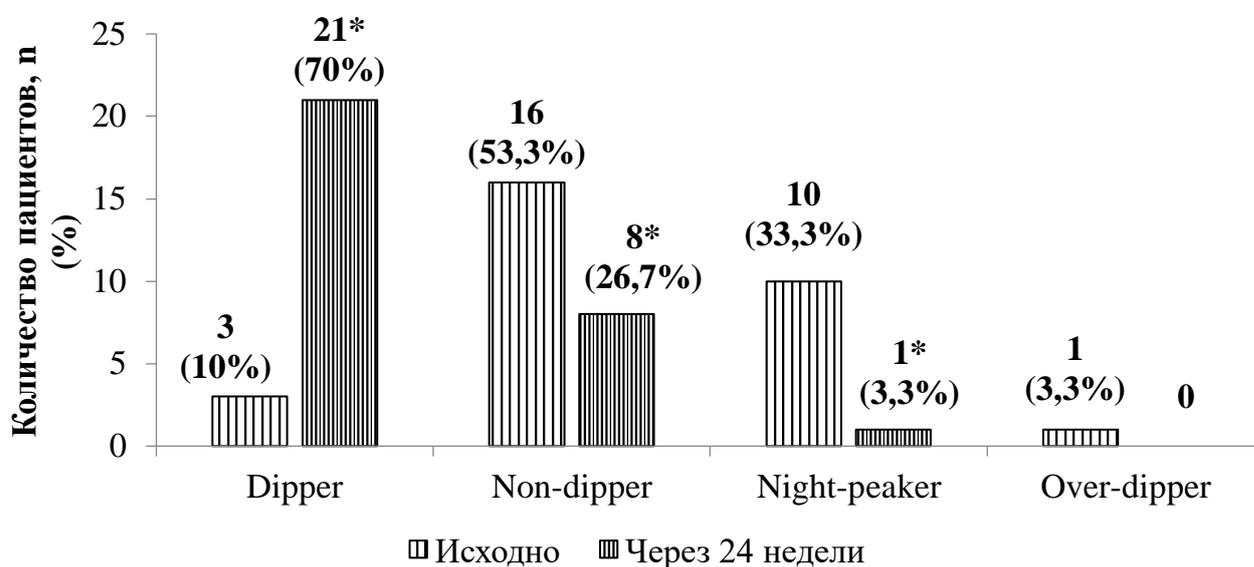


Рисунок 4.2 – Типы СПАД у мужчин группы 1А до и через 24 недели терапии

При оценке влияния терапии на показатели центральной гемодинамики и артериальной ригидности установлено, что статистически значительно улучшились такие показатели артериальной ригидности как RWTT и RWTTпр, которые увеличились на 7,3 и 5,0% соответственно. При этом PWV ао и PWV ао пр снизились на 4,9% и на 5,5% соответственно. Зарегистрировано также снижение ASI на 10,3%, ASI пр на 14,1%. Индекс аугментации в среднем уменьшился на 58,7%, а в аорте на 34,31%, приведенный на 36,67% и 58,33%. Кроме того, было отмечено улучшение параметров ЦАД. Так, уровень САД в аорте в дневное время снизился на 15,22%, ДАД на 12,29%, ПАД на 18,26%, ночью – на 14,32%, 17,7% и 21,09% соответственно (Таблица 4.2).

Таким образом, как следует из наших данных, у подавляющего числа мужчин, отмечалось позитивное влияние комбинированной с антидепрессантом антигипертензивной терапии на основные параметры СМАД, нормализация СПАД. Помимо этого, терапия у данной категории пациентов привела к улучшению параметров, отражающих артериальную ригидность и центральную гемодинамику.

Таблица 4.2 – Изменение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у мужчин, получавших АГТ и сертралин

Показатель	Мужчины (группа 1А) (n=30)		Δ%
	Исходно	Через 24 недели	
RWTT, мс	122,0 (117,0-129,0)	132,5 (128,0-143,0)* ₂	7,30
RWTTпр, мс	131,5 (125,0-141,0)	143,0 (135,0-156,0)* ₂	5,00
PWV ао, м/с	11,0 (10,3-11,9)	10,3 (9,7-10,8)* ₂	-4,90
PWV ао пр, м/с	10,0 (9,0-11,0)	9,3 (8,8-9,9)* ₂	-5,50
ASI, mm Hg	176,0 (149,0-197,0)	151,5 (140,0-165,0)* ₂	-10,30
ASI пр, mm Hg	144,5 (119,0-175,0)	134,5 (121,0-149,0)*	-14,10
AIx, %	-17,0 (-31,0-(-2,0))	-25,0 (-48,0-(-12,0))* ₂	-58,70
AIx пр, %	-20,5 (-36,0-(-11,0))	-34,0 (-49,0-(-16,0))* ₂	-36,67
AIx ао, %	24,0 (15,0-29,0)	13,0 (8,0-23,0)* ₂	-34,31
AIx ао пр, %	17,5 (6,0-24,0)	4,5 (1,0-21,0)* ₂	-58,33
САДаоДн, mm Hg	138,0 (130,0-141,0)	119,0 (113,0-120,0)* ₂	-15,22
ДАДаоДн, mm Hg	87,5 (80,0-98,0)	77,0 (74,0-84,0)* ₂	-12,29
АДср аоДн, mm Hg	112,5 (106,0-120,0)	97,0 (91,0-100,0)* ₂	-14,09
ПАДаоДн, mm Hg	50,0 (47,0-57,0)	42,5 (39,0-44,0)*	-18,26
САДаоН, mm Hg	131,5 (126,0-136,0)	113,0 (103,0-118,0)* ₂	-14,32
ДАДаоН, mm Hg	80,5 (70,0-92,0)	70,5 (62,0-74,0)* ₂	-17,70
АДср аоН, mm Hg	106,0 (99,0-117,0)	91,0 (82,0-93,0)* ₂	-17,93
ПАДаоН, mm Hg	50,5 (48,0-59,0)	40,5 (38,0-44,0)* ₂	-21,09

4.2 Эффективность антигипертензивной терапии и её влияние на артериальную ригидность у мужчин

Антигипертензивная эффективность терапии без антидепрессанта была оценена у 30 мужчин с ТДР (комбинации валсартана + гидрохлортиазид и бисопролола). Через 4 недели терапии достижение ЦУ АД было у 10 (33,3%) мужчин, которым дальнейшая терапия проводилась без изменений. Тем больным,

у которых регистрировалось АД 140/90 mm Hg и выше, доза БРА II увеличивалась до 240-320 мг/сутки. Через 8 недель вмешательства желаемые уровни АД определялись у 19 (63,3%) пациентов. Мужчинам, не достигшим ЦУ АД, был присоединен амлодипин 5 мг, что потребовалось 11 (36,7%) больным. Средняя доза валсартана в группе составила 240 мг.

Проведенная 24-недельная антигипертензивная терапия, привела к уменьшению уровней офисного САД в среднем на 24,1% и ДАД на 16,6% ($p < 0,05$) (Рисунок 4.3).

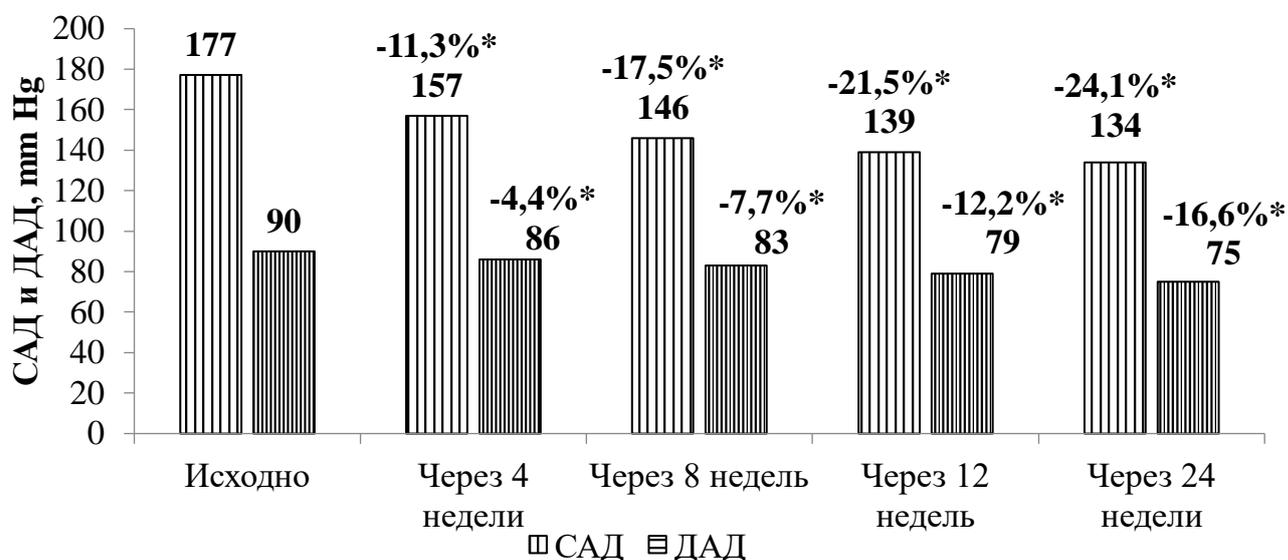


Рисунок 4.3 – Динамика уровней офисного САД и ДАД у мужчин группы 1Б

Изменения параметров СМАД на фоне лечения представлены в таблице 4.3. Установлено, что к моменту окончания исследования снижение среднесуточных показателей в среднем составило: САД – на 14,86%, ДАД – на 11,8%; в дневное время на 15,2% и 9,49%, ночью – на 11,76% и 11,38% соответственно.

Немаловажно, что терапия привела к уменьшению вариабельности АД, которая в дневное время снизилась на 12,5% и 12,54% (САД и ДАД), а в ночное – на 13,06% и 21,24% соответственно ($p < 0,01$). Отмечалось также снижение ПАД на 11,37% ($p < 0,01$).

Положительным эффектом проведенной антигипертензивной терапии стало снижение показателей «нагрузки давлением». Так, в дневное время ИВ САД снизился на 48,09%, ИВ ДАД – на 57,58%, а в ночное время на 63,08% и 41,79%

соответственно ($p < 0,01$). Кроме того, регистрировались позитивные изменения параметров утренней динамики АД. Так, снижение в среднем составило: ВУП САД на 21,26%, ДАД на 27,65%, СУП САД на 20,02% и ДАД на 25,23% ($p < 0,01$).

Таблица 4.3 – Изменение показателей СМАД у мужчин, получавших АГТ

Показатель	Мужчины (группа 1Б) (n=30)		Δ%
	Исходно	Через 24 недели	
САД ₂₄ , мм Hg	149,5 (139,0-157,0)	124,0 (120,0-129,0)* ₂	-14,86
ДАД ₂₄ , мм Hg	91,0 (78,0-98,0)	74,0 (70,0-83,0)* ₂	-11,80
ПАД ₂₄ , мм Hg	56,0 (47,0-66,0)	47,0 (40,0-53,0)* ₂	-11,37
ЧСС ₂₄ , уд/мин	76,0 (67,0-82,0)	65,0 (60,0-71,0)* ₂	-15,80
САД _д , мм Hg	153,5 (147,0-160,0)	130,0 (127,0-134,0)* ₂	-15,20
ДАД _д , мм Hg	88,5 (78,0-97,0)	76,0 (70,0-87,0)* ₂	-9,49
САД _н , мм Hg	140,5 (132,0-149,0)	118,0 (116,0-126,0)* ₂	-11,76
ДАД _н , мм Hg	85,0 (76,0-93,0)	70,5 (65,0-79,0)* ₂	-11,38
ИВ САД _д , %	75,0 (56,0-90,0)	33,5 (15,0-51,0)* ₂	-48,09
ИВ САД _н , %	94,0 (80,0-100,0)	29,0 (17,0-55,0)* ₂	-63,08
ИВ ДАД _д , %	65,5 (41,0-83,0)	23,0 (17,0-38,0)* ₂	-57,58
ИВ ДАД _н , %	79,0 (46,0-96,0)	38,5 (14,0-60,0)* ₂	-41,79
Вр САД _д , мм Hg	16,0 (14,0-17,0)	13,0 (12,0-15,0)* ₂	-12,50
Вр ДАД _д , мм Hg	15,0 (12,0-18,0)	12,5 (11,0-15,0)* ₂	-12,54
Вр САД _н , мм Hg	16,0 (13,0-19,0)	13,0 (11,0-15,0)* ₂	-13,06
Вр ДАД _н , мм Hg	17,0 (14,0-19,0)	13,0 (12,0-15,0)* ₂	-21,24
ВУП САД, мм Hg	54,0 (44,0-57,0)	34,0 (28,0-47,0)* ₂	-21,26
ВУП ДАД, мм Hg	43,0 (34,0-52,0)	28,0 (21,0-37,0)* ₂	-27,65
СУП САД, мм Hg/h	20,0 (17,0-32,0)	14,5 (9,0-21,0)* ₂	-20,02
СУП ДАД, мм Hg/h	20,5 (13,0-31,0)	13,5 (11,0-25,0)* ₂	-25,23

Проведенная антигипертензивная терапия привела к нормализации СПАД в 50% случаев. При этом важно подчеркнуть, что до лечения пациентов с СП «dipper» было только 13,3% ($p < 0,05$) (Рисунок 4.4). Вполне закономерно, что количество пациентов с патологическим СПАД уменьшилось. Больных с такими типами

суточного ритма АД как «non-dipper» и «night-peaker», стало 36,7% и 13,3% против соответственно 50% и 36,7% исходно ($p < 0,05$).

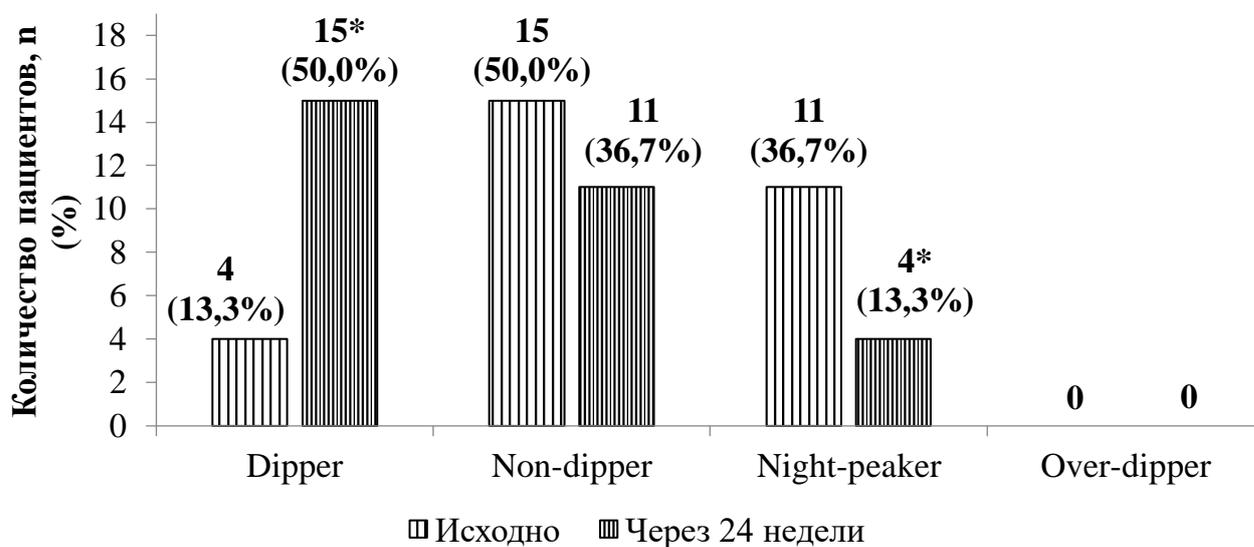


Рисунок 4.4 – Типы СПАД у мужчин группы 1Б до и через 24 недели терапии

Нами проанализировано также влияние антигипертензивной терапии на показатели центральной гемодинамики и артериальной ригидности. Установлено, что 24-недельная терапия привела к статистически значимому улучшению таких показателей артериальной ригидности как: 1) RWTT и RWTTпр., которые увеличились на 5,94 и 4,15% соответственно; 2) PWV ао и PWV ао пр. снизились на 4,22% и 4,58%; 3) регистрировалось уменьшение ASI и ASI пр на 12,16% и 11,22%; 4) снижение AIx и AIx пр произошло в среднем на 39,29% и 47,21%, AIx ао и AIx ао пр на 35,83% и 50% соответственно. Кроме того, было отмечено снижение ЦАД. Так, уровень САД в аорте в дневное время снизился на 14,22%, ДАД – на 9,01%, ПАД – на 12,25%, в ночное – на 10,97%, 9,52% и 15,13% соответственно (Таблица 4.4).

Таким образом, проведенная у мужчин антигипертензивная терапия привела к улучшению основных параметров СМАД, в том числе такого прогностически неблагоприятного как увеличенная вариабельность АД. На фоне лечения произошла также нормализация СПАД у значительного количества мужчин. Помимо этого, улучшились параметры сосудистой жесткости и ЦАД, что, вероятно, будет способствовать снижению кардиоваскулярных рисков.

Таблица 4.4 – Изменение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у мужчин, получавших АГТ

Показатель	Мужчины (группа 1Б) (n=30)		Δ%
	Исходно	Через 24 недели	
RWTT, ms	121,5 (118,0-129,0)	130,5 (127,0-134,0)* _—	5,94
RWTTпр, ms	130,5 (122,0-141,0)	138,5 (128,0-146,0)* _—	4,15
PWV ао, m/s	10,9 (10,2-12,1)	10,3 (9,8-11,5)* _—	-4,22
PWV ао пр, m/s	10,0 (9,0-12,0)	9,5 (8,7-11,0)* _—	-4,58
ASI, mm Hg	178,5 (156,0-193,0)	153,5 (135,0-167,0)* _—	-12,16
ASI пр, mm Hg	146,5 (135,0-166,0)	132,0 (119,0-148,0)* _—	-11,22
AIx, %	-13,0 (-29,0-1,0)	-21,0 (-35,0(-3,0))* _—	-39,29
AIx пр, %	-19,5 (-31,0-(-11,0))	-24,5 (-33,0-(-15,0))* _—	-47,21
AIx ао, %	23,0 (16,0-34,0)	14,5 (7,0-21,0)* _—	-35,83
AIx ао пр, %	17,0 (5,0-32,0)	7,5 (2,0-19,0)* _—	-50,00
САДаоДн, mm Hg	138,0 (129,0-140,0)	119,0 (111,0-121,0)* _—	-14,22
ДАДаоДн, mm Hg	86,5 (78,0-95,0)	77,5 (73,0-85,0)* _—	-9,01
АДср аоДн, mm Hg	112,5 (106,0-118,0)	99,0 (95,0-102,0)* _—	-14,22
ПАДаоДн, mm Hg	51,0 (46,0-59,0)	44,5 (36,0-50,0)* _—	-12,25
САДаоН, mm Hg	130,5 (122,0-138,0)	115,0 (110,0-120,0)* _—	-10,97
ДАДаоН, mm Hg	81,0 (76,0-92,0)	74,5 (70,0-81,0)* _—	-9,52
АДср аоН, mm Hg	106,0 (101,0-112,0)	95,0 (90,0-101,0)* _—	-8,41
ПАДаоН, mm Hg	51,0 (47,0-57,0)	43,0 (36,0-48,0)* _—	-15,13

4.3 Сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность двух вариантов терапии у мужчин

Нами был проведен анализ эффективности двух вариантов антигипертензивной терапии с включением антидепрессанта и без. В группах сравнения было по 30 мужчин с АГ и ТДР, которые получали АГТ. Пациентам группы 1А дополнительно к антигипертензивным препаратам назначали

сертралин.

Установлено, что пациенты 1А группы, в отличие от больных 1Б группы, быстрее достигли ЦУ АД, однако разница не достигла уровня статистической значимости, в связи с чем можно говорить лишь об определенной тенденции этого явления. Так, через 4 недели терапии в 1А группе ЦУ АД определялся у 53,3% больных, в то время как в группе 1Б – у 33,3% ($p=0,096$). Через 8 недель в 1А группе ЦУ АД регистрировался у 83,3% пациентов, а в группе 1Б – у 63,3% ($p=0,072$). Присоединение амлодипина потребовалось 16,7% пациентов 1А группы и в 2 раза чаще (36,7%) 1Б ($p=0,072$).

При анализе параметров СМАД, в обеих группах отмечалась статистически значимая позитивная динамика основных показателей. Однако у пациентов получавших сертралин, наблюдалось более значимое уменьшение уровня САД в дневное время, «нагрузки давлением» по САД в дневное и ночное время ($p<0,05$). Величина утреннего подъема АД также в большей степени снизилась у пациентов 1А группы, а именно: на 41,52% против 21,26% в 1Б ($p=0,0314$). Помимо этого, терапия с присоединением сертралина способствовала более значимому уменьшению уровня вариабельности ДАД в дневное время в сравнении с группой «традиционной» АГТ (на 17,16% и 12,54% соответственно) ($p=0,0384$). Полученные данные представлены в таблице 4.5.

По завершении исследования в обеих группах реже стали регистрироваться патологические типы СПАД, что происходило чаще в группе с применением антидепрессанта, однако межгрупповая разница оказалась статистически незначима. Так, в группе 1А частота встречаемости СПАД «non-dipper» и «night-peaker» снизилась с 53,3% до 26,7% и с 33,3% до 3,3%, а в группе сравнения с 50% до 36,7% и с 36,7% до 13,3% соответственно (Рисунок 4.5). Нормализация СПАД чаще происходила в группе с применением сертралина – в 70% случаев, в то время как в группе сравнения – в 50%, но без статистически значимой межгрупповой разницы (Рисунок 4.6).

Проведен сравнительный анализ вазопротективной эффективности двух вариантов терапии у мужчин. Установлено, что в обеих группах, после завершения

исследования, улучшились параметры, отражающие сосудистую ригидность, причем в большей степени в группе 1А, однако разница не достигла уровня статистической значимости.

Таблица 4.5 – Изменение показателей СМАД в группах мужчин на фоне различных вариантов терапии

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)		p
	Мужчины (группа 1А) (n=30)	Мужчины (группа 1Б) (n=30)	
САД ₂₄ , мм Hg	-19,78	-14,86	0,096
ДАД ₂₄ , мм Hg	-15,86	-11,80	0,085
ПАД ₂₄ , мм Hg	-14,58	-11,37	0,859
ЧСС ₂₄ , уд/мин	-10,97	-15,80	0,300
САД _д , мм Hg	-21,12	-15,20	0,0345
ДАД _д , мм Hg	-14,09	-9,49	0,087
САД _н , мм Hg	-20,82	-11,76	0,121
ДАД _н , мм Hg	-17,14	-11,38	0,0962
ИБ САД _д , %	-69,40	-48,09	0,0162
ИБ САД _н , %	-73,96	-63,08	0,0467
ИБ ДАД _д , %	-60,88	-57,58	0,9234
ИБ ДАД _н , %	-50,00	-41,79	0,355
ВрСАД _д , мм Hg	-19,52	-12,50	0,121
Вр ДАД _д , мм Hg	-17,16	-12,54	0,0384
Вр САД _н , мм Hg	-20,00	-13,06	0,099
Вр ДАД _н , мм Hg	-24,92	-21,24	0,5153
ВУП САД, мм Hg	-41,52	-21,26	0,0314
ВУП ДАД, мм Hg	-33,85	-27,65	0,1153
СУП САД, мм Hg/h	-21,69	-20,02	0,8187
СУП ДАД, мм Hg/h	-28,43	-25,23	0,375

Примечание: здесь и далее p – значимость различий $\Delta\%$ между группами сравнения.

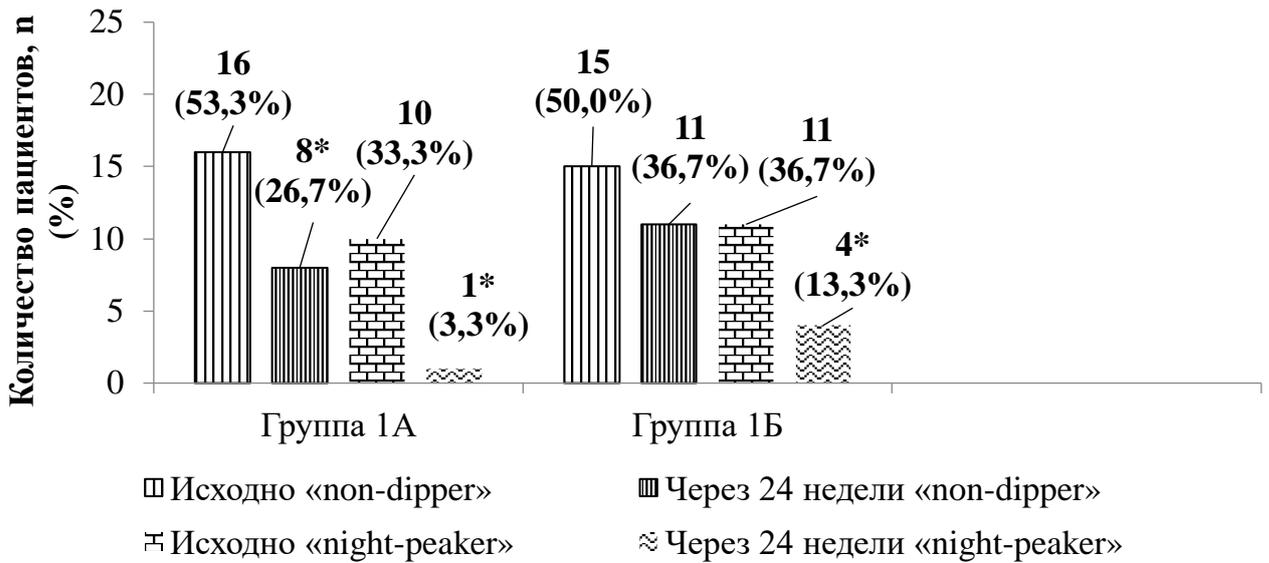


Рисунок 4.5 – Количество мужчин с патологическим суточным профилем «non-dipper» и «night-peaker» до и после лечения
 Примечание здесь и далее: * – $p < 0,05$ при сравнении группы до и после лечения.

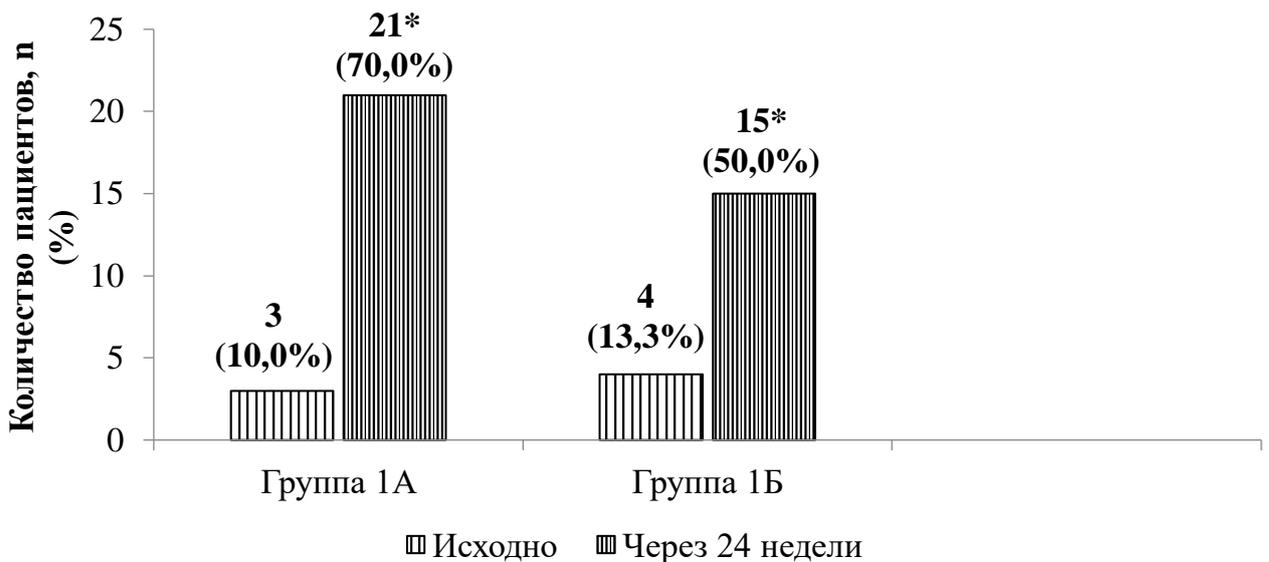


Рисунок 4.6 – Количество мужчин с физиологическим профилем «dipper» до и после лечения

В то же время было отмечено, что у больных, которые получали сертралин, снижение давления в аорте в ночное время как систолического, так и диастолического превышало показатели пациентов без антидепрессанта ($p < 0,05$) (Таблица 4.6).

Таким образом, присоединение сертралина мужчинам с АГ и ТДР способствовало более выраженному снижению САД, показателей «нагрузки давлением» по САД, а также вариабельности диастолического АД в дневное время.

Таблица 4.6 – Изменение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у мужчин на фоне различных вариантов терапии

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)		p
	Мужчины (группа 1А) (n=30)	Мужчины (группа 1Б) (n=30)	
RWTT, ms	7,30	5,94	0,1957
RWTTпр, ms	5,00	4,15	0,2611
PWV ао, m/s	-4,90	-4,22	0,9351
PWV ао пр, m/s	-5,50	-4,58	0,6152
ASI, mm Hg	-10,30	-12,16	0,7731
ASI пр, mm Hg	-14,10	-11,22	0,3111
AIx, %	-58,70	-39,29	0,1070
AIx, пр%	-36,67	-47,21	0,8475
AIx ао, %	-34,31	-35,83	0,3632
AIx ао пр, %	-58,33	-50,00	0,3255
САДаоДн, mm Hg	-15,22	-14,22	0,6048
ДАДаоДн, mm Hg	-12,29	-9,01	0,2675
АДср аоДн, mm Hg	-14,09	-14,22	0,2549
ПАДаоДн, mm Hg	-18,25	-12,25	0,3147
САДаоН, mm Hg	-14,32	-10,97	0,0420
ДАДаоН, mm Hg	-17,70	-9,52	0,0123
АДср аоН, mm Hg	-17,93	-8,41	0,0042
ПАДаоН, mm Hg	-21,09	-15,13	0,318

Помимо этого, ЦУ АД у них достигался быстрее, чаще нормализовался СПАД, но без статистической значимости при сравнении с мужчинами без антидепрессанта. Значимо, что комбинированная антигипертензивная и психокорректирующая терапия привела к более выраженному снижению аортального давления в ночное время, чем в группе контроля, что может способствовать снижению сердечно-сосудистых рисков.

4.4 Эффективность комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии и её влияние на артериальную ригидность у женщин

У 30 женщин с АГ и ТДР (группа 2А) был оценен антигипертензивный эффект комбинации валсартана + гидрохлортиазид и бисопролола в сочетании с сертралином 50 мг/сут. Выбор стартовой дозы валсартана определялся исходным уровнем АД. Через 4 недели терапии отмечалось достижение ЦУ АД у 19 (63,3%) женщин, дальнейшая терапия не корректировалась. Пациенткам, не достигшим ЦУ АД, была увеличена доза БРА II до 240-320 мг/сутки. Через 8 недель терапии желаемые уровни АД наблюдались у 27 (90%) женщин. Тем больным, у которых АД было 140/90 mm Hg и выше, присоединялся амлодипин 5 мг. Следует отметить, что добавление амлодипина потребовалось лишь 3 (10%) больным. Средняя доза валсартана в группе составила 185 мг.

К моменту окончания терапии регистрировалось снижение офисного САД в среднем на 24,2% и ДАД на 14,4% (Рисунок 4.7)

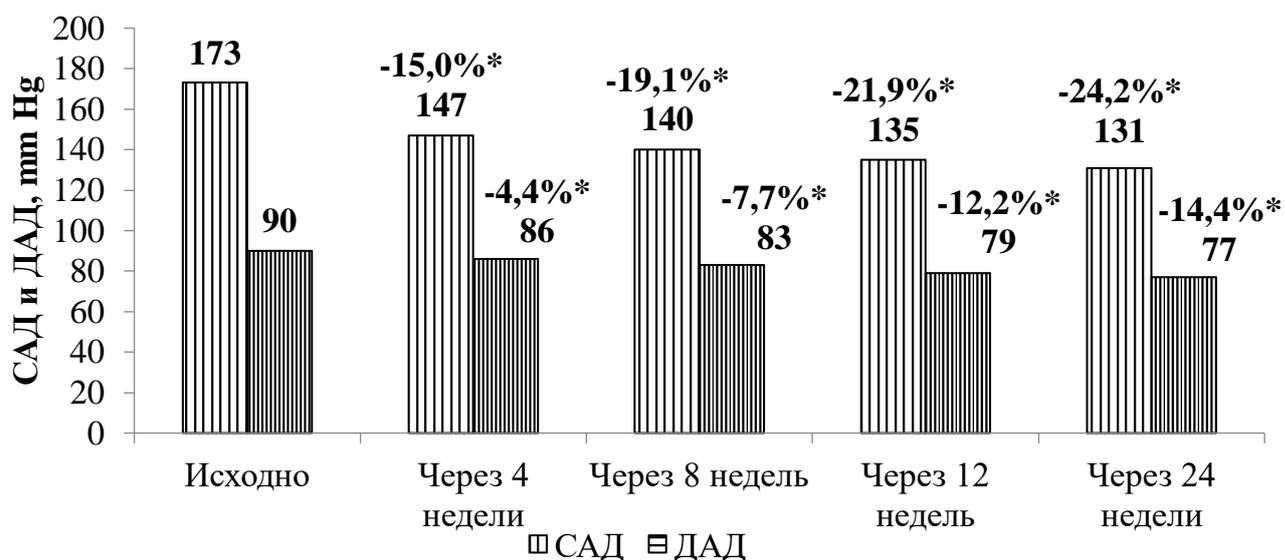


Рисунок 4.7 – Динамика уровней офисного САД и ДАД у женщин группы 2А

Позитивная динамика отмечалась и по результатам СМАД (Таблица 4.7). Установлено, что 24-недельная терапия привела к улучшению основных

показателей СМАД. Так, уровень САД 24 снизился в среднем на 15,63%, в дневное время на 14,18%, в ночное – на 18,46%, а ДАД на 8,24%, 9,25% и 15,12% соответственно. Отмечено снижение ПАД на 23,68% ($p < 0,01$). Закономерным явилось и уменьшение показателей «нагрузки давлением», ИВ САД в дневное время – на 74,67%, ИВ ДАД на 68,53%, в ночное время на 86,65% и 69,8% соответственно.

Таблица 4.7 – Изменение показателей СМАД у женщин, получавших АГТ и сертралин

Показатель	Женщины (группа 2А) (n=30)		Δ%
	Исходно	Через 24 недели	
САД ₂₄ , мм Нг.	141,0 (126,0-152,0)	121,0 (115,0-124,0)* _u	-15,63
ДАД ₂₄ , мм Нг	80,0 (74,0-88,0)	74,0 (70,0-80,0)* _u	-8,24
ПАД ₂₄ , мм Нг	56,5 (44,0-72,0)	41,5 (35,0-48,0)* _u	-23,68
ЧСС ₂₄ , уд/мин	73,0 (65,0-80,0)	69,5 (64,0-74,0)* _u	-9,58
САДд, мм Нг	145,0 (126,0-154,0)	122,0 (119,0-126,0)* _u	-14,18
ДАДд, мм Нг	81,5 (75,0-89,0)	75,0 (71,0-82,0)* _u	-9,25
САДн, мм Нг	136,0 (123,0-147,0)	112,5 (102,0-121,0)* _u	-18,46
ДАДн, мм Нг	77,5 (74,0-84,0)	69,0 (62,0-73,0)* _u	-15,12
ИВ САДд, %	75,5 (49,0-90,0)	14,0 (7,0-27,0)* _u	-74,67
ИВ САДн, %	77,0 (57,0-99,0)	7,5 (2,0-24,0)* _u	-86,65
ИВ ДАДд, %	66,5 (49,0-77,0)	15,0 (10,0-34,0)* _u	-68,53
ИВ ДАДн, %	55,0 (37,0-85,0)	20,5 (0-44,0)* _u	-69,80
Вр САДд, мм Нг	16,5 (14,0-19,0)	12,0 (11,0-15,0)* _u	-26,13
Вр ДАДд, мм Нг	13,0 (10,0-15,0)	10,0 (9,0-12,0)* _u	-25,83
Вр САДн, мм Нг	13,5 (11,0-18,0)	9,0 (8,0-11,0)* _u	-32,05
Вр ДАДн, мм Нг	12,0 (10,0-14,0)	8,0 (7,0-10,0)* _u	-33,33
ВУП САД, мм Нг	50,0 (35,0-66,0)	35,0 (22,0-42,0)* _u	-32,12
ВУП ДАД, мм Нг	38,0 (32,0-57,0)	23,0 (19,0-31,0)* _u	-41,17
СУП САД, мм Нг/h.	17,0 (13,0-25,0)	11,0 (8,0-17,0)* _u	-41,95
СУП ДАД, мм Нг/h	19,0 (13,0-21,0)	10,0 (7,0-12,0)* _u	-51,00

Важным явилось уменьшение таких неблагоприятных в прогностическом отношении показателей как вариабельность АД, которая в среднем уменьшилась в дневное время по САД на 26,13% и по ДАД на 25,83%, а ночью – на 32,05 и 33,33% соответственно ($p < 0,01$). Характерно, что снижение вариабельности в ночное время было более значимым. Помимо этого, регистрировалось уменьшение таких показателей как ВУП САД и ДАД, в среднем на 32,12% и 41,17% соответственно, а СУП САД в среднем в группе снизилась на 41,95%, ДАД на 51% ($p < 0,01$).

Через 24 недели вмешательства в большинстве случаев отмечалась нормализация СПАД. При этом у 63,3% пациенток регистрировался тип «dipper» (на старте терапии только у 10%). Количество пациенток с такими прогностически неблагоприятными типами СП как «night-peaker» и «non-dipper» уменьшилось с 36,7% до 3,3% и с 53,3% до 33,3% соответственно ($p < 0,05$). Данные представлены на рисунке 4.8.

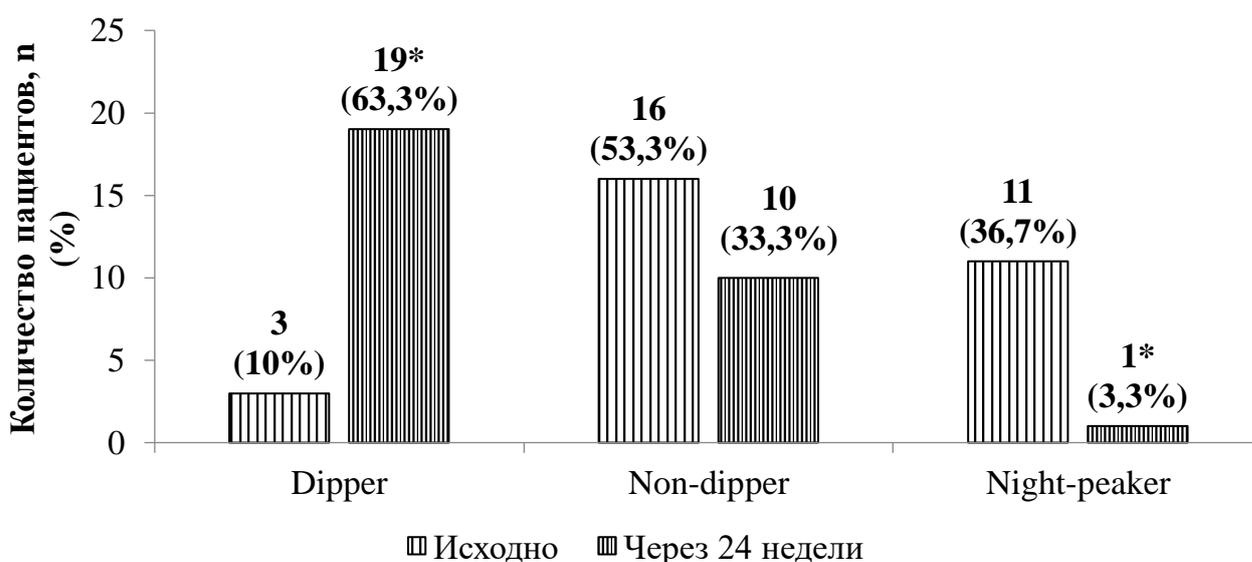


Рисунок 4.8 – Типы СПАД у женщин группы 2А до и через 24 недели терапии

При изучении влияния комбинированной терапии на показатели центральной гемодинамики и артериальной ригидности установлено статистически значимое улучшение показателей артериальной ригидности: 1) RWTТ и RWTТпр. увеличились на 5,31 и 6,76% соответственно; 2) PWV ао снизилась на 7,24%, PWV ао пр. – на 9,54%; 3) индекс аугментации уменьшился на 80,9%, а в аорте на – 15,07%, приведенные – на 87,11% и 25,35% соответственно; 4) ASI в среднем

снижился на 12%. Кроме того, было отмечено улучшение параметров ЦАД. Так, уровень САД в аорте в дневное время в среднем снижился на 15,16%, ДАД на 8%, ПАД на 15,21%. В ночное время отмечалось более существенное снижение показателей – САД на 17,81% и ДАД на 14,63%, ПАД на 22,8% (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Изменение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у женщин, получавших АГТ и сертралин

Показатель	Женщины (группа 2А) (n =30)		Δ%
	Исходно	Через 24 недели	
RWTT, ms	126,5 (119,0-133,0)	136,0 (129,0-141,0)* ₂	5,31
RWTTпр, ms	135,0 (128,0-148,0)	144,0 (138,0-151,0)* ₂	6,76
PWV ао, m/s	10,95 (10,4-11,4)	10,1 (9,4-10,7)* ₂	-7,24
PWV ао пр m/s	9,95 (9,0-10,0)	9,0 (8,0-9,6)* ₂	-9,54
ASI, mm Hg	174,0 (151,0-202,0)	149,0 (128,0-167,0)* ₂	-12,11
ASI пр, mm Hg.	153,0 (115,0-176,0)	133,0 (106,0-150,0)* ₂	-12,13
AIx, %	2 (-7,0- 10,0)	-2,5 (-15,0-2,0)* ₂	-80,9
AIx пр,%	-3,0 (-19,0-8,0)	-10,0 (-25,0-0)* ₂	-87,11
AIx ао, %	31,5 (25,0- 37,0)	23,5 (19,0- 28,0)* ₂	-15,07
AIx ао пр, %	29,5 (24,0-39,0)	23,5 (17,0- 28,0)* ₂	-25,35
САДаоДн, mm Hg.	135,5 (118,0-141,0)	112,5 (111,0- 118,0)* ₂	-15,16
ДАДаоДн, mm Hg	83,0 (76,0- 91,0)	76,0 (71,0- 81,0)* ₂	-8,00
АДср аоДн, mm Hg.	107,5 (98,0- 117,0)	97,0 (91,0-100,0)* ₂	-12,00
ПАД ао Дн, mm Hg	49,5 (34,0-54,0)	39,0 (30,0-44,0)* ₂	-15,21
САДаоН, mm Hg.	128,0 (118,0- 138,0)	106,5 (98,0- 114,0)* ₂	-17,81
ДАДаоН, mm Hg	79,0 (74,0- 83,0)	70,0 (63,0- 75,0)* ₂	-14,63
АДср аоН, mm Hg.	105,0 (96,0-111,0)	88,0 (82,0- 96,0)* ₂	-13,06
ПАДаоН, mm Hg	50,0 (35,0-62,0)	37,5 (31,0-47,0)* ₂	-22,80

Исходя из полученных данных, можно заключить, что комбинированная с сертралином антигипертензивная терапия у женщин с АГ и ТДР позволила улучшить основные параметры СМАД, нормализовать СПАД, а также обеспечить статистически значимое уменьшение показателей сосудистой жесткости и ЦАД.

4.5 Эффективность антигипертензивной терапии и её влияние на артериальную ригидность у женщин

У 30 женщин с АГ и ТДР (группа 2Б) был оценен антигипертензивный эффект комбинации валсартана + гидрохлортиазид и бисопролола без антидепрессанта. Выбор стартовой дозы валсартана определялся исходным уровнем АД. По прошествии 4 недель лечения, оптимальные уровни АД регистрировались у 11 (36,7%) женщин. Остальным больным, не достигшим значений АД менее 140/90 mm Hg, увеличивалась доза БРА II до 240-320 мг/сутки. Через 8 недель терапии желаемые уровни АД наблюдались у 20 (66,7%) женщин. Женщинам, не достигшим ЦУ АД, присоединялся амлодипин 5 мг. Добавление амлодипина было необходимо 10 (33,3%) больным. Средняя доза валсартана в группе составила 237 мг.

К моменту завершения исследования оптимальные значения АД определялись у всех пациенток. В среднем в группе снижение уровней офисного САД произошло на 22,7%, ДАД на 15,7% (Рисунок 4.9).

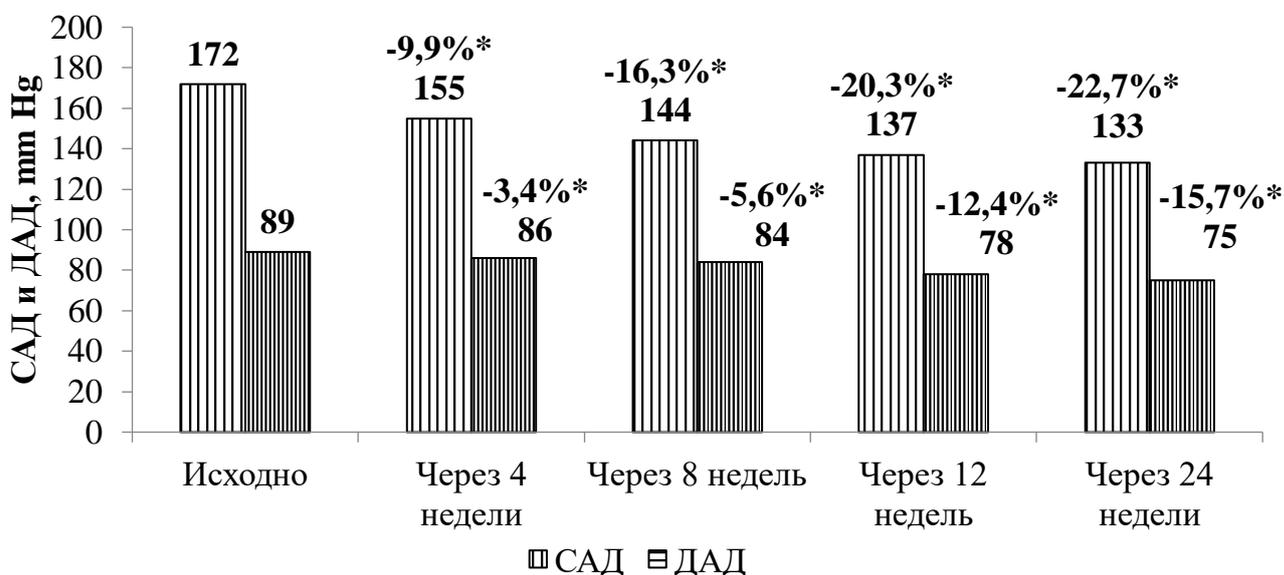


Рисунок 4.9 – Динамика уровней офисного САД и ДАД у женщин группы 2Б

Позитивная динамика уровней офисного АД подтверждалась и данными СМАД (Таблица 4.9). Установлено, что 24-недельная антигипертензивная терапия привела к снижению САД 24 в среднем на 9,89%, в дневное время на 12,97%, в

ночное на – 9,79%, ДАД – на 9,15%, 7,31% и 9,63% соответственно. Уменьшение ПАД составило 13,79% ($p < 0,01$). Также улучшились показатели «нагрузки давлением», в дневное время ИВ САД в среднем снизился на 48,35%, ДАД – на 57,76%, в ночное время на 55,27% и 37,79% соответственно.

Таблица 4.9 – Изменение показателей СМАД у женщин, получавших АГТ

Показатель	Женщины (группа 2Б) (n=30)		Δ%
	Исходно	Через 24 недели	
САД ₂₄ , мм Hg	137,0 (133,0-149,0)	125,0 (121,0-129,0)* _u	-9,89
ДАД ₂₄ , мм Hg	82,0 (76,0-90,0)	75,0 (72,0-83,0)* _u	-9,15
ПАД ₂₄ , мм Hg	54,0 (43,0-63,0)	49,0 (40,0-53,0)* _u	-13,79
ЧСС ₂₄ , уд/мин.	71,0 (65,0-77,0)	70,5 (65,0-73,0)*	-9,02
САД _д , мм Hg	145,0 (137,0-153,0)	125,5 (120,0-130,0)* _u	-12,97
ДАД _д , мм Hg	82,5 (75,0-92,0)	77,0 (74,0-81,0)* _u	-7,31
САД _н , мм Hg	135,5 (127-146)	120 (114-125)* _u	-9,79
ДАД _н , мм Hg	76,5 (71,0-84,0)	70,0 (64,0-75,0)* _u	-9,63
ИВ САД _д , %	72,0 (38,0-88,0)	21,5 (8,0-49,0)* _u	-48,35
ИВ САД _н , %	76,0 (55,0-96,0)	26,5 (14,0-18,0)* _u	-55,27
ИВ ДАД _д , %	66,0 (47,0-78,0)	20,5 (14,0-40,0)* _u	-57,76
ИВ ДАД _н , %	53,0 (31,0-76,0)	29,0 (22,0-44,0)* _u	-37,79
Вр САД _д , мм Hg	17,0 (14,0-20,0)	14,0 (10,0-17,0)* _u	-25,46
Вр ДАД _д , мм Hg	13,5 (13-15)	12,0 (10,0-14,0)* _u	-14,83
Вр САД _н , мм Hg	14,5 (12,0-16,0)	11,0 (10,0-13,0)* _u	-16,66
Вр ДАД _н , мм Hg	11,5 (10,0-15,0)	9,0 (8,0-10,0)* _u	-19,09
ВУП САД, мм Hg	50,5 (43,0-58,0)	30,5 (24,0-45,0)* _u	-29,72
ВУП ДАД, мм Hg	41,0 (29,0-46,0)	25,6 (19,0-32,0)* _u	-34,41
СУП САД, мм Hg/h	19,0 (14,0-23,0)	12,0 (10,0-15,0)* _u	-22,90
СУП ДАД, мм Hg./h	18,5 (15-29,0)	12,5 (7,0-17,0)* _u	-39,65

Кроме того, по завершении исследования статистически значимо уменьшилась вариабельность АД: в дневное время систолического АД – на 25,46%, диастолического – на 14,83%, ночью – на 16,66% и 19,09% соответственно.

Представляется важным и улучшение показателей утренней динамики АД со снижением ВУП САД в среднем на 29,72%, ДАД на 34,41%, СУП САД на 22,9% и ДАД на 39,65% ($p < 0,01$).

Применение АГТ привело к нормализации СП у трети пациенток, в 6,5 раз (с 13 до 2) уменьшилось количество женщин с патологическим профилем «night-reaker». При этом обращало на себя внимание увеличение в 1,5 раза частоты выявления СП «non-dipper», что произошло из-за перераспределения больных из группы с ночным повышением АД (Рисунок 4.10).

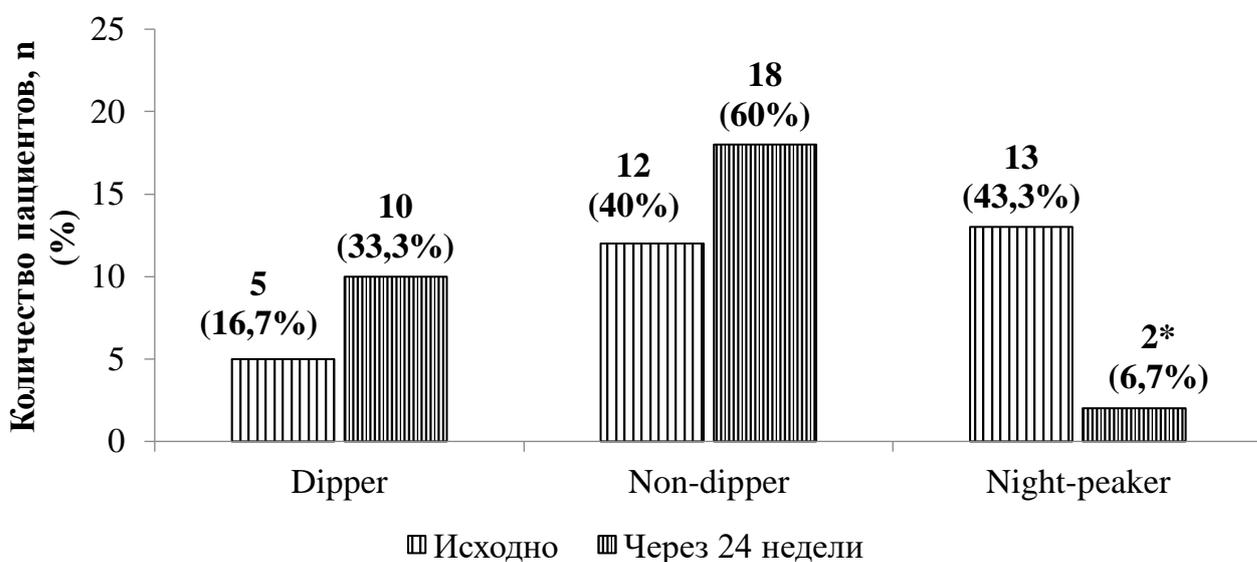


Рисунок 4.10 – Типы СПАД у женщин группы 2Б до и после 24 недели терапии

Нами оценено влияние 24-недельной антигипертензивной терапии на показатели артериальной ригидности и центральной гемодинамики. Установлено, что терапия обеспечивала статистически значимое улучшение таких параметров артериальной ригидности, как RWTТ и RWTТпр., которые в среднем увеличились на 3,39% и 3,53% соответственно. Наблюдалось также снижение скорости распространения пульсовой волны на 5,10%, приведенной на 5%, индекса аугментации на 30,3%, а в аорте на 13,18% (приведенных – на 35,41% и 27% соответственно), уменьшение ASI в среднем в группе произошло на 6,14%, а ASI пр. на 9,54%. Позитивные изменения центральной гемодинамики проявлялись в снижении уровней САД, ДАД, ПАД в дневное время на 13,06%, 5,84% и 12,07%, в ночное – на 9,86%, 9,25% и 14,03% соответственно (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Изменение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у женщин, получавших АГТ

Показатель	Женщины (группа 2Б) (n=30)		Δ%
	Исходно	Через 24 недели	
RWTT, ms	124,5 (119,0-132,0)	131,0 (122,0-137,0)* ₂	3,39
RWTTпр, ms	134,0 (125,0-142,0)	142,0 (134,0-146,0)* ₂	3,53
PWV ао, m/s	10,9 (10,0-11,2)	10,3 (9,5-10,9)* ₂	-5,10
PWV ао пр, m/s	9,9 (9,0-10,1)	9,3 (8,9-9,9)* ₂	-5,00
ASI, mmHg.	176,0 (143,7-199,0)	155,0 (133,7-180,7)* ₂	-6,14
ASI пр, mmHg	154,5 (131,2-178,2)	137,0 (115,2-155,2)*	-9,54
AIx, %	2,0 (-16,0-11,0)	-3,5 (-12,0-2,0)* ₂	-30,30
AIx пр,%	-1,5 (-9,0-6,0)	-5,5 (-16,0-2,0)* ₂	-35,41
AIx ао, %	29,0 (27,0-34,0)	25,5 (22,0-28,0)* ₂	-13,18
AIx ао пр,%	29,0 (25,0-36,0)	24,5 (19,0-28,0)* ₂	-27,00
САДаоДн, mmHg.	133,0 (127,0-144,0)	115,5 (112,0-122,0)* ₂	-13,06
ДАДаоДн, mmHg	83,0 (76,0-95,0)	77,0 (73,0-81,0)* ₂	-5,84
АДср аоДн, mmHg	106,0 (101,0-114,0)	97,0 (94,0-104,0)* ₂	-10,36
ПАД аоДн, mmHg	44,5 (33,0-52,0)	38,5 (33,0-45,0)* ₂	-12,07
САДаоН, mmHg	126,5 (118,0-136,0)	112,0 (104,0-120,0)* ₂	-9,86
ДАДаоН, mmHg	77,5 (72,0-85,0)	71,0 (65,0-76,0)* ₂	-9,25
АДср аоН, mmHg	103,0 (95,0-111,0)	92,5 (83,0-98,0)* ₂	-6,94
ПАД аоН, mmHg	46,5 (32,0-57,0)	42,0 (32,0-48,0)* ₂	-14,03

Таким образом, проведенная терапия привела к нормализации основных показателей СМАД у значительного количества женщин, получавших АГТ. Комбинация валсартана с тиазидным диуретиком и бисопрололом обеспечивала регресс показателей сосудистой жесткости и улучшение показателей центральной гемодинамики.

4.6 Сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность двух вариантов терапии у женщин

При сравнении 2 вариантов терапии через 24 недели вмешательства установлено, что в группе женщин, получавших наряду с АГТ антидепрессант, ЦУ АД был достигнут быстрее. Так, через 4 недели ЦУ АД определялись у 63,3% пациентов 2А группы, в то время как в группе 2Б лишь у 36,7% пациентов ($p=0,035$). По прошествии 8 недель терапии ЦУ АД регистрировался у 90% группы 2А, а у пациенток с применением «чистой» АГТ в 66,7% случаев ($p=0,029$). Назначение амлодипина было необходимо статистически значимо меньшему количеству женщин группы 2А – 10%, тогда как в группе, получавшей АГТ – 33,3% ($p=0,029$). Кроме того, женщинам группы с применением сертралина потребовалась меньшая доза валсартана ($p=0,013$).

При анализе основных показателей СМАД позитивная динамика регистрировалась в обеих группах. Однако в ночное время группа 2А имела явные преимущества. Так, уровень САД у них снизился на 18,46%, в то время как в группе контроля на 9,79% ($p=0,013$). Аналогичная динамика прослеживалась и по уровню ДАД, который при использовании сертралина снизился на 15,12% и лишь на 9,63% без него ($p=0,041$). Уровень ПАД уменьшился в большей степени у женщин 2А группы – на 23,68% против 13,79% в контрольной ($p=0,004$) (Таблица 4.11). Помимо этого, комбинированная с антидепрессантом АГТ способствовала уменьшению «нагрузки давлением» в ночное время в большей степени, чем в группе сравнения. Так, ИВ САД и ИВ ДАД в среднем снизились на 86,65% и 69,8%, в то время в группе 2Б на 55,27% и 37,79% соответственно ($p<0,05$). Оба варианта терапии привели к уменьшению показателей вариабельности АД, причем в ночное время регистрировалась статистически значимая разница между группами: в 2А вариабельность САД и ДАД снизились на 32,05% и на 33,33%, тогда как у больных, которые получали только АГТ на 16,66% и 19,09% соответственно ($p<0,05$). Показатели утренней динамики АД в большей степени уменьшились у женщин, принимавших сертралин: СУП САД и ДАД в среднем на 41,95% и 51%, в группе

сравнения на 22,90% и 39,65% соответственно, однако межгрупповая разница была статистически незначимой.

Таблица 4.11 – Изменение показателей СМАД в группах женщин на фоне различных вариантов терапии

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)		p
	Женщины (группа 2А) (n=30)	Женщины (группа 2Б) (n=30)	
САД ₂₄ , мм Hg	-15,63	-9,89	0,264
ДАД ₂₄ , мм Hg	-8,24	-9,15	0,876
ПАД ₂₄ , мм Hg	-23,68	-13,79	0,004
ЧСС ₂₄ , уд/мин	-9,58	-9,02	0,756
САД _д , мм Hg	-14,18	-12,97	0,795
ДАД _д , мм Hg	-9,25	-7,31	0,464
САД _н , мм Hg	-18,46	-9,79	0,013
ДАД _н , мм Hg	-15,12	-9,63	0,041
ИВ САД _д , %	-74,67	-48,35	0,314
ИВ САД _н , %	-86,65	-55,27	0,002
ИВ ДАД _д , %	-68,53	-57,76	0,178
ИВ ДАД _н , %	-69,80	-37,79	0,010
Вр САД _д , мм Hg	-26,13	-25,46	0,359
Вр ДАД _д , мм Hg	-25,83	-14,83	0,193
Вр САД _н , мм Hg	-32,05	-16,66	0,048
Вр ДАД _н , мм Hg	-33,33	-19,09	0,042
ВУП САД, мм Hg	-32,12	-29,72	0,450
ВУП ДАД, мм Hg	-41,17	-34,41	0,267
СУП САД, мм Hg/h	-41,95	-22,90	0,180
СУП ДАД, мм Hg/h	-51,00	-39,65	0,162

На фоне обоих вариантов терапии увеличилось количество больных с физиологическим типом СПАД, но в большей степени при использовании антидепрессанта с 10% до 63,3%, в группе 2Б с 16,7% до 33,3% ($p < 0,05$) (Рисунок

4.11). У сопоставимого количества женщин уменьшилась частота выявления СПАД «night-peaker» с 36,7% до 3,3% в группе 2А и с 43,4% до 6,7% в группе 2Б. При этом обращает на себя внимание увеличение числа женщин с недостаточным снижением ночного АД в группе на традиционной АГТ, что произошло из-за перераспределения из подгруппы с СП «night-peaker» (Рисунок 4.12).

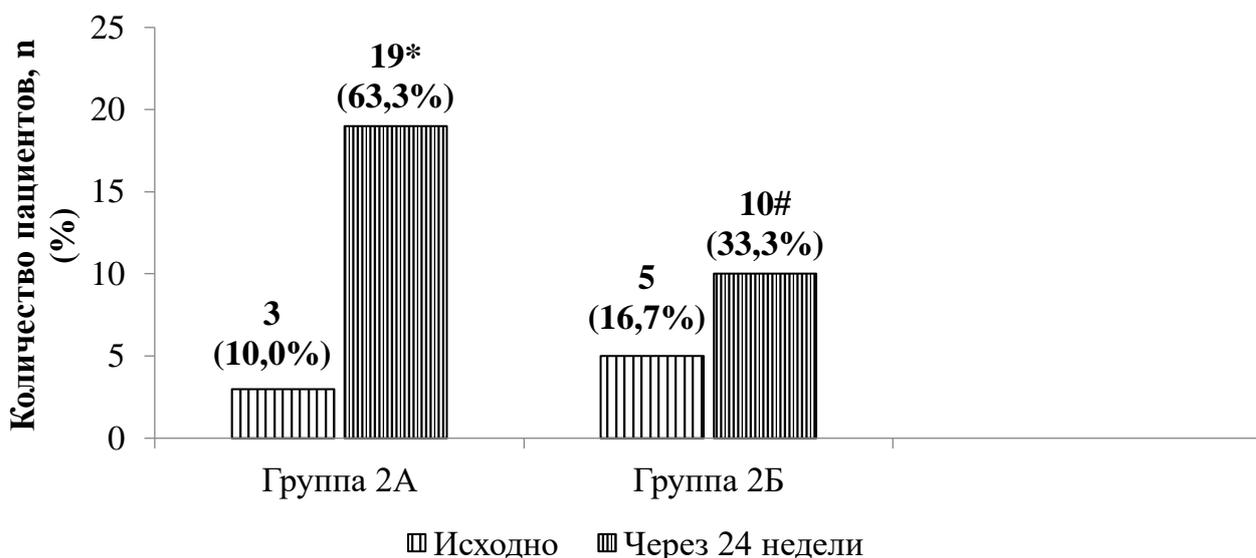


Рисунок 4.11 – Количество женщин с физиологическим профилем «dipper» до и после лечения

Примечание: здесь и далее: * – $p < 0,05$ при сравнении группы до и после лечения; # – $p < 0,05$ при сравнении групп женщин после лечения.

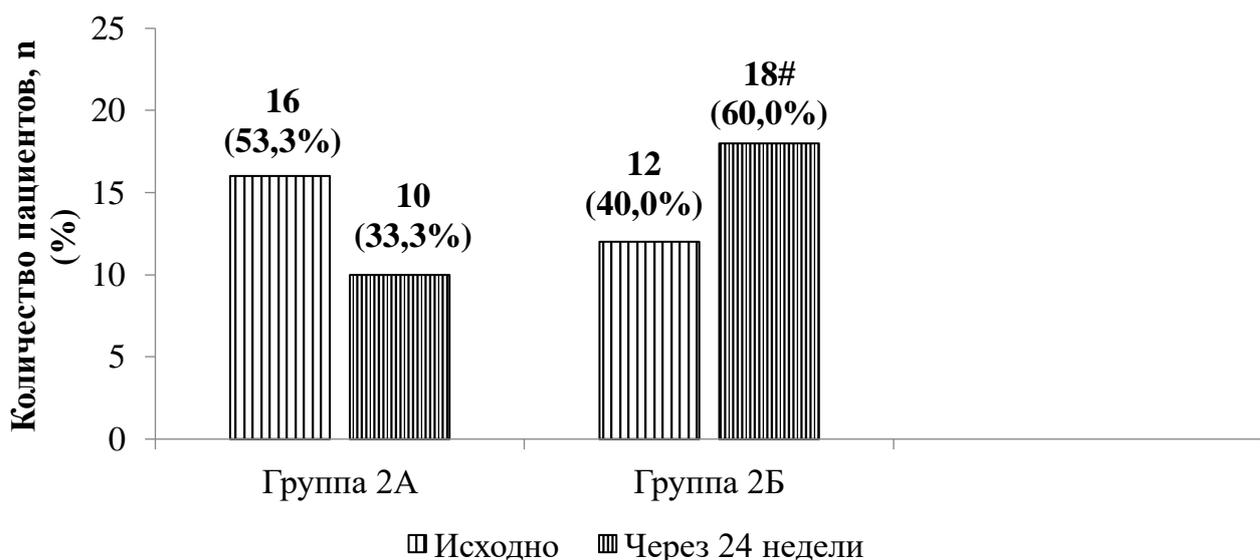


Рисунок 4.12 – Количество женщин с патологическим суточным профилем «non-dipper» до и после лечения

Анализ вазопротективной эффективности лечения показал статистически значимое улучшение параметров артериальной ригидности и ЦАД независимо от выбранного варианта терапии. Однако у больных, которые получали сочетанную с антидепрессантом АГТ, позитивное влияние на показатели сосудистой жесткости и центральной гемодинамики было более выраженным, чем в контроле ($p < 0,05$) (Таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Изменение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у женщин на фоне различных вариантов терапии

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)		p
	Женщины (группа 2А) (n=30)	Женщины (группа 2Б) (n=30)	
RWTT, ms	5,31	3,39	0,014
RWTTпр, ms	6,76	3,53	0,022
PWV ао, m/s	-7,24	-5,10	0,017
PWV ао пр, m/s	-9,54	-5,00	0,015
ASI, mm Hg	-12,11	-6,14	0,005
ASI пр, mm Hg	-12,13	-9,54	0,589
AIx, %	-80,90	-30,30	0,004
AIx, пр,%	-87,11	-35,41	0,174
AIx ао, %	-15,07	-13,18	0,141
AIx ао пр, %	-25,35	-27,00	0,994
САДаоДн, mm Hg	-15,16	-13,06	0,706
ДАДаоДн, mm Hg	-8,00	-5,84	0,124
АДср аоДн, mm Hg	-12,00	-10,36	0,127
ПАДаоДн, mm Hg	-15,21	-12,07	0,152
САДаоН, mm Hg	-17,81	-9,86	0,012
ДАДаоН, mm Hg	-14,63	-9,25	0,016
АДср аоН, mm Hg	-13,06	-6,94	0,019
ПАДаоН, mm Hg	-22,80	-14,03	0,089

Данные изменения касались таких показателей как: RWTT, RWTTпр, PWV ао, PWV ао пр. САДао, ДАДао в ночное время, ASI, которые улучшились соответственно на 5,31%, 6,76%, 7,24%, 9,54%, 12,11%, против 3,39%, 3,53%, 5,10%, 5,0%, 6,14% в группе сравнения.

Таким образом, оба варианта фармакотерапии сопровождались улучшением основных показателей СМАД, суточного профиля АД. Вместе с тем у женщин, получавших сертралин регистрировалось более значимое снижение ночного САД и ДАД, вариабельности АД и «нагрузки давлением». Кроме того, присоединение антидепрессанта к «традиционной» АГТ способствовало более быстрому достижению ЦУ АД, и для этого требовались меньшие дозы антигипертензивных препаратов и их количество. По влиянию на показатели центральной гемодинамики комбинированная с антидепрессантом антигипертензивная терапия также оказалась предпочтительной, так как обеспечивала дополнительный регресс сосудистой жесткости и снижение ЦАД в ночное время, что важно в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков.

4.7 Сравнение антигипертензивных и вазопротективных эффектов комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии у мужчин и женщин

Проведен сравнительный анализ эффективности комбинированной с антидепрессантом антигипертензивной терапии у мужчин и женщин с АГ и ТДР. Установлено, что оптимальные значения АД на контрольных визитах регистрировались у сопоставимого количества мужчин и женщин. Так, через 4 и 8 недель терапии ЦУ АД определялись у 16 (53,3%) и 25 (83,3%) мужчин и 19 (63,3%) и 27 (90%) женщин соответственно. К 12 недели терапии достижение желаемых уровней АД наблюдалось у всех пациентов обеих групп. К моменту окончания терапии средняя доза валсартана в группе мужчин составляла 225 мг, в то время как в группе женщин – 185 мг ($p=0,025$). Однако следует отметить, что при

включении в исследование выборки были сопоставимы по уровню офисного АД (средние САД и ДАД 175 и 92 mm Hg в группе мужчин и 173 и 90 mm Hg в группе женщин), в то время как по мониторируемому АД у мужчин определялись более высокие значения АД, а именно – средние САД и ДАД были 150 и 90 mm Hg против 139 и 81,5 mm Hg у женщин ($p < 0,01$).

Анализ динамики достижения ЦУ АД внутри гендерных групп показал, что хотя у мужчин с применением антидепрессанта оптимальные значения АД регистрировались раньше, но различия в двух вариантах терапии не достигли уровня статистической значимости. В то время как у женщин сочетанная с антидепрессантом АГТ способствовала более быстрому достижению ЦУ АД ($p < 0,01$). Важно, что ЦУ АД достигались на фоне приема меньших доз и количества антигипертензивных препаратов как у мужчин, так и женщин, получавших сертралин, в сравнении с группами контроля, однако различия были значимыми только у женщин.

По данным СМАД, у мужчин в большей степени, чем у женщин, снизились среднесуточные и дневные уровни САД и ДАД ($p < 0,05$), при этом в ночное время межгрупповой разницы не было (Таблица 4.13). Показатель «нагрузки давлением» САД в ночное время у женщин уменьшился в большей степени, чем у мужчин (86,65% и 73,96% соответственно) ($p = 0,0176$). Такой неблагоприятный показатель как вариабельность АД имел также более выраженную позитивную динамику у женщин, однако различия достигли уровня статистической значимости только по ДАД в ночное время. Кроме того, снижение ПАД и скорости утреннего подъема АД наблюдалось в большей степени у женщин, чем у мужчин ($p < 0,05$).

Анализ двух вариантов лечения внутри гендерных групп показал, что комбинация сертралина и АГТ у женщин, привела к уменьшению показателей АД в ночное время (уровней САД и ДАД, вариабельности АД, показателей «нагрузки давлением») в большей степени, чем в группе контроля ($p < 0,05$), в то время как в группах мужчин, подобные различия в терапии не наблюдались.

К моменту окончания исследования отмечалась нормализация СП у сопоставимого количества мужчин и женщин получавших АГТ и сертралин.

Анализ влияния двух вариантов лечения на степень ночного снижения АД внутри гендерных групп показал, что нормализация СП чаще происходила в группе мужчин, которые принимали антидепрессант, но без статистически значимой межгрупповой разницы. В то же время у женщин, сочетанная антигипертензивная и психокорректирующая терапия способствовала статистически значимой более частой нормализации СП и уменьшению регистрации таких патологических типов СП, как «non-dipper», чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Таблица 4.13 – Сравнение показателей СМАД у мужчин и женщин через 24 недели

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)		p
	Мужчины (группа 1А) (n=30)	Женщины (группа 2А) (n=30)	
САД ₂₄ , мм Hg	-19,78	-15,63	0,0141
ДАД ₂₄ , мм Hg	-15,86	-8,24	0,0162
ПАД ₂₄ , мм Hg	-14,58	-23,68	0,0135
ЧСС ₂₄ , уд/мин	-10,97	-9,58	0,1907
САД _д , мм Hg	-21,12	-14,18	0,0138
ДАД _д , мм Hg	-14,09	-9,25	0,0147
САД _н , мм Hg	-20,82	-18,46	0,7117
ДАД _н , мм Hg	-17,14	-15,12	0,1958
ИБ САД _д , %	-69,40	-74,67	0,994
ИБ САД _н , %	-73,96	-86,65	0,0176
ИБ ДАД _д , %	-60,88	-68,53	0,0863
ИБ ДАД _н , %	-50,00	-69,80	0,0615
Вр САД _д , мм Hg	-19,52	-26,13	0,2311
Вр ДАД _д , мм Hg	-17,16	-25,83	0,4119
Вр САД _н , мм Hg	-20,00	-32,05	0,0679
Вр ДАД _н , мм Hg	-24,92	-33,33	0,0180
ВУП САД, мм Hg	-41,52	-32,12	0,2612
ВУП ДАД, мм Hg	-33,85	-41,17	0,7450
СУП САД, мм Hg/h	-21,69	-41,95	0,0443
СУП ДАД, мм Hg/h	-28,43	-51,00	0,0384

Проведен сравнительный анализ эффективности влияния «традиционной» антигипертензивной терапии с включением антидепрессанта на показатели артериальной ригидности и центральной гемодинамики у мужчин и женщин через 24 недели вмешательства.

Установлено, что терапия приводила к статистически значимому улучшению параметров центральной гемодинамики и сосудистой жесткости без существенных различий между группами (Таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Сравнение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у мужчин и женщин через 24 недели

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)		p
	Мужчины (группа 1А) (n=30)	Женщины (группа 2А) (n=30)	
RWTT, ms	7,30	5,31	0,1871
RWTTпр, ms	5,00	6,76	0,7302
PWV ао, m/s	-4,90	-7,24	0,1421
PWV ао пр, m/s	-5,50	-9,54	0,0995
ASI, mm Hg	-10,30	-12,11	0,3980
ASI пр, mm Hg	-14,10	-12,13	0,5133
AIx, %	-58,70	-80,90	0,0995
AIx пр, %	-36,67	-87,11	0,09
AIx ао, %	-34,31	-15,07	0,036
AIx ао пр, %	-58,33	-25,35	0,0038
САДаоДн, mm Hg	-15,22	-15,16	0,7523
ДАДаоДн, mm Hg	-12,29	-8,00	0,2301
АДср аоДн, mm Hg	-14,09	-12,00	0,0357
ПАДаоДн, mm Hg	18,26	-15,21	0,5297
САДаоН, mm Hg	-14,32	-17,81	0,5133
ДАДаоН, mm Hg	-17,70	-14,63	0,2794
АДср аоН, mm Hg	-17,93	-13,06	0,1680
ПАДаоН, mm Hg	-21,09	-22,80	0,6451

Только один показатель – индекс аугментации в аорте, в большей степени позитивно изменился в группе мужчин ($p=0,036$).

Вместе с тем присоединение антидепрессанта мужчинам имело преимущество перед традиционной АГТ только по снижению уровней аортального давления в ночное время, в то время как в группе женщин, получавших сертралин, было отмечено не только более выраженное снижение показателей ЦАД в ночное время, но и позитивное влияние на такие маркеры сосудистой жесткости как RWTT, PWV ао, RWTTпр, PWV ао пр., что было более значимым, чем у женщин, не принимавших антидепрессант ($p<0,05$).

Таким образом, антигипертензивная терапия с включением антидепрессанта предпочтительна как у мужчин, так и у женщин. Однако только у женщин присоединение сертралина привело к более быстрому достижению ЦУ АД на фоне приема меньших доз и количества антигипертензивных препаратов, а также способствовала нормализации показателей СМАД в ночное время. Присоединение антидепрессанта к традиционной антигипертензивной терапии, способствует более выраженному снижению уровней центрального аортального давления, преимущественно в ночное время, как у мужчин, так и у женщин. В то же время способность сертралина оказывать дополнительное вазопротективное действие, влияя на такие параметры артериальной ригидности как RWTT, PWV ао, RWTTпр, PWV ао пр., была установлена только у женщин. Выявленные нами особенности влияния фармакотерапии у мужчин и женщин с АГ и ТДР, по-видимому, следует принимать во внимание при выборе комбинаций препаратов, для получения наиболее оптимальных антигипертензивных и кардио-вазопротективных эффектов.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ПСИХОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Одним из негативных последствий повышенного уровня АД является гипертрофия миокарда левого желудочка [17]. Однако, по имеющимся данным, к развитию ГЛЖ может приводить не только АГ, но и расстройства психоэмоционального спектра [6,18]. Предполагается, что влияние ТДР на развитие ГЛЖ опосредуется через активацию симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем [212]. Как известно, ГЛЖ не только является фактором риска неблагоприятного исхода, внезапной сердечно-сосудистой смерти, развития сердечной недостаточности и аритмий, но и цереброваскулярных, почечных осложнений. Имеются многочисленные исследования, подтверждающие позитивные эффекты антигипертензивных препаратов на СФСМ ЛЖ. В то же время исследования, освещающие влияние антигипертензивных препаратов в сочетании с антидепрессантами на ремоделирование миокарда ЛЖ, немногочисленны, а с учетом пола отсутствуют [40,50]. В связи с этим нами проведен анализ влияния валсартана, тиазидного диуретика и бисопролола в комбинации с антидепрессантом и без на СФСМ ЛЖ.

5.1 Влияние комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у мужчин

У 30 мужчин с АГ и ТДР изучено влияние комбинации сертралина, валсартана, тиазидного диуретика и бисопролола на СФСМ ЛЖ.

Установлено, что по прошествии 24 недель вмешательства регистрировался регресс ГЛЖ. Так, в среднем, ТЗСЛЖ уменьшилась на 5,95%, а ТМЖП на 5,78%,

что привело к снижению ММЛЖ на 15,29%, а ИММЛЖ на 13,46% ($p < 0,01$). Комбинированная с антидепрессантом терапия способствовала также снижению показателей КДР на 3,73% и КСР на 5,49% (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Изменение основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у мужчин на фоне АГТ и антидепрессанта

Показатель	Мужчины (группа 1А) (n=30)		Δ%
	Исходно	Через 24 недели	
КДР, mm	5,22 (5,02-5,41)	4,99 (4,78-5,12)*	-3,73
КСР, mm	3,50 (3,38-3,66)	3,32 (3,21-3,51)*	-5,49
ТЗСЛЖ, mm	1,21 (1,19-1,23)	1,12 (1,09-1,18)*	-5,95
ТМЖП, mm	1,20 (1,14-1,25)	1,13 (1,07-1,16)*	-5,78
ММЛЖ, g	309,65 (282,90-339,70)	266,93 (237,41-282,40)*	-15,29
ИММЛЖ, g/m ²	146,75 (130,68-159,21)	125,15 (107,64-137,24)*	-13,46
ФВ, %	59,76 (56,74-62,22)	61,94 (58,34-64,93)*	2,60

Примечание: здесь и далее * – $p < 0,01$ – для различий между показателями до и через 24 недели лечения; Δ% – разница (в %) между показателями в группе до и через 24 недели лечения.

На фоне сочетанной терапии отмечалось улучшение геометрии ЛЖ (Рисунок 5.1).

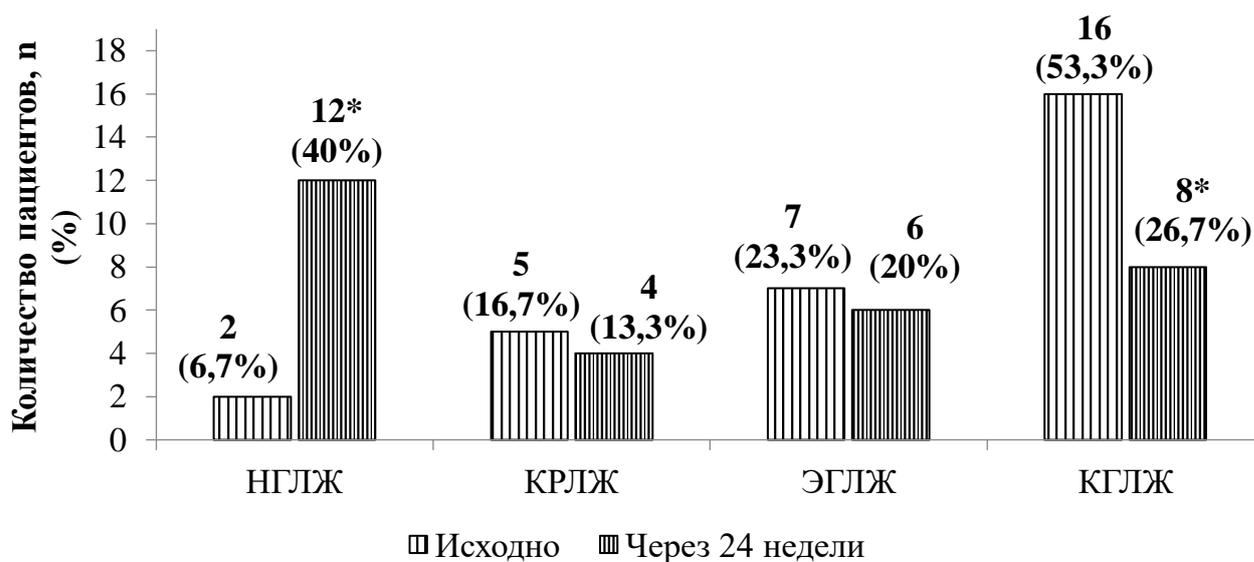


Рисунок 5.1 – Варианты геометрии ЛЖ у мужчин группы 1А, исходно и после лечения

Примечание: здесь и далее * – $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными.

Так, до начала лечения нормальная геометрия (НГ) ЛЖ выявлялась только у 2 (6,7%) пациентов, а через 24 недели у 12 (40%) ($p < 0,05$). Уменьшилось также количество мужчин с КГЛЖ с 16 (53,3%) до 8 (26,7%) ($p < 0,05$).

Таким образом, сочетанная с антидепрессантом антигипертензивная терапия привела у большинства мужчин к значимому регрессу гипертрофии миокарда ЛЖ, уменьшению массы, размеров и нормализации его геометрии.

5.2 Влияние антигипертензивной терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у мужчин

Влияние антигипертензивной терапии, включавшей валсартан, тиазидный диуретик и бисопролол на СФСМ ЛЖ исследовано у 30 мужчин с АГ и ТДР.

Установлено, что проводимая антигипертензивная терапия без антидепрессанта приводила к статистически значимому уменьшению гипертрофии миокарда ЛЖ. Так, через 24 недели вмешательства толщина ЗСЛЖ уменьшилась в среднем на 5,72%, а толщина МЖП на 5,6%. Закономерно, что регресс ГЛЖ сопровождался уменьшением ММЛЖ и ИММЛЖ на 10,69% и 9,98% соответственно ($p < 0,01$). (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Изменение основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у мужчин на фоне АГТ

Показатель	Мужчины (группа 1Б) (n=30)		Δ%
	До лечения	Через 24 недели лечения	
КДР, mm	5,21 (5,11-5,51)	5,10 (5,00-5,32)* ₂	-1,74
КСР, mm	3,53 (3,42-3,68)	3,41 (3,31-3,51)* ₂	-3,77
ТЗСЛЖ, mm	1,22 (1,18-1,24)	1,14 (1,11-1,17)* ₂	-5,72
ТМЖП, mm	1,22 (1,21-1,24)	1,17 (1,14-1,19)* ₂	-5,60
ММЛЖ, g	312,22 (290,45-349,43)	279,63 (267,80-294,17)* ₂	-10,69
ИММЛЖ, g/m ²	150,93 (133,27-166,17)	136,51 (119,17-148,17)* ₂	-9,98
ФВ, %	59,08 (54,63-62,78)	60,24 (57,45-63,53)* ₂	3,17

При анализе частоты регистрации различных вариантов геометрии ЛЖ, установлено, что у 9 (30%) пациентов наблюдалась нормализация геометрии ЛЖ ($p < 0,05$). Уменьшилось также количество пациентов с такими патологическими типами геометрии ЛЖ как КГЛЖ – с 21 (70%) до 9 (30%) ($p < 0,05$). Данные представлены на рисунке 5.2.

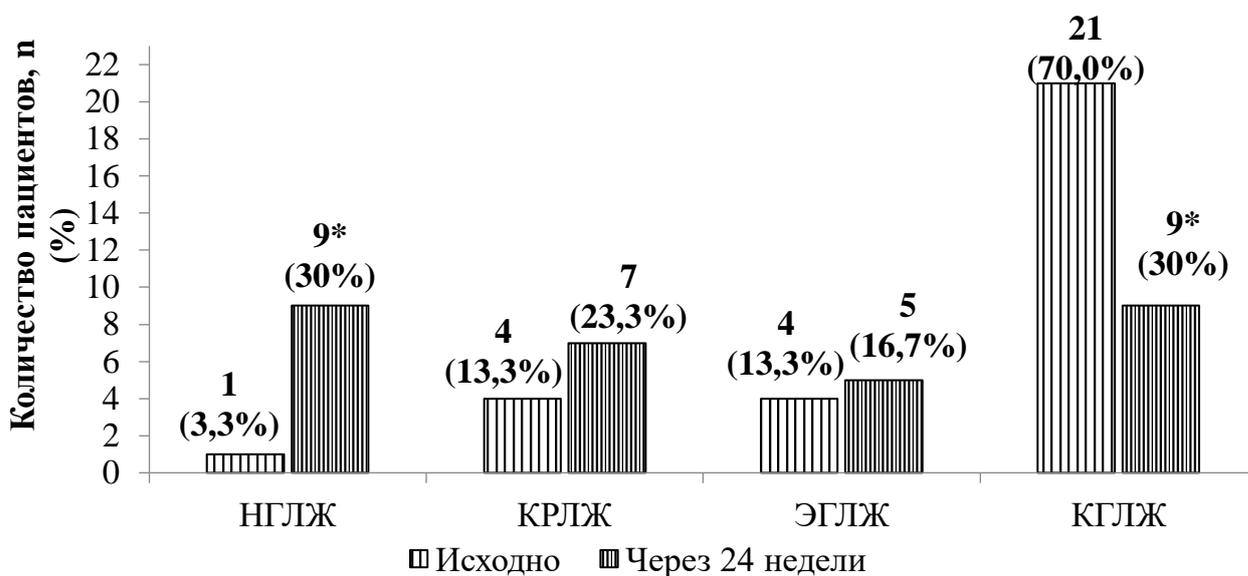


Рисунок 5.2 – Варианты геометрии ЛЖ у мужчин группы 1Б, исходно и после лечения

Таким образом, установлено, что проведенная терапия привела к позитивным изменениям СФСМ ЛЖ, а именно уменьшению массы миокарда, размеров и выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ, а также улучшению его геометрии.

5.3 Сравнение влияния двух вариантов терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у мужчин

Из представленных выше данных следует, что как применение комбинации сертралина с валсартаном/гидрохлортиазидом и бисопрололом, так и «чистая» антигипертензивная терапия, приводят к статистически значимому улучшению показателей СФСМ ЛЖ. Однако имеет ли преимущество присоединение антидепрессанта к традиционной антигипертензивной терапии у больных АГ и

ТДР оставалось неясным. В связи с чем нами проведен сравнительный анализ двух вариантов терапии в группах мужчин.

Как было показано нами, в обеих группах наблюдалось уменьшение массы миокарда ЛЖ и ИММЛЖ, однако в большей степени в группе с применением сертралина ($p < 0,01$). Вместе с тем, по влиянию на ТЗСЛЖ и ТМЖП статистически значимой межгрупповой разницы зарегистрировано не было. У пациентов, получавших антидепрессант более значимо уменьшились КДР и КСР в среднем на 3,73% и 5,49% против 1,74% и 3,77% в группе сравнения соответственно ($p < 0,05$) (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Сравнительная эффективность влияния двух вариантов терапии на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у мужчин

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)		p
	Мужчины (группа 1 А) (n=30)	Мужчины (группа 1 Б) (n=30)	
КДР, mm	-3,73	-1,74	0,0236
КСР, mm	-5,49	-3,77	0,0088
ТЗСЛЖ, mm	-5,95	-5,72	0,1504
ТМЖП, mm	-5,78	-5,60	0,1194
ММЛЖ, g	-15,29	-10,69	0,0007
ИММЛЖ, g/m ²	-13,46	-9,98	0,0009
ФВ, %	2,60	3,17	0,8660

Нормализация геометрии ЛЖ наблюдалась чаще у мужчин, принимавших сертралин (до 40% случаев), при этом межгрупповая разница не была статистически значимой (в группе контроля до 30%). У сопоставимого количества больных обеих групп, уменьшилась частота встречаемости КГЛЖ. Так, до начала лечения в группе 1А она выявлялась в 53,3%, а после лечения в 26,7% случаев, в то время как в контроле у 70% и 30% пациентов соответственно (Рисунок 5.3).

Таким образом, применение сертралина у мужчин с АГ и ТДР способствовало более значимому уменьшению массы миокарда и размеров ЛЖ,

что может свидетельствовать об усилении кардиопротективного эффекта комбинированной антигипертензивной терапии.

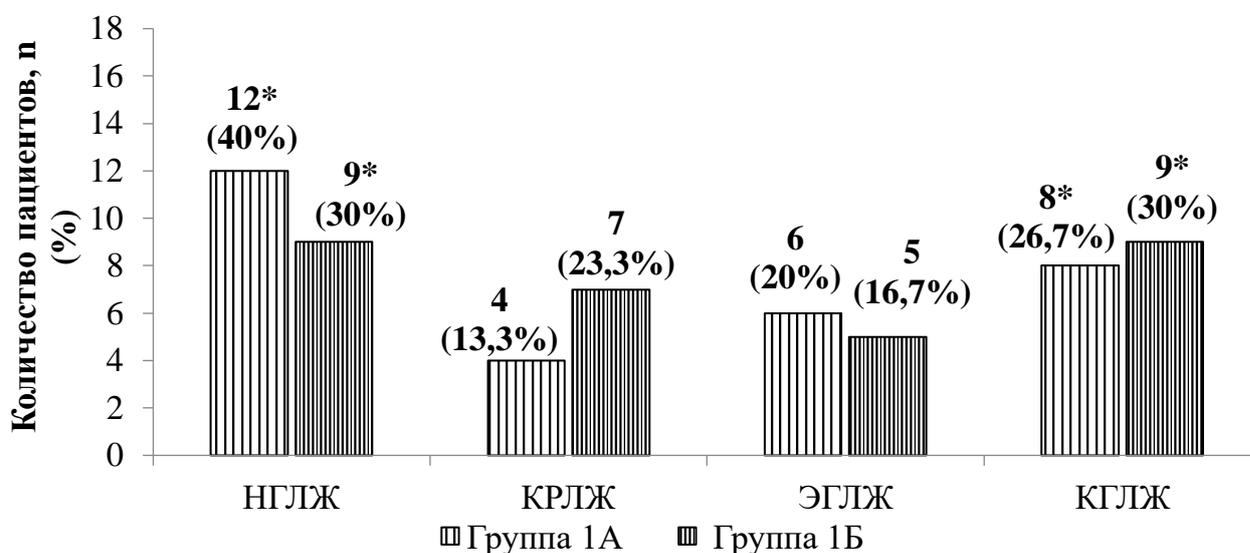


Рисунок 5.3 – Варианты геометрии ЛЖ в группах мужчин после завершения лечения

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении в группе до и после лечения.

5.4 Влияние комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин

У 30 женщин с АГ и ТДР изучено влияние терапии включавшей сертралин, валсартан, гидрохлортиазид и бисопролол на показатели СФСМ ЛЖ.

Установлено, что сочетанная фармакотерапия приводила к статистически значимому регрессу гипертрофии миокарда ЛЖ. Так, ТЗСЛЖ в среднем уменьшилась на 8,2%, а ТМЖП на 8,73%. Закономерно, что при этом снизилась и масса миокарда ЛЖ в среднем на 19,08%, а ИММЛЖ на 18,57%. Наблюдалось также уменьшение размеров ЛЖ (КДР на 4,42%, КСР на 5,98%) (Таблица 5.4).

Позитивным эффектом сочетанной терапии стало и уменьшение количества больных с патологическими типами геометрии ЛЖ. Так, до лечения концентрическая гипертрофия выявлялась у 19 (63,3%) женщин, а после – у 8 (26,7%) ($p < 0,05$). КРЛЖ в начале терапии регистрировалось у 5 (16,7%), а к моменту окончания исследования ни у одной пациентки этот тип ремоделирования

миокарда ЛЖ не определялся ($p < 0,05$). Нормализация геометрии ЛЖ отмечалась у 20 (66,7%) пациенток (Рисунок 5.4).

Таблица 5.4 – Изменение основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у женщин на фоне АГТ и антидепрессанта

Показатель	Женщины (группа 2А) (n=30)		Δ%
	Исходно	Через 24 недели	
КДР, mm	5,00 (4,88-5,13)	4,73 (4,55-4,98)* ₂	-4,42
КСР, mm	3,52 (3,38-3,61)	3,30 (3,11-3,44)* ₂	-5,98
ТЗСЛЖ, mm	1,20 (1,17-1,23)	1,09 (1,02-1,15)* ₂	-8,20
ТМЖП, mm	1,23 (1,19-1,26)	1,13 (1,09-1,15)* ₂	-8,73
ММЛЖ, g	287,16 (266,51-308,56)	224,72 (205,58-251,95)* ₂	-19,08
ИММЛЖ, g/m ²	150,51 (133,92-172,71)	116,30 (111,49-138,47)* ₂	-18,57
ФВ, %	56,84 (54,37-60,13)	58,88 (55,75-61,33)* ₂	4,50

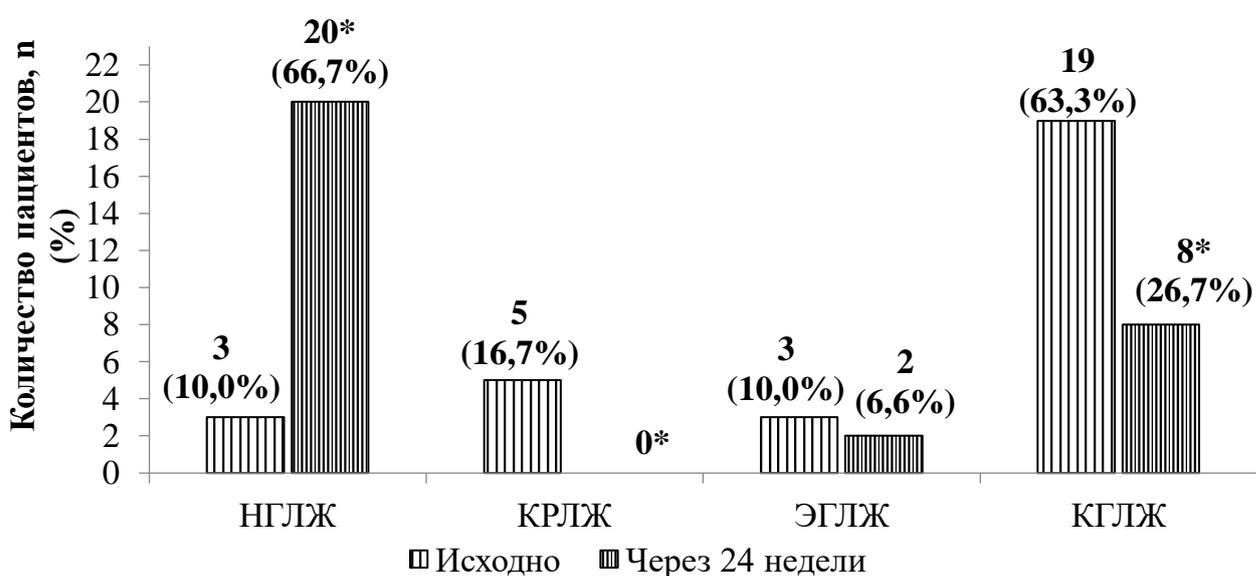


Рисунок 5.4 – Варианты геометрии ЛЖ у женщин группы 2А, исходно и после лечения

Таким образом, сочетанное применение антидепрессанта и АГТ у женщин способствовало уменьшению выраженности гипертрофии ЛЖ, массы миокарда и размеров ЛЖ, а также нормализации геометрии ЛЖ.

5.5 Влияние антигипертензивной терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин

Проанализированы показатели, отражающие СФСМ ЛЖ у 30 женщин, принимавших валсартан, гидрохлортиазид и бисопролол без антидепрессанта.

Установлено, что после 24 недель вмешательства регистрировался регресс гипертрофии ЛЖ. Так, ТЗСЛЖ в среднем уменьшилась на 5,48%, а ТМЖП на 5,51%, ММЛЖ на 10,36%, ИММЛЖ на 10,13% ($p < 0,01$). Кроме того, снизились КДР и КСР на 1,81% и 3,63% соответственно ($p < 0,01$) (Таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Изменение основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у женщин на фоне АГТ

Показатель	Женщины (группа 2Б) (n=30)		Δ%
	Исходно	Через 24 недели	
КДР, mm	4,95 (4,66-5,02)	4,80 (4,52-4,97)* ₂	-1,81
КСР, mm	3,41 (3,22-3,61)	3,29 (3,12-3,39)* ₂	-3,63
ТЗСЛЖ, mm	1,21 (1,11-1,25)	1,12 (1,06-1,17)* ₂	-5,48
ТМЖП, mm	1,23 (1,19-1,28)	1,15 (1,09-1,19)* ₂	-5,51
ММЛЖ, g	278,24 (249,76-292,18)	236,94 (221,81-260,70)* ₂	-10,36
ИММЛЖ, g/m ²	147,28 (126,82-160,54)	130,03 (116,13-139,37)* ₂	-10,13
ФВ, %	55,50 (53,39-59,40)	58,03 (55,17-62,53)* ₂	4,01

Проводимая терапия привела к уменьшению числа пациентов с КГЛЖ с 22 (73,3%) до 13 (43,3%) ($p < 0,05$). Несущественно снизилась частота встречаемости ЭГЛЖ и КРЛЖ (Рисунок 5.5). Нормализация геометрии ЛЖ наблюдалась у 12 (40%) больных ($p < 0,05$)

Таким образом, проведение антигипертензивной терапии без сертралина у женщин привело к статистически значимому регрессу ГЛЖ, уменьшению массы миокарда ЛЖ, его размеров, а также улучшению геометрии ЛЖ.

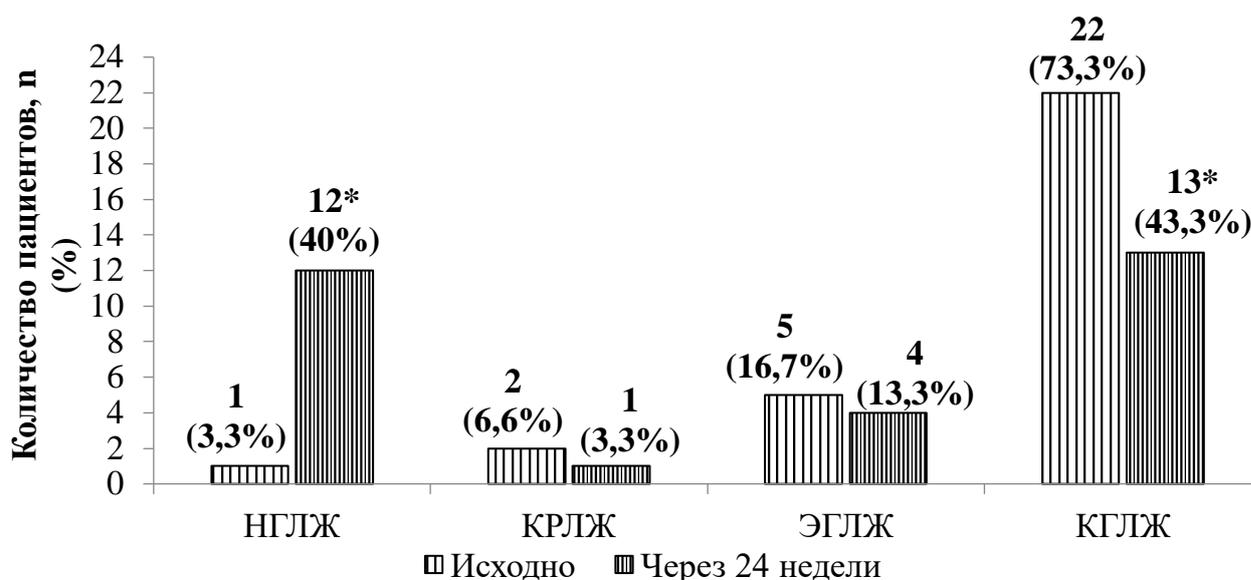


Рисунок 5.5 – Варианты геометрии ЛЖ у женщин группы 2Б, исходно и после лечения

5.6 Сравнение влияния двух вариантов терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин

Из представленных выше данных следует, что оба варианта терапии приводят к статистически значимому улучшению параметров СФСМ ЛЖ. Однако остается невыясненным, имеет ли преимущество в отношении регресса ремоделирования ЛЖ один из изученных вариантов лечения у женщин? В этой связи проведен сравнительный анализ их эффективности.

Установлено, что терапия с присоединением сертралина способствовала более выраженному регрессу ГЛЖ. Так, в группе женщин, принимавших антидепрессант, ТЗСЛЖ и ТМЖП в среднем уменьшились на 8,2% и 8,73%, в то время как в контроле на 5,48% и 5,51% соответственно ($p < 0,01$). Закономерно, что в группе 2А в большей степени снизились ММЛЖ и ИММЛЖ (в среднем на 19,08% и 18,57%) против – 10,36% и – 10,13% соответственно у женщин без антидепрессанта ($p < 0,01$). Использование сертралина способствовало также более значимому уменьшению КДР и КСР (Таблица 5.6).

В группах 2А и 2Б лечение привело к уменьшению частоты встречаемости КГЛЖ до 26,7% и 43,3%, и увеличению количества женщин с нормализовавшейся

геометрией ЛЖ до 66,7% и 40,0% соответственно ($p < 0,05$) (Рисунок 5.6). При этом нормализация геометрии ЛЖ происходила статистически значимо чаще в группе женщин, которые получали сочетанную с антидепрессантом АГТ.

Таблица 5.6 – Сравнительная эффективность влияния двух вариантов терапии на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у женщин

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)		p
	Женщины (группа 2А) (n=30)	Женщины (группа 2Б) (n=30)	
КДР, mm	-4,42	-1,81	0,0005
КСР, mm	-5,98	-3,63	0,0049
ТЗСЛЖ, mm	-8,20	-5,48	0,0015
ТМЖП, mm	-8,73	-5,51	0,0087
ММЛЖ, g	-19,08	-10,36	0,0001
ИММЛЖ, g/m ²	-18,57	-10,13	0,0002
ФВ, %	4,50	4,01	0,3738

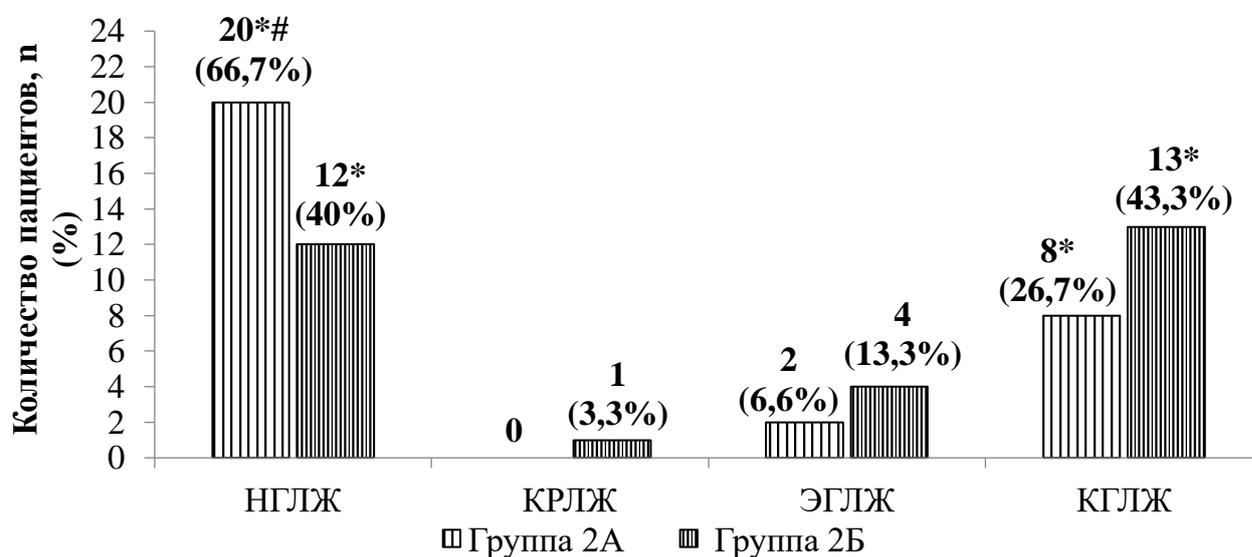


Рисунок 5.6 – Варианты геометрии ЛЖ в группах женщин после завершения лечения

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении в группе до и после лечения; # – $p < 0,05$ при сравнении двух групп женщин после лечения.

Полученные данные позволяют заключить, что присоединение сертралина к «традиционной» антигипертензивной у женщин с АГ и ТДР предпочтительно, так

как оказывает более выраженное кардиопротективное действие, что может способствовать снижению кардиоваскулярных рисков.

5.7 Сравнение особенностей влияния комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у мужчин и женщин

Проведен сравнительный анализ влияния сочетанной с антидепрессантом АГТ на СФСМ ЛЖ у мужчин и женщин. Как было описано в предшествующих подглавах, лечение привело к статистически значимому позитивному изменению основных эхокардиографических показателей в обеих группах. При этом регресс ГЛЖ у женщин был более выраженным, чем у мужчин. Так, ТЗСЛЖ уменьшилась у мужчин и женщин в среднем на 5,95% и 8,2% ($p > 0,05$), а ТМЖП на 5,78% и 8,73% соответственно ($p < 0,05$) (Таблица 5.7). Помимо этого, ММЛЖ и ИММЛЖ также в большей степени уменьшились у женщин – на 19,08% и 18,57% соответственно, против 15,29% и 13,46% в группе мужчин, однако межгрупповая разница не достигла уровня статистической значимости.

Таблица 5.7 – Сравнительная эффективность влияния АГТ и сертралина на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у мужчин и женщин

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)		p
	Мужчины (группа 1А) (n=30)	Женщины (группа 2А) (n=30)	
КДР, mm	-3,73	-4,42	0,6022
КСР, mm	-5,49	-5,98	0,3981
ТЗСЛЖ, mm	-5,95	-8,20	0,2301
ТМЖП, mm	-5,78	-8,73	0,0087
ММЛЖ, g	-15,29	-19,08	0,1912
ИММЛЖ, g/m ²	-13,46	-18,57	0,2847
ФВ, %	2,60	4,50	0,1547

Нормализация геометрии ЛЖ чаще происходила в группе женщин, а именно – в 66,7%, против 40% случаев в группе мужчин ($p < 0,05$) (Рисунок 5.7). Частота встречаемости концентрической ГЛЖ уменьшилась у сопоставимого числа мужчин и женщин, случаи же КРЛЖ у женщин к концу терапии не выявлялись, а у мужчин составили 13,3% ($p < 0,05$).

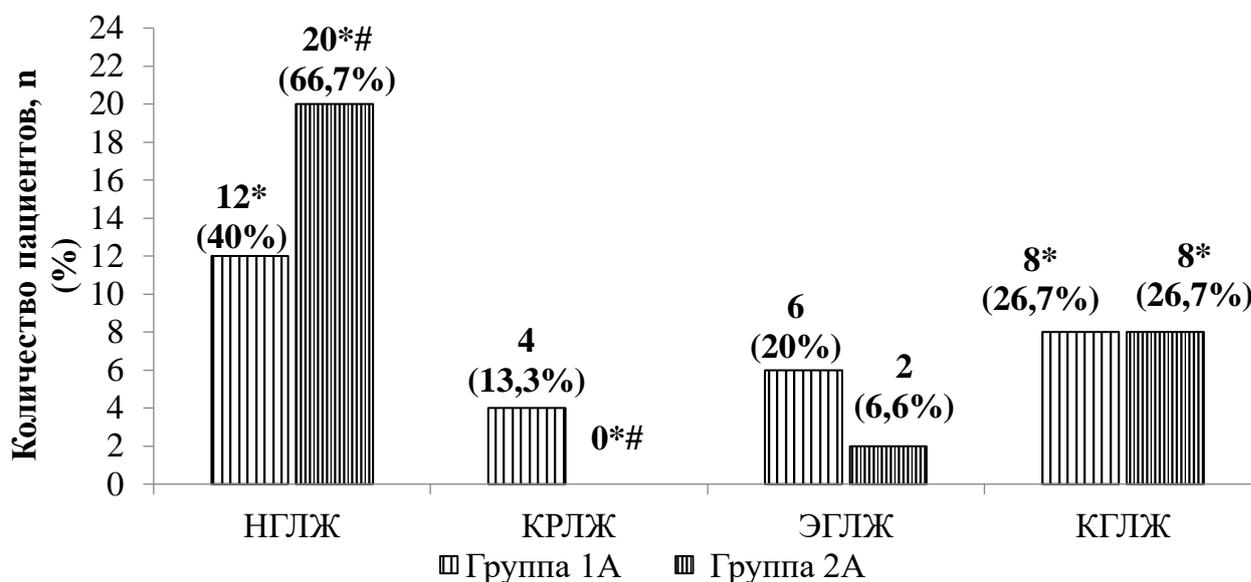


Рисунок 5.7 – Варианты геометрии ЛЖ в группах мужчин и женщин после завершения лечения

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении в группе до и после лечения; # – $p < 0,05$ при сравнении группы мужчин и женщин после завершения лечения.

Кроме того, при проведении анализа внутри гендерных групп было установлено, что присоединение антидепрессанта имело преимущество в группе мужчин по влиянию на такие показатели как КДР, КСР, ММЛЖ, ИММЛЖ, а у женщин еще и по ТЗСЛЖ, ТМЖП в сравнении с группами мужчин и женщин, получавшими только АГТ. Помимо этого, частота нормализации геометрии ЛЖ имела статистически значимое превосходство только в женской группе, получавшей сертралин, в сравнении с женщинами без психокорректирующей терапии.

Таким образом, комбинированная с антидепрессантом терапия эффективна у мужчин и женщин с АГ и ТДР. Вместе с тем применение сертралина у женщин способствует более значимому улучшению СФСМ ЛЖ и должна быть рекомендована для снижения кардиоваскулярных рисков у соответствующей категории больных.

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ПСИХОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Как уже было сказано ранее, ТДР играют немаловажную роль в развитии АГ и поддержании повышенного АД. Вместе с тем особенности ТДР у мужчин и женщин, их выраженность при АГ изучены недостаточно хорошо. Известно, также, что как АГ, так и ТДР способны приводить к ухудшению когнитивных функций у пациентов [8,32,39,148,159]. Однако остается до конца неясным – как будет влиять комбинированная с антидепрессантом антигипертензивная терапия на течение АГ, ТДР и выраженность когнитивного снижения у мужчин и женщин? Имеются данные о позитивном влиянии БРА II на регресс ТДР прежде всего за счет способности блокировать РААС и уменьшать нейровоспаление [244,255]. Кроме того, известно, что использование этой группы препаратов, а также СИОЗС, сопровождается улучшением когнитивных функций. Однако не установлено – приведет ли и в какой степени, комплексная терапия к усилению эффектов по устранению когнитивных дефицитов у пациентов с АГ и ТДР в зависимости от пола? В связи с этим нами выполнен сравнительный анализ влияния двух вариантов АГТ с включением сертралина и без на психоэмоциональный статус и когнитивные функции у мужчин и женщин с АГ и ТДР.

6.1 Влияние двух вариантов терапии на психоэмоциональный статус у мужчин

Изучено влияние двух вариантов терапии на психоэмоциональный статус и когнитивные функции у мужчин с АГ и ТДР. Исходно обе группы мужчин были сопоставимы по уровням тревоги и депрессии по соответствующим шкалам.

Примерно в половине случаев в каждой группе диагностировались субклинически выраженная и столько же клинически выраженная тревога. Около 70% всех больных имели клинически выраженную депрессию. При оценке выраженности депрессии по шкале CES-D определено, что в основном регистрировалась депрессия легкой и средней степени выраженности, которые отмечались соответственно у 33,3% и 46,7% обследованных из группы 1А и 40% и 43,3% из группы 1Б. У небольшого количества пациентов выявлялись симптомы тяжелой степени выраженности – у 6 (20%) и 5 (16,7%) больных 1А и 1Б групп соответственно. (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Динамика показателей тревоги и депрессии по шкале HADS, депрессии по шкале CES-D у мужчин с АГ и ТДР

Характеристики	Группа 1А		Группа 1Б	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
HADS тревога				
Отсутствие выраженных симптомов, n (%)	0	22 (73,3)*	0	3 (10,0)#
Субклинически выраженная тревога, n (%)	14 (46,7)	6 (20)*	15 (50,0)	13 (43,3)#
Клинически выраженная тревога, n (%)	16 (53,3)	2 (6,7)*	15 (50,0)	14 (46,7)#
HADS депрессия				
Отсутствие выраженных симптомов, n (%)	0	23 (76,6)*	0	2 (6,7)#
Субклинически выраженная депрессия, n (%)	9 (30,0)	5 (16,7)	8 (26,7%)	9 (30,0)
Клинически выраженная депрессия, n (%)	21 (70,0)	2 (6,7)*	22 (73,3%)	19 (63,3)#
CES-D				
Отсутствие симптомов, n (%)	0	20 (66,7)*	0	1 (3,3)#
Легкая депрессия, n (%)	10 (33,3)	9 (30,0)	12 (40,0)	10 (33,3)
Депрессия средней тяжести, n (%)	14 (46,7)	1 (3,3)*	13 (43,3)	14 (46,7)#
Депрессия тяжелая, n (%)	6 (20,0)	0*	5 (16,7)	5 (16,7)#

Примечание: здесь и далее: * – $p < 0,05$ в группах до и после лечения, # – $p < 0,05$ при сравнении групп после лечения.

По прошествии 24 недель лечения, между группами регистрировались статистически значимые различия в динамике психоэмоционального статуса. Закономерно, что у больных, которые получали сертралин в большинстве случаев, наблюдалась редукция симптомов тревоги и депрессии. Так, по окончании терапии около 70% этих пациентов не имели симптомов депрессии, в то время как в контроле существенных различий до и после лечения выявлено не было. Аналогичная динамика была отмечена и в отношении регресса тревожной симптоматики. У 73,3% больных 1А группы после лечения не было симптомов тревоги и лишь в 20% случаев сохранялась субклинически выраженная тревога, клинически выраженная у 6,7% пациентов. В то же время в группе 1Б клинически выраженная тревога сохранялась у 46,7% больных, субклиническая – у 43,3%, а полный регресс симптоматики наблюдался только у 10% пациентов (см. таблицу 6.1).

6.2 Влияние двух вариантов терапии на психоэмоциональный статус у женщин

Проанализированы эффекты двух вариантов терапии в группах женщин. До начала лечения обе группы были сопоставимы по структуре и выраженности ТДР. Так, согласно шкале HADS, около 80% пациенток в каждой группе страдали клинически выраженной тревогой и около 15% субклинически выраженной. Клинически и субклинически выраженная депрессия регистрировалась соответственно у 17 (56,7%) и 13 (43,3%) женщин группы 2А и 16 (53,3%), 14 (46,7%) – 2Б (Таблица 6.2).

По шкале CES-D симптомы депрессии легкой степени выраженности выявлялись у 60% и 63,3% больных, средней – у 20% и 10%, тяжелой – у 20% и 26,7% женщин групп 2А и 2Б соответственно.

На фоне терапии у женщин, получавших сертралин, в 83,3% случаев наблюдался регресс тревожной симптоматики ($p < 0,05$), в то время как у больных

группы 2Б позитивная динамика была отмечена только у 3,3% пациенток. Количество обследованных в 2А группе с субклинически выраженной тревогой незначительно увеличилось с 13,3% до 16,7%. Однако следует подчеркнуть, что подобная динамика показателей была обусловлена перераспределением больных из подгруппы с выраженной тревогой, среди которых к моменту окончания лечения не было ни одной пациентки с клинически выраженной тревогой. Вместе с тем в группе 2Б доля пациенток с клинически выраженной тревогой уменьшилась статистически незначимо и составила 66,7%. При этом также отмечалось увеличение больных с субклинически выраженной тревогой, но, вероятно, за счет перераспределения пациентов из подгруппы с клинически выраженным расстройством.

Таблица 6.2 – Динамика показателей тревоги и депрессии по шкале HADS, депрессии по шкале CES-D у женщин с АГ и ТДР

Характеристики	Группа 2А		Группа 2Б	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
HADS тревога				
Отсутствие выраженных симптомов, n (%)	0	25 (83,3)*	0	1 (3,3)#
Субклинически выраженная тревога, n (%)	4 (13,3)	5 (16,7)	5 (16,7)	9 (30,0)
Клинически выраженная тревога, n (%)	26 (86,7)	0 *	25 (83,3)	20 (66,7)#
HADS депрессия				
Отсутствие выраженных симптомов, n (%)	0	26 (86,6)*	0	1 (3,3)#
Субклинически выраженная депрессия, n (%)	13 (43,3)	2 (6,7)*	14 (46,7)	17 (56,7)#
Клинически выраженная депрессия, n (%)	17 (56,7)	2 (6,7)*	16 (53,3)	12 (40,0)#
CES-D				
Отсутствие симптомов, n (%)	0	24 (80,0)*	0	0#
Легкая депрессия, n (%)	18 (60,0)	6 (20,0)*	19 (63,3)	19(63,3)#
Депрессия средней тяжести, n (%)	6 (20,0)	0*	3 (10,0)	6 (20,0)#
Депрессия тяжелая, n (%)	6 (20,0)	0*	8 (26,7)	5 (16,7)#

Анализ выраженности депрессивного расстройства на фоне терапии показал, что полный регресс симптоматики наблюдался у 80% женщин получавших сертралин, и лишь в 20% случаев диагностировались симптомы депрессии легкой степени выраженности (шкала CES-D). В случаях лечения без приема антидепрессанта регресса депрессивной симптоматики не наблюдалось ни у одной женщины. Кроме того, у этой категории пациенток доля женщин с депрессией легкой степени осталась без изменений; статистически незначимо уменьшилось количество лиц с симптомами депрессии тяжелой степени выраженности (с 26,7% до 16,7%). При этом количество женщин с депрессией средней степени выраженности увеличилось с 10% до 20%, что, по-видимому, произошло из-за перераспределения пациенток из подгруппы с симптомами депрессии тяжелой степени выраженности (см. таблицу 6.2).

6.3 Сравнение влияния антигипертензивной и психокорректирующей терапии на психоэмоциональный статус у мужчин и женщин

Проведен сравнительный анализ структуры, выраженности ТДР и эффективности терапии у мужчин и женщин. Установлено, что к моменту включения в исследование у подавляющего большинства женщин регистрировалась клинически выраженная тревога – у 86,7% и лишь у 13,3% была субклинически выраженная тревога, в то время как у мужчин эти показатели распределились примерно поровну – 53,3% и 46,7% соответственно (Рисунок 6.1). Анализ уровней депрессии по шкале HADS показал, что у мужчин и женщин чаще встречалась клинически выраженная депрессия соответственно в 70% и 56,7% случаев, чем легкая, на долю которой приходилось 30% и 43,3% ($p > 0,05$) (Рисунок 6.2). При оценке депрессии по шкале CES-D межгрупповой разницы по частоте встречаемости депрессии тяжелой степени выраженности выявлено не было. Симптомы депрессии легкой степени выраженности чаще регистрировались у женщин – 60% против 33,3% у мужчин, но без статистически значимой разницы.

Депрессия с симптомами средней степени наблюдалась в 46,7% случаев среди мужчин и у 20% женщин ($p < 0,05$) (Рисунок 6.3).

Анализ эффективности терапии показал, что нивелирование тревожной симптоматики произошло у сопоставимого количества пациентов – у 73,3% мужчин и 83,3% женщин. Помимо этого, не было достоверных отличий в отношении клинически выраженной тревоги, случаи которой не регистрировались у женщин и сохранялись у 6,7% мужчин. К окончанию терапии субклинически выраженная тревога выявлялась у сопоставимого количества мужчин и женщин (в 20% и 16,7% случаев соответственно) (см. рисунок 6.1). Анализ динамики депрессивных расстройств на фоне терапии показал лишь тенденцию, что у женщин чаще, чем у мужчин нивелировались симптомы депрессии – в 86,6% случаев против 76,6% (по шкале HADS) и в 80%, против 66,7% случаев соответственно по шкале CES-D ($p > 0,05$) (см. рисунок 6.3).

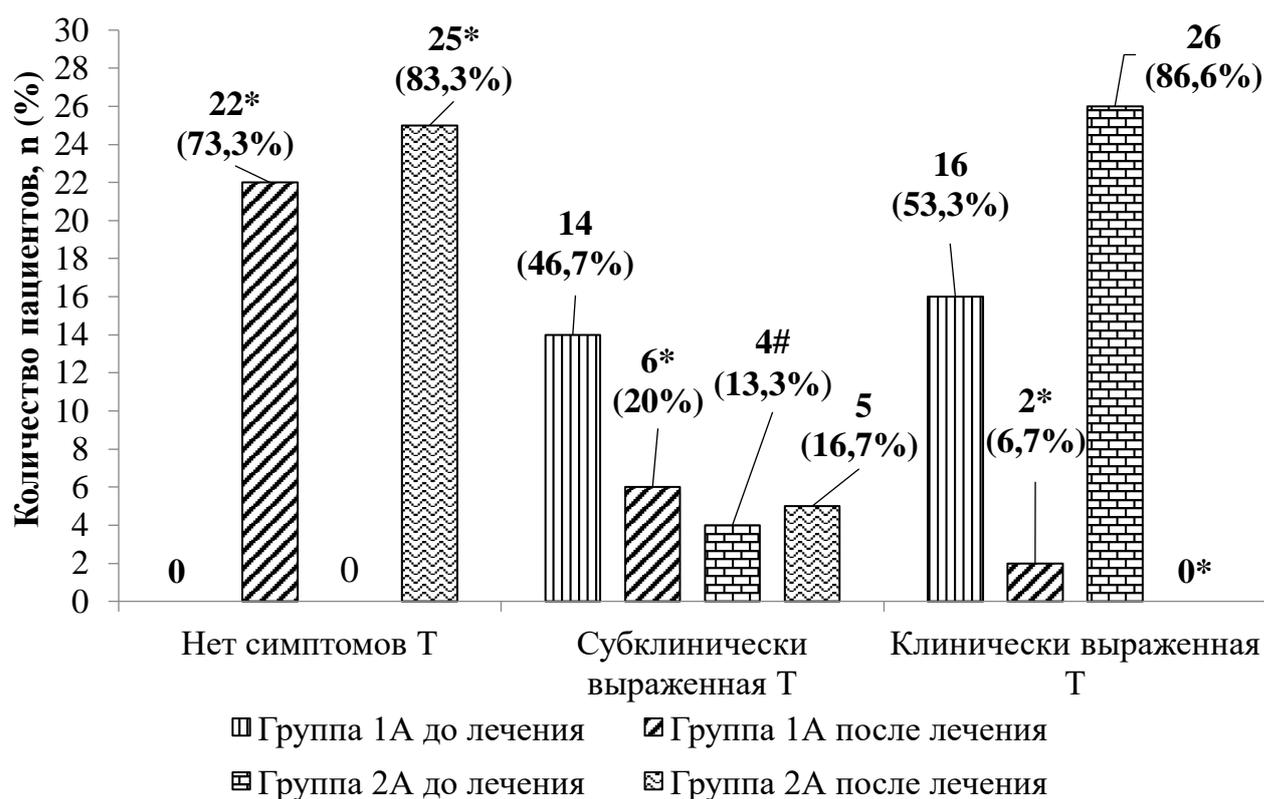


Рисунок 6.1 – Динамика уровней тревоги у мужчин и женщин по шкале HADS
Примечание: здесь и далее: Т – тревога; * – $p < 0,05$ при сравнении группы до и после лечения, # – $p < 0,05$ при сравнении групп мужчин и женщин до лечения.

К окончанию терапии в обеих группах случаев депрессии тяжелой степени выраженности зарегистрировано не было, а депрессия средней степени

выраженности сохранялась лишь у одного мужчины и не регистрировалась у женщин.



Рисунок 6.2 – Динамика уровней депрессии у мужчин и женщин по шкале HADS
Примечание: здесь и далее Д – депрессия.

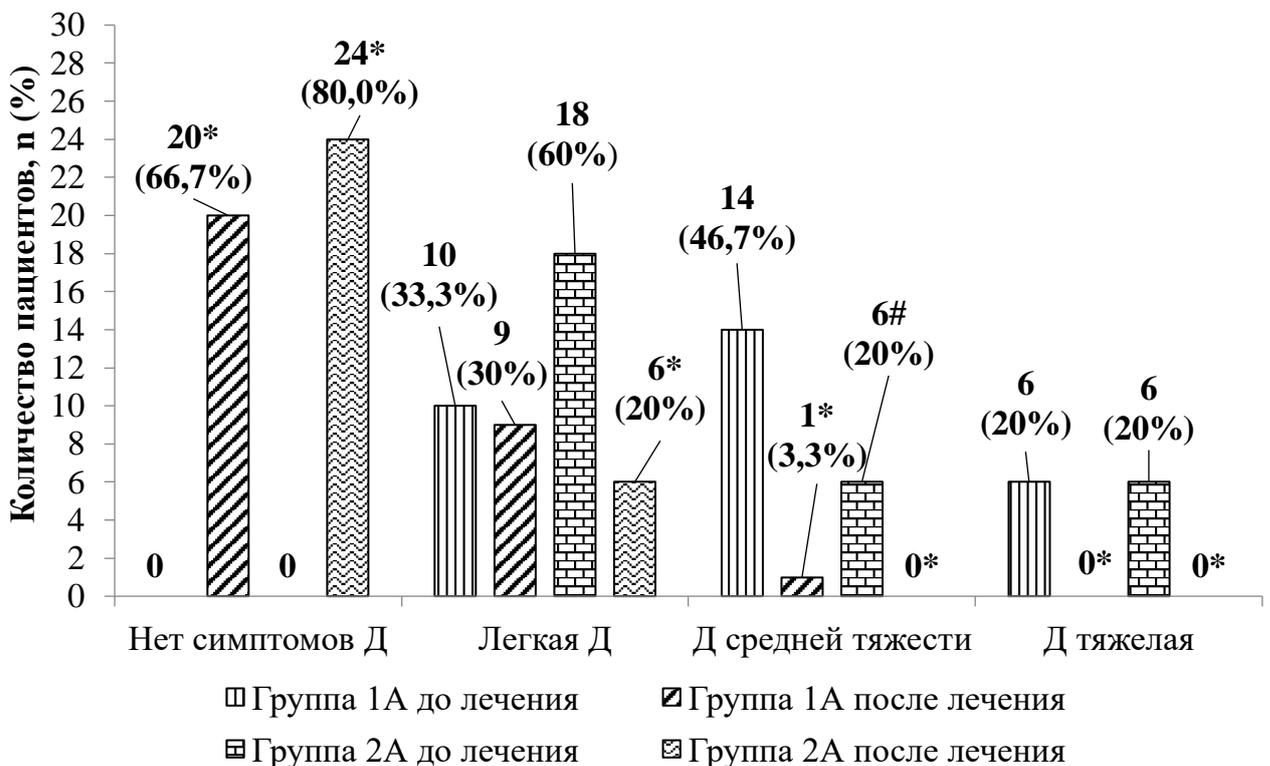


Рисунок 6.3 – Динамика уровней депрессии у мужчин и женщин по шкале CES-D

Таким образом, в структуре тревоги у женщин наблюдалось преобладание симптомов клинически выраженной тревоги, в то время как у мужчин частота встречаемости субклинически и клинически выраженной тревоги была распределена примерно поровну. Симптомы депрессии средней степени выраженности чаще, чем у женщин регистрировались у мужчин ($p < 0,05$), а легкой и тяжелой у сопоставимого количества пациентов обоих полов. Комбинированная психокорректирующая и антигипертензивная терапия приводила к статистически значимому регрессу как тревожной, так и депрессивной симптоматики независимо от пола пациентов, но несколько чаще у женщин.

6.4 Влияние двух вариантов терапии на когнитивные функции у мужчин и женщин и их сравнительный анализ

Когнитивные функции были оценены у мужчин и женщин на фоне двух вариантов терапии с присоединением сертралина к «традиционной» антигипертензивной терапии и без ($n=30$ в каждой группе). Исходно группы были сопоставимы по уровню когнитивного снижения, оцененного по Монреальской шкале КФ (Таблица 6.3).

На фоне лечения улучшение КФ наблюдалось у всех категорий пациентов. Так, средний балл в группе 1А увеличился на 8,51% против 4,08% группы – в 1Б, у женщин – на 12,77% и 4,16% в группах 2А и 2Б соответственно ($p < 0,01$) (см. таблицу 6.3). При этом у мужчин и женщин, имелись более выраженные улучшения по сравнению с пациентами, не получавшими антидепрессант. Сравнительный анализ влияния на КФ комбинированной (психокорректирующей + антигипертензивной) терапии межгрупповых различий у мужчин и женщин не выявил.

Таким образом, установлено, что присоединение антидепрессанта к «традиционной» антигипертензивной терапии, привело не только к закономерному уменьшению частоты встречаемости ТДР и его выраженности, но улучшению

когнитивных функций, что немаловажно для нормальной повседневной жизни пациентов.

Таблица 6.3 – Динамика когнитивного статуса у мужчин и женщин с АГ и ТДР на фоне двух вариантов терапии

Мужчины							
Показатель	Исходно	Через 24 недели	$\Delta_1\%$	Исходно	Через 24 недели	$\Delta_2\%$	p
	Группа 1А (n=30)			Группа 1Б (n=30)			
MoCa, балл	23,5(22-25)	26(25-27)*	8,51	23,5(21-25)	24(22-26)*	4,08	0,0005
Женщины							
	Группа 2А(n=30)			Группа 2Б (n=30)			
MoCa, балл	23(20-25)	25,5(23-27)*	12,77	23(20-25)	23(21-25,5)*	4,16	0,0001

Примечание: * – $p < 0,01$ при сравнении в группе до и после лечения, $\Delta_1\%$ и $\Delta_2\%$ – процент изменения показателей в подгруппах А и Б по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$); p – значимость различий при сравнении показателей между двумя группами после лечения.

Несмотря на некоторые различия в структуре и выраженности тревожно-депрессивных расстройств у мужчин и женщин, статистически значимых различий в благоприятном влиянии комбинированной терапии на психоэмоциональный статус и когнитивные функции с учетом пола выявлено не было.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общемировой тенденцией является рост заболеваемости АГ [4,46,56,113,159,188,266,267], которая при этом довольно часто сочетается с другой патологией, в том числе с тревожно-депрессивными расстройствами [21,142]. По прогнозам экспертов всемирной организации здравоохранения, в ближайшее десятилетие депрессия и ССЗ станут основным бременем болезней и количество таких больных будет увеличиваться [122,130]. Вместе с тем однозначных и всеобъемлющих клинических рекомендаций по ведению данной категории пациентов нет.

Известно, что расстройства депрессивного спектра отягощают течение АГ, а также увеличивают риск неблагоприятного исхода, что прежде всего связано с более выраженным поражением органов-мишеней, увеличением артериальной ригидности и патологическими нарушениями циркадных ритмов АД [124,142,143]. Кроме того, больные ТДР имеют низкую приверженность лечению, что может затруднять антигипертензивную терапию [9,43,81,143,157,241]. В то же время остается не совсем ясно – приведет ли устранение тревожно-депрессивного расстройства к улучшению течения АГ и регрессу таких принципиально важных параметров, как повышенные сосудистая жесткость и вариабельность АД, патологический суточный профиль АД, ГЛЖ, в том числе в зависимости от пола? Решение этих вопросов может иметь клиническое значение, так как, на наш взгляд, даст возможность улучшить индивидуализированный подход к терапии АГ.

В связи с вышесказанным нами проведен сравнительный анализ основных параметров СПАД, артериальной ригидности, центральной гемодинамики, СФСМ ЛЖ у мужчин и женщин с АГ в сочетании с ТДР и без до и после двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии.

Установлено, что до лечения у больных АГ при коморбидном ТДР развиваются более выраженные негативные изменения основных показателей СПАД в сравнении с пациентами без ТДР, а именно: увеличение частоты встречаемости таких патологических профилей АД, как нондиппер и найтпикер,

увеличение скорости и величины утреннего подъема АД, а также показателей «нагрузки давлением», и в целом, более высокие его уровни, особенно в ночное время.

Полученные нами данные можно объяснить с позиции общности патофизиологической основы двух заболеваний. Известно, что при депрессивном расстройстве происходит дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гиперактивация симпатoadреналовой систем [97,185,198,201]. Согласно данным литературы, у больных ТДР определяются повышенные концентрации глюкокортикоидов, в частности кортизола, а также катехоламинов – адреналина и норадреналина, чем может обуславливаться повышение АД [29,127,236,239]. В свою очередь, высокие уровни кортизола подавляют постнейрональное поглощение норадреналина и адреналина, что приводит к повышению их концентрации в плазме и, соответственно, более продолжительному действию. Кроме того, гиперкортизолемиа способна увеличивать плотность бета-адренорецепторов в миокарде, и следовательно, усиливать симпатические воздействия на сердце [69]. Напротив, ремиссия при депрессии, как известно, сопровождается нормализацией функционирования ГГН оси и снижением уровней провоспалительных цитокинов (TNF- α), что может косвенно свидетельствовать о вовлеченности нейроэндокринных структур в развитие ТДР [238].

При депрессивных расстройствах наблюдается ряд изменений в серотонинергической системе, а именно в участках захвата серотонина, его транспортерах и рецепторах в головном мозге и на периферии [221,237]. К дефициту уровней серотонина при депрессии может приводить активация провоспалительными цитокинами (TNF- α , IL-2) фермента 2,3-индоламиндиоксигеназы, который активно метаболизирует триптофан необходимый для синтеза серотонина (5-НТ) [98,146].

Продукт метаболизма триптофана кинуренин проникает через гематоэнцефалический барьер и стимулирует микроглию, что, в свою очередь, ведет к выработке большого количества провоспалительных агентов [98,147].

Фактически, гиперкинурия – это нейротоксическое состояние, приводящее к стимуляции ГН оси, гиперкортизолемии и апоптозу нейронов [119].

С другой стороны, провоспалительные цитокины уменьшают плотность серотониновых рецепторов, что само по себе может обуславливать уменьшение парасимпатических воздействий на сердечно-сосудистую систему, поскольку стимуляция серотониновых 1A рецепторов головного мозга сопровождается возбуждением преганглионарных нейронов n. vagus [62,63]. Уменьшение количества 5-HT 1A рецепторов может дополнительно стимулировать ГН систему.

Помимо этого, дефицит серотонина в синаптической щели оказывает активирующее влияние на симпатическую нервную систему (СНС) и может нарушать функцию тромбоцитов [221,237]. Развивающийся вегетативный дисбаланс с преобладанием тонуса СНС и угнетением парасимпатического приводит к недостаточному снижению ночного АД и увеличению СУП АД, что было показано и в нашем исследовании [95,116,132,136]. Так, среди пациентов с АГ и ТДР, в подавляющем большинстве случаев регистрировались такие патологические типы СП как нондиппер и найтпикер (более 80%), в то время как среди больных без психоэмоциональных нарушений на их долю приходилось лишь 40% случаев. Об отсутствии адекватного снижения ночного АД при депрессии сообщается и в других исследованиях [24,116,118,181].

У пациентов с АГ и ТДР такие показатели как скорость и величина утреннего подъема АД статистически значимо превосходили аналогичные показатели в группах с нормальным психоэмоциональным статусом. Подобная динамика имеет неблагоприятное прогностическое значение, так как зачастую сердечно-сосудистые события происходят в утренние и предутренние часы и ассоциируется с ростом АД.

Кроме того, в группе больных ТДР регистрировались более высокие уровни АД и показатели «нагрузки давлением» в ночное время, что может также свидетельствовать о недостаточности парасимпатического тонуса и способствовать увеличению кардиоваскулярных рисков. Нарушениям циркадных

ритмов АД с преимущественным изменением ночных параметров СМАД, могут способствовать нарушения сна, характерные для больных депрессией. Вместе с тем крупнейший метаанализ, А. Saz-Lara с соавторами (выборка около 100 тыс.) показал, что с ухудшением качества сна ассоциировано и увеличение артериальной ригидности [89].

В то же время повышение сосудистой жесткости является независимым маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смертности от всех причин [36,68]. Нами проведен сравнительный анализ маркеров сосудистой жесткости, в результате чего было установлено, что пациенты с АГ и ТДР имели худшие показатели артериальной ригидности, чем пациенты без ТДР. Это прежде всего касалось таких показателей как RWTT, PWV ао, AIx ао, ASI. Важно и то, что у этой категории больных определялись более высокие уровни центрального аортального давления. Кроме того, нами установлено, что у женщин с ТДР превышение установленного нормативного порога такого маркера сосудистой жесткости как СРПВ, превосходило аналогичные показатели у мужчин ($p < 0,0001$). Другой параметр сосудистой жесткости – индекс аугментации, оказался хуже у женщин в сравнении с мужчинами ($p < 0,001$). Однако уровень САД в аорте у мужчин был выше, чем у женщин ($p < 0,026$).

Известно, что депрессивные расстройства ассоциированы с повышением циркулирующих уровней IL-6, IL-1, TNF- α как в головном мозге, так и на периферии, что может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и увеличению артериальной ригидности [72,98,104,115,152,164,200,274]. О связи депрессивных расстройств с увеличением сосудистой жесткости свидетельствуют многие исследования [83,86,92,103,178]. Так, по данным Роттердамского исследования, включавшего 3704 пациентов, депрессия ассоциировалась с увеличением аортальной ригидности и СРПВ [178]. Исследование van Sloten с соавторами (выборка более 2000 человек) подтвердило такую взаимосвязь [92]. В Нидерландском исследовании, включавшем 449 человек, установлено, что симптомы депрессии имеют положительную корреляционную связь с увеличением артериальной ригидности, оцененной по времени распространения отраженной

волны и индексу аугментации [126]. Маастрихтское исследование (выборка 2757 человек) выявило связь депрессивного расстройства с жесткостью артерий в большей степени у мужчин, чем у женщин и в возрасте от 40 до 60 лет [82]. В то же время, в исследовании, проведенном в Китае, с охватом 1334 лиц в возрасте от 22 до 77 лет, было показано, что связь между артериальной ригидностью у мужчин в возрасте от 40 до 60 лет выявлялась только при легких формах депрессии, а у женщин моложе 60 лет при депрессии средней и тяжелой форм [86].

Увеличение артериальной ригидности может способствовать, как известно, не только поддержанию повышенного АД, но и развитию ГЛЖ, его диастолической дисфункции (ДДЛЖ). Другими факторами, приводящими к развитию ДДЛЖ у больных ТДР, выступает дисфункция ГГН и гиперактивация симпатoadреналовой и РААС. Так, при длительно существующем стрессе, избыток глюкокортикоидов приводит к повышению концентрации катехоламинов и к ингибированию их постнейронального захвата.

Кроме того, кортизол повышает чувствительность миокарда к катехоламиновым воздействиям, что в сочетании с их высокой концентрацией вызывает перегрузку кардиомиоцитов кальцием и способствует нарушению диастолической функции ЛЖ [69]. При этом, как известно, продукты окисления избыточных концентраций адреналина и норадреналина могут вызывать ангиоспазм, обладают прямым кардиотоксическим действием и увеличивают вероятность развития аритмии за счет нарушения транспорта кальция и энергетической функции митохондрий, что в итоге приводит к нарушению функциональной способности миокарда и формированию ДДЛЖ, СН [69]. Непосредственная стимуляция катехоламинами бета-адренорецепторов кардиомиоцитов провоцирует развитие гипертрофии миокарда ЛЖ и ДДЛЖ [54]. Помимо этого, гиперкатехоламинемия ведет, как установлено, к изменению плотности бета-адренорецепторов, что, в свою очередь, может снижать сократительную способность кардиомиоцитов [69]. В качестве одного из доказательств роли аномального функционирования нейрогуморальных систем в ухудшении СФСМ ЛЖ у больных с ТДР являются исследования, показавшие, что

развитие ГЛЖ, увеличение ММЛЖ у больных депрессией происходит и при отсутствии АГ [6,18]. В исследовании М. Tudoran с соавторами продемонстрировано, что ДДЛЖ часто выявляется у пациентов с депрессией и коррелирует с увеличением СРПВ, выраженностью и длительностью симптомов депрессивного расстройства [83].

В нашем исследовании установлено, что у больных АГ и ТДР развиваются более выраженные изменения СФСМ ЛЖ, чем у пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом. А именно, у этой категории больных определялась статистически значимо большая ММЛЖ и гипертрофия ЛЖ. Среди пациентов с АГ и ТДР такой патологический вариант геометрии ЛЖ как КГ встречался чаще, чем в группах сравнения ($p < 0,05$). Так, на долю КГЛЖ у мужчин и женщин приходилось соответственно 61,7 и 68,4%, в то время как в группах контроля – 37,4-33% случаев мужчин и женщин соответственно. При сравнении параметров СФСМ ЛЖ мужчин и женщин с ТДР, установлено, что у последних превышение референтных значений ИММЛЖ оказалось статистически более значимым ($p < 0,05$).

Немаловажная роль в формировании ГЛЖ принадлежит, как известно, активации РААС, которая имеет тесную связь с САС. Так, адренергическая стимуляция бета-адренорецепторов почек ведёт к высвобождению ренина и каскаду превращений ангиотензина. Ангиотензин II не только стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и синтез коллагена, но и опосредованно АТ-R₁ увеличивает выброс норадреналина из синаптических окончаний. По-видимому, активация и содружественная вовлеченность всех трех нейрогуморальных систем при депрессии приводит к более выраженным патологическим изменениям сердечно-сосудистой системы у этой категории больных.

Для успешной терапии АГ, обеспечивающей не только достижение целевых значений АД, но и уменьшение выраженности поражения органов-мишеней, важно учитывать все возможные патофизиологические механизмы развития заболевания и возможности фармакотерапевтического воздействия. Традиционными

препаратами, обладающими как антигипертензивным, так и кардиопротективным действием являются блокаторы рецепторов АТ II, бета-адреноблокаторы и тиазидные диуретики. Из представленного выше материала следует, что коморбидные АГ тревожно-депрессивные расстройства, способны отягощать её течение и приводить к более значимым негативным структурно-функциональным изменениям ССС. Следовательно, данной категории больных требуется не только антигипертензивная, но и психокорректирующая терапия. Согласно действующим рекомендациям, при лечении депрессии препаратом выбора у больных кардиологического профиля является представитель СИОЗС – сертралин, имеющий довольно широкий спектр безопасности [28,30,141,159,256].

Исходно нами установлено, что у больных АГ и ТДР, развиваются более выраженные патологические изменения сердечно-сосудистой системы. При этом закономерен вопрос: какой вариант терапии будет иметь преимущества в отношении собственно антигипертензивного и кардио-вазопротективного действия, а также будет ли одинаково эффективен у мужчин и женщин с АГ и ТДР? Для получения ответа на эти вопросы, нами проведен сравнительный анализ эффектов антигипертензивной терапии, включавшей БРА II (вальсакор), тиазидный диуретик (гидрохлортиазид), бета-адреноблокатор (конкор) в комбинации или без с СИОЗС (сертралином) у мужчин и женщин с АГ и ТДР.

Установлено, что в группе мужчин на фоне сочетанной терапии, ЦУ АД достигается быстрее – у 53,3% и 83,3% больных к 4 и 8 неделям соответственно, а в группе сравнения у 33,3% и 63,3%, однако межгрупповая разница не достигла уровня статистической значимости. В то же время группа женщин, получавших наряду с антигипертензивной терапией сертралин, имела статистически значимое превосходство. Уже к 4 неделе приема ЦУ АД был достигнут у 63,3% больных, к 8 – у 90%, в то время как в группе контроля у 36,7% и 66,7% соответственно ($p < 0,05$). Важно и то, что у женщин присоединение амлодипина требовалось реже на фоне терапии с включением антидепрессанта, чем в группе контроля ($p = 0,029$). С учетом того, что максимально быстрое достижение ЦУ АД способствует снижению

кардиоваскулярных рисков, можно заключить, что комбинация традиционной АГТ с антидепрессантом является предпочтительной, особенно у женщин.

При изучении влияния двух вариантов терапии на основные показатели СМАД нами установлено, что обе комбинации приводили к достоверному уменьшению систолического и диастолического АД, показателей «нагрузки давлением», утренней динамики и вариабельности АД. Однако терапия с включением сертралина имела преимущества. Так, у мужчин в большей степени, чем в группе контроля снижались ВУП САД, ИВ САД днем и ночью, в дневное время уровень САД и вариабельность ДАД. Вместе с тем у женщин более значимая позитивная динамика показателей АД в сравнении с группой контроля наблюдалась в ночное время (ИВ САД и ДАД, вариабельности и уровней как систолического, так и диастолического АД). Вероятно, применение антидепрессанта у женщин приводит к уменьшению дисбаланса вегетативной нервной системы и восстановлению парасимпатического тонуса. Кроме того, у пациентов, получавших СИОЗС установлена более частая нормализация СПАД. Так, у мужчин, принимавших антидепрессант, профиль диппер, по окончании лечения регистрировался в 70% случаев, в то время как в группе контроля у 50%. Аналогичная динамика была отмечена и у женщин: через 24 недели терапии СП диппер регистрировался у 63,3% пациенток принимавших сертралин, в группе сравнения у – 33%. Однако различия достигли уровня статистической значимости только в группах женщин. В целом, у женщин прием сертралина способствовал более быстрому достижению ЦУ АД и большей выраженности антигипертензивного эффекта, уменьшения показателей «нагрузки давлением», вариабельности АД, особенно в ночное время.

Как показывают некоторые исследования, у женщин при депрессии в большей степени нарушается баланс вегетативной нервной системы с преобладанием симпатического тонуса [150]. В то же время имеются данные, свидетельствующие о способности сертралина и других СИОЗС уменьшать активность СНС [179,190,233]. Вероятно, устранение гиперсимпатикотонии у женщин с АГ и ТДР способствует более значимому улучшению показателей СМАД

в ночное время. Помимо этого, имеются исследования, продемонстрировавшие способность сертралина снижать уровни кортизола, что важно, так как повышенные его уровни поддерживают активность СНС [69,133]. Однако о способности сертралина оказывать дополнительное антигипертензивное действие было упомянуто лишь в одном сообщении [195].

Согласно современным представлениям, под успешной терапией АГ понимается не только достижение ЦУ АД, но и предотвращение или замедление прогрессирования поражения органов-мишеней, что в значительной степени связано с улучшением функции эндотелия, при этом важно, что эндотелий артериальной стенки – важнейшая терапевтическая мишень, так как именно с его дисфункцией часто сопряжено увеличение сосудистой жесткости и ассоциированы ССО.

Наш анализ параметров, отражающих артериальную ригидность и центральную гемодинамику, показал достаточно выраженное позитивное влияние на них обоих вариантов терапии, что отчасти согласуется с результатами других исследований. В международном исследовании VICTORY 12-недельная терапия валсартаном, в том числе и в комбинации с гидрохлортиазидом привела к уменьшению СРПВ и ЦАД [10]. По нашим данным, уменьшению сосудистой жесткости, вероятно, способствовало и применение бета-адреноблокаторов, которые также способны улучшать эндотелиальную функцию за счет снижения симпатических влияний [173].

Несмотря на позитивное влияние проведенной нами терапии на маркеры артериальной жесткости у пациентов всех групп, лечение с включением сертралина оказалось предпочтительным. Так, у мужчин, получавших антидепрессант, снижение давления в аорте ночью было более значимым, чем в альтернативной группе ($p < 0,05$). У женщин при использовании антидепрессанта, помимо более выраженного снижения уровней аортального АД в ночное время, ещё и более существенно улучшились параметры, отражающие сосудистую жесткость, в сравнении с женщинами без психокорректирующей терапии ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о достаточно выраженном вазопротективном действии сочетанной с антидепрессантом антигипертензивной терапии. Известно, что сосудистая жесткость – прогностический маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в связи с чем представляется важным обеспечение максимального ангиопротективного эффекта [68]. Как упоминалось ранее, депрессия ассоциирована с повышением артериальной ригидности, что может быть опосредовано увеличением воспалительных цитокинов с развитием эндотелиальной дисфункции. Кроме того, ремоделированию сосудистой стенки при депрессии способствует высокая активность СНС и РААС, на фоне чего уменьшается количество эластических и возрастает коллагеновых волокон, гипертрофируется мышечный слой артерий, происходит снижение синтеза оксида азота с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации. О способности СИОЗС уменьшать уровни воспалительных цитокинов и сосудистую жесткость свидетельствует ряд проведенных исследований [65,137,138,139,220,223,247].

В качестве одного из этапов развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и увеличения сосудистой жесткости рассматривается адгезия циркулирующих моноцитов, лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и последующая трансэндотелиальная миграция, что опосредуется молекулами адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1) и межклеточной адгезии (ICAM-1). В свою очередь, экспрессия молекул клеточной адгезии индуцируется провоспалительными цитокинами (TNF- α), которые, как известно, повышены при депрессии [164]. Предполагается, что СИОЗС снижают экспрессию эндотелиальными клетками молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1, с чем частично связано их противовоспалительное и вазопротективное действие [220]. Одним из доказательств может служить исследование J. Lekakis, в котором установлено значимое снижение уровней ICAM-1 и VCAM-1 после приема сертралина, в сравнении с плацебо у пациентов с ХСН [220]. С другой стороны, ангиопротективные свойства сертралина, по-видимому, обусловлены его способностью влиять на синтез оксида азота. Сертралин взаимодействует с

молекулами рецепторов клеточной поверхности, связанными с внутриклеточным током Ca^{2+} , индуцируя экспрессию конститутивной синтазы оксида азота (сNOS) и выработку оксида азота, что, в свою очередь, стабилизирует фактор транскрипции NF- κ B, участвующий в экспрессии молекул адгезии [220]. Кроме того, сосудистые эффекты сертралина могут опосредоваться эндотелий–независимыми механизмами, а именно – посредством ингибирования поступления Ca^{2+} в гладкомышечные клетки [213,222]. Возможно, именно эти эффекты сертралина привели в нашем исследовании к более значимому снижению ЦАД и регрессу сосудистой жесткости, в сравнении с традиционной АГТ.

В нашем исследовании показан также и более значимый эффект сочетанной с антидепрессантом антигипертензивной терапии у женщин, что проявлялось в позитивном влиянии на такие показатели артериальной ригидности, как СРПВ, RWTT, индекс аугментации. Данный результат, возможно, объясняется несколькими причинами. Согласно данным литературы, женщины более подвержены стрессовым воздействиям с развитием неблагоприятных кардиоваскулярных событий [120,162,186,207]. Предполагается, что одной из причин большей «сердечно-сосудистой» уязвимости женщин, является патологическая активность миндалевидного тела, что не характерно для мужчин [88,169,232]. Вегетативная дисрегуляция у женщин с депрессивным расстройством связана с нарушением нейрональной связи между гиппокампом, миндалевидным телом, гипоталамусом и префронтальной корой [169]. Согласно недавним исследованиям, патологическая активность миндалевидного тела является независимым предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных событий у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, что может быть опосредовано увеличением артериального воспаления на фоне гиперактивности миндалевидного тела [212]. Так, в исследовании А. Tawakol с соавторами было показано, что патологическая активность амигдалы ассоциирована с активацией симпатической нервной системы и костного мозга, которая запускает сосудистую воспалительную реакцию [212]. Помимо этого, имеются исследования, результаты которых показали усиление регионарной симпатической активности миокарда у

женщин, что может быть патогенетическим механизмом их высокой уязвимости и склонности к ССЗ при депрессии [70,228]. Заслуживает также внимание исследование Н. Murgk с соавторами, в котором установлена связь симптомов депрессии с повышением уровня альдостерона, а ренина с тревожным расстройством; примечательно, что подобные ассоциации были подтверждены только у женщин, а у мужчин отсутствовали [251]. Важно и то, что при стрессе у женщин в большей степени, чем у мужчин увеличиваются маркеры воспаления, и в частности, ИЛ-6, способствующий эндотелиальной дисфункции [271]. В то же время имеются исследования, подтверждающие большую эффективность СИОЗС, в том числе сертралина у женщин [34,149,176]. Вероятно, у женщин нейроэндокринные изменения в центральной нервной системе при депрессии имеют более тесную ассоциативную связь с патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы, а прием сертралина способствовал устранению этих патологических механизмов, что, в итоге, привело к дополнительному вазопротективному эффекту.

Важной целью АГТ представляется предотвращение и уменьшение выраженности поражения органов-мишеней. Одним из главных органов, подвергающимся структурно-функциональной перестройке при АГ, является сердце. В этой связи проведен сравнительный анализ эффектов традиционной антигипертензивной и комбинированной с антидепрессантом терапии у мужчин и женщин с АГ и ТДР. Установлено, что через 24 недели терапии во всех группах уменьшилась масса и ИММЛЖ, а также размеры ЛЖ ($p < 0,01$). При этом в группах с применением сертралина соответствующие показатели имели более выраженную положительную динамику, чем в группах сравнения ($p < 0,05$). В то же время в группах женщин, получавших антидепрессант, более значимыми, чем в группе контроля, были еще и регресс ТЗСЛЖ, ТМЖП, а также частота нормализации геометрии ЛЖ. Следует заметить, что аналогичные результаты были получены в исследовании Ю.А. Васюка с соавторами, в котором показан более выраженный регресс ГЛЖ на фоне сочетанной с сертралином АГТ [40].

Сочетанная с антидепрессантом АГТ привела к более выраженному регрессу ГЛЖ у женщин, чем у мужчин (ТЗСЛЖ уменьшилась на 8,2% против 5,95% ($p > 0,05$), ТМЖП на 8,73% и 5,78% ($p = 0,0087$)). Помимо этого, ММЛЖ и ИММЛЖ также в большей степени снижались у женщин, однако межгрупповая разница не достигла уровня статистической значимости. Комбинированная с сертралином АГТ способствовала более частой нормализации геометрии ЛЖ у женщин в сравнении с мужчинами ($p < 0,05$).

Известно, что множество факторов, включая нейрогуморальные, гемодинамические, генетические, оказывают влияние на формирование структурно-функциональных изменений в миокарде. Среди важнейших из них, приводящих к ГЛЖ и ДДЛЖ, можно выделить гиперактивацию РААС и САС, столь характерную для ТДР. В развитии ремоделирования миокарда также играют значимую роль провоспалительные цитокины, повышение которых связано с гиперактивностью САС. В исследовании Н. Хяо с соавторами на экспериментальной мышинной модели, было показано, что вызванная стрессом сверхактивация бета-адренорецепторов миокарда приводит к инфламмасом-зависимой активации интерлейкина-18, запускает цитокиновый каскад, инфильтрацию макрофагов и, как следствие, ремоделирование миокарда [167]. Вместе с тем есть исследования, подтверждающие способность СИОЗС, в том числе сертралина, снижать уровни провоспалительных цитокинов вне зависимости от их, собственно, антидепрессантного действия [137,138,139,223]. Отчасти, именно последним обстоятельством можно объяснить развитие более выраженного кардиопротективного эффекта в группах с применением сертралина. В то же время, полученные нами результаты, имели полоспецифические отличия с превосходящим клиническим эффектом у женщин. Возможно, полученная неоднородность результатов в выборках, обусловлена большей исходной вовлеченностью психогенных факторов в структурную перестройку миокарда ЛЖ у женщин при депрессии.

Среди предполагаемых механизмов, связывающих психоэмоциональные нарушения и ССЗ, значимой представляется активность миндалевидного тела,

имеющая эфферентные проекции на симпатические центры ствола мозга. Так, в исследовании М. Fiechter с соавторами, было установлено, что патологическая активность миндалевидного тела у женщин ассоциирована со снижением ФВ ЛЖ, коронарной перфузии и артериальной гипертонией, в то время как у мужчин подобных корреляций не наблюдалось [88].

Эти данные согласуются с более высокой частотой развития стресс-индуцированной кардиомиопатии Такоцубо у женщин [106]. Кроме того, М. Fiechter с соавторами, показали связь повышенной метаболической активности амигдалы с усилением воспалительного ответа, что также оказалось характерным для женской популяции [232]. Считается, что амигдала опосредует свое негативное влияние на ССС через активацию СНС и увеличение артериального воспаления [88]. В целом, исследования М. Fiechter с соавторами показали, что расстройства психической сферы связаны с функциональными изменениями миокарда у женщин, но не у мужчин. Важно и то, что активность миндалевидного тела уменьшается с возрастом у мужчин (после 50 лет), в то время как у женщин остается без изменений [71]. Последнее может предрасполагать сердечно-сосудистую систему женщин к большей уязвимости при стрессовых воздействиях. Действительно, V. Vaccarino с соавторами показали, что женщины испытывают больший эмоциональный стресс после ОКС и у них чаще развивается ишемия, вызванная психическим стрессом, чем у мужчин [186].

Депрессия связана с активацией САС, и у женщин это явление более выражено по сравнению с мужчинами [125,150,239,240]. Вероятно, прием сертралина способствовал уменьшению активности САС, что могло оказать дополнительное кардиопротективное действие [190,233]. Данное предположение согласуется с исследованием С. Licht с соавторами, проведенном на выборке 2338 пациентов с ТДР, в котором было показано, что прием СИОЗС способствовал снижению симпатического влияния на миокард, в отличие от трициклических антидепрессантов и антидепрессантов со смешанным воздействием на серотонинергическую и норадренергическую нейротрансмиссию, где эффекты были противоположными [179].

Важны также и центральные пути влияния СИОЗС на активность СНС, что реализуется за счет уменьшения возбуждения норадренергического голубого пятна, а также благодаря стимулированию 5-НТ 1А рецепторов продолговатого мозга с повышением парасимпатического тонуса [63,76,168]. Нельзя не отметить и другой возможный механизм, способствующий устранению гиперсимпатикотонии на фоне приема сертралина – это устранение дефицита 5-НТ в синаптической щели [215]. Известно, что последний повышает активность СНС [221]. Вероятно, все вышеописанные эффекты антидепрессанта позволили в нашем исследовании обеспечить более выраженное кардиопротективное действие на фоне комбинированной фармакотерапии.

Немаловажным и социально значимым осложнением АГ видятся нарушения когнитивных функций, снижение которых является и одним из проявлений депрессивных расстройств [8,32,148,159]. Согласно данным литературы, повышенное АД приводит к повреждению микроциркуляторного русла головного мозга, ухудшая его кровоснабжение и способствуя нейровоспалению из-за нарушения гематоэнцефалического барьера [183]. В то же время этиопатогенез когнитивного снижения при депрессии более сложен и многообразен. Это могут быть и нарушения межнейронального взаимодействия различных структур мозга, аномалии функционирования ГГН оси, ослабление нейрогенеза в области гиппокампа, генетические факторы, стрессовые события раннего детского периода и другие [194]. Наше исследование, как и следовало ожидать подтвердило взаимопотенцирующее негативное влияние АГ и депрессии на КФ. Так, у пациентов с сочетанием этих нозологий средний балл по МоСА-тест был более низким, чем у больных АГ без психоэмоциональных нарушений ($p < 0,01$). Известно, что адекватный контроль АГ способствует улучшению КФ [159]. В то же время сведения о способности СИОЗС влиять на КФ носят противоречивый характер [114,246]. Неясно так же – будет ли иметь сочетанная антигипертензивная и психокорригирующая терапия больший эффект, чем применение только антигипертензивных препаратов? В связи с этим нами изучено влияние двух вариантов терапии на КФ.

Установлено, что 24-недельная терапия привела к статистически значимому улучшению КФ у пациентов всех групп. Однако группы больных с применением сертралина имели больший балл по МоСА-тесту в сравнении с контролем ($p < 0,01$). Межгрупповой разницы у мужчин и женщин, получавших антидепрессант, по влиянию на КФ установлено не было. При этом важно, что полученные результаты свидетельствуют о более значимом улучшении КФ на фоне комбинированной с сертралином АГТ.

С учетом того факта, что ТДР отягощают течение ССЗ, в том числе и АГ, представляется безусловно необходимым коррекция психоэмоционального статуса [25,124,142,143]. Сравнительный анализ эффектов двух вариантов терапии у больных с АГ и ТДР, показал закономерный регресс тревожно-депрессивной симптоматики у больных получавших сертралин, превосходящий таковой в группах сравнения ($p < 0,05$). Следует отметить, что у пациентов, получавших только АГТ также отмечалось улучшение психоэмоционального статуса, но статистически незначимое. Несмотря на некоторые различия в структуре и выраженности тревожно-депрессивных расстройств у мужчин и женщин, психокорректирующая фармакотерапия имела у них сопоставимые эффекты.

Таким образом, проведенное нами исследование демонстрирует развитие выраженных и неблагоприятных изменений ССС у больных АГ с ТДР. Так, при сочетании этих патологий, у больных более часто выявляются патологические профили АД, увеличиваются показатели «нагрузки» давлением, наблюдается увеличение артериальной ригидности и ремоделирование миокарда ЛЖ. Присоединение антидепрессанта к традиционной антигипертензивной терапии способствует не только более быстрому достижению ЦУ АД, но и значимо большему кардио-вазопротективному эффекту, что особенно явно прослеживается у женщин. Кроме того, прием сертралина позволяет не только нормализовать психоэмоциональный статус, но и существенно улучшить когнитивные функции. Можно с достаточной уверенностью заключить, что, комбинированная антигипертензивная и психокорректирующая фармакотерапия является

патогенетически обоснованной и предпочтительной у пациентов с АГ и ТДР, особенно у женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило неблагоприятное влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра на течение АГ. Установлено, что сочетание этих заболеваний оказывает более выраженное негативное влияние на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в сравнении с больными АГ и нормальным психоэмоциональным статусом. Это прежде всего касается основных параметров СМАД, сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, а также ремоделирования миокарда ЛЖ. Выявленные особенности могут в значительной степени способствовать ухудшению прогноза и, в целом, увеличивать кардиоваскулярные риски.

В нашем исследовании продемонстрировано, что комплексная антигипертензивная и психокорректирующая фармакотерапия позволяет не только быстрее достичь ЦУ АД, добиться более частой нормализации СПАД, но и улучшить параметры, отражающие сосудистую ригидность и центральную гемодинамику, что важно для снижения сердечно-сосудистых рисков. Кроме того, установлено, что сочетанная с антидепрессантом АГТ у больных с АГ и ТДР оказывает более выраженное кардиопротективное действие, чем «традиционная» АГТ. Также установлено, что кардио-вазопротективный эффект сочетанной с сертралином АГТ у женщин более значим, чем у мужчин.

Использование антидепрессанта позволило не только нормализовать психоэмоциональный статус больных, но и более существенно улучшить когнитивные функции в сравнении с традиционной АГТ, что представляется важным, так как может способствовать улучшению приверженности больных терапии АГ и является необходимым условием для адекватного функционирования и социализации больных.

Таким образом, результаты исследования подчеркивают важность своевременной диагностики и коррекции ТДР у больных АГ, показывают потенциальную эффективность комбинированной антигипертензивной терапии с

антидепрессантом у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами в зависимости от пола.

Выводы

1. При сочетании АГ и ТДР независимо от пола отмечаются более выраженные негативные изменения основных параметров СПАД, ригидности артериальной стенки, центрального АД, СФСМ ЛЖ, чем у больных АГ без психоэмоциональных нарушений. У пациентов с ТДР более выраженные патологические изменения суточного профиля АД, уровня САД в аорте регистрируются у мужчин, чем у женщин, в то время как превышение нормативных показателей артериальной ригидности и ремоделирования миокарда ЛЖ более значимо у женщин, чем у мужчин.
2. У мужчин с АГ и ТДР присоединение сертралина к антигипертензивным препаратам способствует статистически более значимому снижению показателей «нагрузки давлением», вариабельности диастолического давления днем и величины утреннего подъема САД, уменьшению центрального давления в аорте в ночное время и улучшению СФСМ ЛЖ в сравнении с группой больных без антидепрессанта.
3. У женщин с АГ и ТДР добавление сертралина к антигипертензивной терапии, обеспечивает более быстрое достижение ЦУ АД на фоне использования меньших доз антигипертензивных препаратов и их количества, значимое улучшение показателей СМАД в ночные часы (уровни, показатели «нагрузки давлением», вариабельность САД и ДАД), оптимизацию суточного профиля АД, выраженное снижение центрального АД в ночное время, регресс параметров повышенной жесткости артерий, ремоделирования миокарда ЛЖ, в сравнении с женщинами, не получающими антидепрессант.
4. Применение сертралина в сочетании с антигипертензивными препаратами у мужчин с АГ и ТДР обеспечивает статистически более значимое улучшение среднесуточных и дневных показателей САД и ДАД, индекса аугментации в аорте, тогда как у женщин в большей степени снижается индекс времени САД и вариабельность ДАД в ночное время, а также СУП систолического и

диастолического АД. Выраженность кардиопротективного эффекта комбинированной фармакотерапии у женщин выше, чем у мужчин.

5. Комбинированная антигипертензивная и психокорректирующая фармакотерапия у мужчин и женщин с АГ и ТДР приводит к сопоставимому регрессу психоэмоциональных и когнитивных нарушений. Назначение сертралина сопровождается более значимым улучшением когнитивных функций как у мужчин, так и у женщин в сравнении с группами пациентов без антидепрессанта.

Практические рекомендации

1. У мужчин с АГ и ТДР для обеспечения оптимального антигипертензивного и кардиопротективного эффектов, а также более выраженного снижения центрального аортального давления в ночное время целесообразно проведение комплексной фармакотерапии с применением блокаторов рецепторов ангиотензина II (валсартана), бета адреноблокатора (бисопролола), диуретика (гидрохлортиазида) и антидепрессанта (сертралина).
2. У женщин с АГ и ТДР для достижения более быстрого и выраженного антигипертензивного эффекта, нормализации СПАД, улучшения показателей сосудистой жесткости, центрального аортального давления в ночное время и регресса ГЛЖ целесообразно использование комбинации валсартана, бисопролола, гидрохлортиазида и сертралина.
3. Для улучшения психоэмоционального статуса и когнитивных функций у больных АГ и ТДР целесообразно проведение комплексной антигипертензивной фармакотерапии с использованием сертралина.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Полученные результаты, показывают необходимость проведения дальнейших, более крупных исследований для оценки антигипертензивных, кардио-вазопротективных эффектов и возможности улучшения прогноза на фоне длительного применения сочетанной антигипертензивной и психокорректирующей терапии у мужчин и женщин с АГ и ТДР.
2. Целесообразно проведение дальнейшего изучения клинической эффективности различных антигипертензивных и психокорректирующих препаратов (антидепрессантов и противотревожных средств), а также их влияния на прогноз с учетом пола больных АГ с психоэмоциональными расстройствами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

АДао ср – среднее артериальное давление в аорте

АК – антагонист кальция

АПФ – ангиотензин превращающий фермент

АТ – ангиотензин

АТ₁-R – рецепторы ангиотензина 1

ББ – бета-адреноблокаторы

БРА II – блокаторы ангиотензина II

Вр – вариабельность

ВУП – величина утреннего подъема

ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

Д – депрессия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАДао – диастолическое артериальное давление в аорте

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ИВ – индекс времени

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка

КДР – конечный диастолический размер

КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка

КСР – конечный систолический размер

КФ – когнитивные функции

ЛЖ – левый желудочек

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НГ – нормальная геометрия

ОТС – относительная толщина стенок

ПАД – пульсовое артериальное давление

ПАДао – пульсовое артериальное давление в аорте

показатель 24 – значение показателя в течение суток

показатель Дн – значение показателя в дневное время

показатель Н – значение показателя в ночное время

показатель ср – среднее значение

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое АД

САДао – систолическое АД в аорте

САС – симпатoadреналовая система

СД – сахарный диабет

СИ – суточный индекс

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СМАД – суточное мониторирование АД

СНС – симпатическая нервная система

СПАД – суточный профиль АД

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ССС – сердечно-сосудистая система

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

СУП – скорость утреннего подъема

СФСМ – структурно-функциональное состояние миокарда

Т – тревога

ТД – тиазидный диуретик

ТДР – тревожно-депрессивное расстройство

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ФВ – фракция выброса

ХСН – сердечная недостаточность

ЦАД – центральное аортальное давление

ЦГД – центральная гемодинамика

ЦУ – целевой уровень

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ

АНА – Американская кардиологическая ассоциация

AIx – индекс аугментации

AIx пр – AIx, приведенный к ЧСС 75 уд/мин

AIx ао – индекс аугментации в аорте

AIx ао пр – индекс аугментации в аорте, приведенный к ЧСС 75 уд/мин

ASI – индекс ригидности артерий

ASI пр – параметры ASI, приведенные к САД 100 mm Hg и ЧСС 60 уд/мин

CES-D – Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований)

ESC – Европейское общество кардиологов

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии)

IL – интерлейкин

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

PWV ао – скорость распространения пульсовой волны в аорте

PWV ао пр – параметры PWV_{ао}, приведенные к САД 100 mm Hg и ЧСС 60 уд/мин

RWTT – время распространения отраженной волны

RWTT_{пр} – параметры RWTT, приведенные к САД 100 mm Hg и ЧСС 60 уд/мин

TNF- α – фактор некроза опухоли

5-НТ – серотонин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антидепрессанты: классификация, терапевтические профили и рекомендации по применению : учебное пособие / Ю.С. Фофанова, И.А. Никифоров, Г.П. Костюк [и др.]. – Москва : Постер-М, 2022. – 47 с.
2. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: консенсус по ведению пациентов / И.Е. Чазова, О.А. Кисляк, В.И. Подзолков [и др.] // Системные гипертензии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 5-19.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149-218.
4. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль: по материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14.
5. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ / С.Е. Евстифеева, С.А. Шальнова, Ю.К. Макарова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 21, № 5. – С. 252-261.
6. Бастриков, О. Ю. Психосоматические соотношения у лиц с гипертрофией левого желудочка без артериальной гипертензии / О. Ю. Бастриков, В. В. Белов // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 162-173.
7. Бастриков, О.Ю. Прогностическая значимость гендерных и половых факторов риска в развитии артериальной гипертензии в организованной популяции / О.Ю. Бастриков, Е.А. Григоричева, Е.Р. Исаева // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 573-584.
8. Верткин, А.Л. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: вопросы взаимосвязи и подходы к терапии / А.Л. Верткин, Г.Ю. Кнорринг, М.И. Оттинова // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 4. – С. 455-463.

9. Взаимосвязь депрессивных расстройств с артериальной гипертонией, вероятностью ее контроля и другими факторами метаболического риска в популяции мужчин и женщин Тюменской области. Данные исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) / А.Ю. Ефанов, С.В. Шалаев, И.М. Петров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 5. – С. 14-21.
10. Влияние антигипертензивной терапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом на скорость пульсовой волны и центральное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертонией 1–2-й степени по результатам МКИ VICTORY / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, М.В. Архипов [и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 6-13.
11. Влияние психосоциальных факторов риска на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний / О.М. Драпкина, А.И. Федин, О.А. Дорофеева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 64-70.
12. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Н.Э. Звартау [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 9. – С. 92-104.
13. Возможности комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии у женщин с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами: клиническое рандомизированное плацебо неконтролируемое исследование / В.В. Скибицкий, Ю.Е. Гинтер, А.В. Фендрикова, Д.В. Сиротенко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 3. – С. 61-77.
14. Гендерные особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами и возможности комплексной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии / В.В. Скибицкий, Ю.Е. Гинтер, А.В. Фендрикова, А.В. Скибицкий // Системные гипертензии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 37-44.

15. Гендерные особенности риска развития артериальной гипертензии у населения с депрессией среди лиц 25–64 лет / И.В. Гагулин, В.В. Гафаров, Е.А. Громова и [и др.] // Атеросклероз. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 192-194.
16. Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации / А.В. Васильева, Ю.П. Зинченко, Е.Р. Исаева [и др.]. – Москва, 2021. – 101с.
17. Гипертензионное сердце: от гипертрофии левого желудочка к хронической сердечной недостаточности / А.А. Семенкин, И.В. Друк, В. В. Потапов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 138-149.
18. Гипертрофия левого желудочка у лиц без артериальной гипертензии / Хусаинова М.А., М.Т. Эргашева, С.Т. Ярматов, С.Н. Хайдаров // IQRO. – 2023. – Т. 2, № 2. – С. 201-207.
19. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 2. – С. 59-66.
20. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога / Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиология. – 2005. – Т. 8, № 45. – С. 38 – 44.
21. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС / Р.Г. Оганов, Л.И. Ольбинская, А.Б. Смулевич [и др.] // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 1 – С. 48–54.
22. Драпкина, О.М. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов / О.М. Драпкина, В.Н. Шишкова, М.Б. Котова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 10. – С. 97-117.
23. Еремеев, А. Г. Соматоформные расстройства в кардиологической практике // Врач. – 2022. – Т. 33, № 4. – С. 10-18.
24. Ионин, В. А. Роль стресса и нарушений сна в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: что важно знать интернисту? // Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 15-19.

25. Ишемическая болезнь сердца и депрессивные расстройства: патогенез и современные особенности взаимосвязи / М.Ю. Гиляров, Е.В. Константинова, Е.А. Королева [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 14. – С. 16-22.
26. Кавешников, В.С. Факторы, связанные с эффективностью контроля артериальной гипертензии в общей популяции трудоспособного возраста / В.С. Кавешников, И.А. Трубачева, В.Н. Серебрякова // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 546-556.
27. Канаева, Л. С. Предикторы формирования ремиссии при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у больных непсихотическими депрессиями, коморбидными с артериальной гипертензией / Л.С. Канаева, Э.И. Кварианташвили, Т.И. Вазагаева // Российский психиатрический журнал. – 2023. – № 1. – С. 23-32.
28. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, А.А. Аншелес [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 119-249.
29. Козлова, М. А. Кортизол как маркер стресса / М. А. Козлова, А. И. Козлов // Физиология человека. – 2014. – Т. 40, № 2. – С. 123–136.
30. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С.5-66.
31. Конради, А. О. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, антагонист кальция и диуретик – три ведущих компонента терапии в лечении артериальной гипертензии. Какие преимущества может дать тройная фиксированная комбинация? // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 231-240.
32. Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции / О. Д. Остроумова, В. А. Парфенов, Т. М. Остроумова [и др.] // Системные гипертензии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 5-12.
33. Личностная тревожность и ее ассоциации со стрессом на работе в открытой городской популяции / Е.В. Акимова, М.М. Каюмова, В.В. Гафаров [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 402-410.

34. Мартынихин, И.А. Гендерные различия эпидемиологии и патогенеза депрессивных и тревожных расстройств в контексте их влияния на эффективность терапии сертралином (Золофтом) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 52-58.
35. Медведев, В. Э. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 11. – С. 109-117.
36. Недогода, С. В. Скорость распространения пульсовой волны как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и мишень для фармакотерапии // Фарматека. – 2010. – Т. 8, № 202. – С. 18-26.
37. Недогода, С.В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики / С.В. Недогода, А. В. Сабанов // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 11. – С. 100-109.
38. Орехов, А.Ю. Роль симпатической нервной системы при резистентной артериальной гипертензии: патофизиологические и клинические аспекты. / А.Ю. Орехов, Л.К. Каражанова // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 4. – С. 348-356.
39. Особенности нейропсихологических характеристик у пациентов с артериальной гипертензией / В.Н. Шишкова, Б.Г. Драницына, Д.Б. Устарбекова [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 6. – С. 322-329.
40. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами на фоне комбинированной терапии гипотензивными препаратами и антидепрессантами / Ю.А. Васюк, Т.В. Довженко, Е.А. Нестерова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 76 – 82.
41. Погосова, Н. В. Тревожные расстройства в кардиологической практике: состояние проблемы / Н. В. Погосова, И. Е. Колтунов, Ю. М. Юферева // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т. 98, № 5. – С. 98–102.

42. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, В.А. Куценко В.А. [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 482-491.
43. Приверженность к лечению и ее роль в решении проблемы неконтролируемой артериальной гипертензии / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, И.Д. Медведев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 6 – 17.
44. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА / Н. В. Погосова, С. А. Бойцов, Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 11. – С. 5-16.
45. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии / С.А. Бойцов, Ю.А. Карпов, Н.А. Логунова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 9. – С. 76-82.
46. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 450-466.
47. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / С.А. Шальнова, С. Е. Евстифеева, А.Д. Деев [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 1. – С. 53-60.
48. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, Е. В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 10. – С. 4-12.
49. Рекомендации по применению эхокардиографии при артериальной гипертензии у взрослых: отчет Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) / Т. Х. Марвик, Т. С. Гиллеберт, Г. Ауригемма [и др.] // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 6-28.

50. Скибицкий, В.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами / В. В. Скибицкий, А. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 23–28.
51. Скибицкий, В.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели ригидности сосудистой стенки у больных неконтролируемой артериальной гипертензией с депрессией / В.В. Скибицкий, А.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4 (132). – С. 76-82.
52. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии : пособие для врачей / А.Н. Рогоза, Е.В. Ощепкова, Е.В. Цагарейшвили [и др.]. – Москва : МЕДИКА, 2007. – С. 11-33.
53. Солнцева, Т. Д. Клинико-диагностические особенности неконтролируемой артериальной гипертензии, в том числе кризового течения / Т.Д. Солнцева, О.А. Сивакова, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 21-28.
54. Стрюк, Р. И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система / Р. И. Стрюк, И. Г. Длусская. – Москва : Медицина, 2003. – 160 с.
55. Хидирова, Л.Д. Оценка приверженности к терапии у коморбидных больных. / Л.Д. Хидирова, Д.А. Яхонтов, П.Г. Мадонов // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 1. – С. 109-118.
56. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6-31.
57. Чазова, И. Е. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии - слово за европейскими экспертами / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 6-10.

58. Чесникова, А. И. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы / А.И. Чесникова, М.М. Батюшин, В.П. Терентьев // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 432-440.
59. Шишкова, В. Н. Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта / В.Н. Шишкова, Б.Г. Драницына, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 73-79.
60. Шляхто, Е.В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 7-8.
61. Эффективность психокоррекционных вмешательств в управлении сердечнососудистым риском / О.Ю. Бастриков, Е.Р. Исаева, Е.А. Григоричева, В.Э. Цейликман // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 235-242.
62. 5-HT_{1A} receptor and apoptosis contribute to interferon- α -induced “depressive-like” behavior in mice / F. Ping, J. Shang, J. Zhou [et al.] // Neuroscience letters. – 2012. – Vol. 514, № 2. – P. 173-178.
63. 5HT_{1A} receptors inhibit glutamate inputs to cardiac vagal neurons post-hypoxia/hypercapnia / O. Dergacheva, H. W. Kamendi, X. Wang, D. Mendelowitz // Respiratory physiology & neurobiology. – 2011. – Vol. 179, № 2-3. – P. 254-258.
64. A Narrative Review of the Association Between Depression and Heart Disease Among Women: Prevalence, Mechanisms of Action, and Treatment / D. Rome, A. Sales, R. Leeds [et al.] // Current Atherosclerosis Reports. – 2022. – Vol. 24, № 9. – P. 709-720.
65. A systematic review and meta-analysis on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on endothelial function / D. Delialis, G. Mavraganis, A. Dimoula [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2022. – Vol. 316. – P. 71-75.
66. A systematic review of the bidirectional relationship between depressive symptoms and cardiovascular health / O. Ogunmoroti, O. Osibogun, E.S. Spatz [et al.] // Preventive Medicine. – 2022. – Vol. 154. – P. 106891.
67. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71, № 6. – P. 1269–1324.
68. Accuracy of pulse wave velocity predicting cardiovascular and all-cause mortality. A systematic review and meta-analysis / I. Sequi-Dominguez, I. Caverro-Redondo, C. Álvarez-Bueno [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 2080.
69. Adameova, A. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease / A. Adameova, Y. Abdellatif, N.S. Dhalla // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. – 2009. – Vol. 87, № 7. – P. 493–514.
70. Age-and sex-dependent changes in sympathetic activity of the left ventricular apex assessed by 18F-DOPA PET imaging / I.A. Burger, C. Lohmann, M. Messerli [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 8. – P. e0202302.
71. Age-and sex-dependent changes of resting amygdalar activity in individuals free of clinical cardiovascular disease / A. Haider, S. Bengs, F. Diggelmann [et al.] // *Journal of Nuclear Cardiology*. – 2021. – Vol. 28, № 2. – P. 427–432.
72. An integrated approach to understand biological stress system dysregulation across depressive and anxiety disorders / C.H. Vinkers, E. Kuzminskaite, F. Lamers [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 283. – P. 139–146.
73. Andrade, A. Genetic associations between voltage-gated calcium channels and psychiatric disorders / A. Andrade, A. Brennecke, S. Mallat // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 14. – P. 3537.
74. Angermann, C.E. Depression, anxiety, and cognitive impairment / C. E. Angermann, G. Ertl // *Current heart failure reports*. – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. 398–410.
75. Antidepressant drugs effects on blood pressure / A. Calvi, I. Fischetti, I. Verzicco [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2021. – № 8. – P. 704281.
76. Antidepressant drugs with differing pharmacological actions decrease activity of locus coeruleus neurons / C.H. West, J.C. Ritchie, K.A. Bos s-Williams, J.M. Weiss // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2009. – Vol. 12, № 5. – P. 627–641.

77. Antidepressant treatment and blood pressure control in patients with comorbid depression and treatment resistant hypertension / M. Breeden, A. Gillis, J. Salas, J. F. Scherrer // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2022. – Vol. 153. – P. 110692.
78. Antihypertensive drugs and risk of depression: a nationwide population-based study / L.V. Kessing, H.C. Rytgaard, C.T. Ekstrøm [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76, № 4, P. 1263-1279.
79. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis / N.M. Batelaan, A. Seldenrijk, M. Bot [et al.] // *The British journal of psychiatry*. – 2016. – Vol. 208, № 3. – P. 223-231.
80. Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease / C.M. Celano, D.J. Daunis, H.N. Lokko [et al.] // *Curr. Psychiatry Rep*. – 2016. – Vol. 18, № 11. – P. 1-11.
81. Anxiety sensitivity and medication nonadherence in patients with uncontrolled hypertension / C. Alcántara, D. Edmondson, N. Moise [et al.] // *J. Psychosom Res*. – 2014. – Vol. 77, № 4. – P. 283-286.
82. Arterial stiffness is associated with depression in middle-aged men-the Maastricht Study / V. Onete, R.M. Henry, S. J. Sep [et al.] // *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. – 2018. – Vol. 43, № 2. – P. 111-119.
83. Aspects of diastolic dysfunction in patients with new and recurrent depression / M. Tudoran, C. Tudoran, T. Ciocarlie, C. Giurgi-Onucu // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. e0228449.
84. Assessment of psychiatric comorbidities and serotonergic or noradrenergic medication use on blood pressure using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring / S.K. Niazi, S.H. Memon, E.R. Lesser [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 1599-1607.
85. Association between depression and all-cause and cardiovascular mortality in chinese adults / R. Meng, C. Yu, N. Liu [et al.] // *JAMA network open*. – 2020. – Vol. 3, № 2. – P. e1921043
86. Association between depressive symptoms and arterial stiffness: a cross-sectional study in the general Chinese population / L. Peng, S. Bi, X. Liu [et al.] // *BMJ open*. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. e033408.

87. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. / E.L. Harshfield, L. Pennells, J. E. Schwartz [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 23. – P. 2396-2405.
88. Association between resting amygdalar activity and abnormal cardiac function in women and men: a retrospective cohort study / M. Fiechter, A. Roggo, I.A. Burger [et al.] // European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. – 2019. – Vol. 20, № 6, P. 625-632.
89. Association between sleep duration and sleep quality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis / A. Saz-Lara, M. Lucerón-Lucas-Torres, A.E. Mesas [et al.] // Sleep Health. – 2022. – Vol. 8, № 6. – P. 663-670.
90. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / A. Rosengren, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364, № 9438. – P. 953-962.
91. Association of Symptoms of Depression With Cardiovascular Disease and Mortality in Low-, Middle-, and High-Income Countries. / S. Rajan, M. McKee, S. Rangarajan [et al.] // JAMA Psychiatry. – 2020. – Vol. 77, № 10. – P. 1052–1063.
92. Associations between arterial stiffness, depressive symptoms and cerebral small vessel disease: cross-sectional findings from the AGES-Reykjavik Study / T.T. van Sloten, G.F. Mitchell, S. Sigurdsson [et al.] // Journal of psychiatry & neuroscience: JPN. – 2016. – Vol. 41, № 3. – P. 162-168.
93. Associations between depressive, anxiety, stress symptoms and elevated blood pressure: Findings from the CHCN-BTH cohort study and a two-sample Mendelian randomization analysis / H. Qi, F. Y. Wen, Y.Y. Xie [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2023 – Vol. 341. – P. 176-184.
94. Atlas, S.A. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition // J. Manag. care pharm. –2007. – Vol. 13, № 8 Suppl. S-b. – P. 9–20.

95. Autonomic modulation of cardiac activity across levels of sleep depth in individuals with depression and sleep complaints / M. Saad, L.B. Ray, M. Bradley-Garcia [et al.] // *Psychosomatic medicine*. – 2020. – Vol. 82, № 2. – P. 172-180.
96. Ayerbe, L. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis / L. Ayerbe, S. Ayis, C.D. Wolfe // *Br. J. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 202, № 1. – P. 14-21.
97. Bao, A.M. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus / A.M. Bao, G. Meynen, D.F. Swaab // *Brain research reviews*. – 2008. – Vol. 57, № 2. – P. 531-553.
98. Beurel, E. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble / E. Beurel, M. Toups, C. Nemeroff // *Neuron*. – 2020. – Vol. 107, № 2. – P. 234-256.
99. Brain angiotensin type-1 and type-2 receptors: cellular locations under normal and hypertensive conditions / C. Sumners, A. Alleyne, V. Rodríguez [et al.] // *Hypertension Research*. – 2020. – Vol. 43, № 4. – P. 281-295.
100. Brown, E.S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? / E.S. Brown, F.P. Varghese, B.S. McEwen // *Biol. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 55, № 1. – P. 1-9.
101. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2016. – Vol. 37, №42. – P. 3232–3245.
102. Carney, R.M. Depression and coronary heart disease. / R.M. Carney, K. E. Freedland // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 145-155.
103. Carotid artery stiffness and incident depressive symptoms: the Paris prospective study III / T.T. van Sloten, P. Boutouyrie, M. Tafflet [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2019. – Vol. 85, № 6. – P. 498-505.
104. Classical risk factors and inflammatory biomarkers: one of the missing biological links between cardiovascular disease and major depressive disorder / T.C. Baghai, G. Varallo-Bedarida, C. Born [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. 1740.

105. Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress / G.E. Miller, N. Rohleder, C. Stetler, C. Kirschbaum // *Psychosom Med.* – 2005. – Vol. 67, № 5. – P. 679–687.
106. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy / C. Templin, J.R. Ghadri, J. Diekmann [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, № 10. – P. 929–938.
107. Cognitive / affective and somatic / affective symptoms of depression in patients with heart disease and their association with cardiovascular prognosis: A meta-analysis / R. De Miranda Azevedo, A. M. Roest, P. W. Hoen, P. de Jonge // *Psychol Med.* – 2014. – Vol. 44, № 13. – P. 2689–2703.
108. Cohen, B.E. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease / B. E. Cohen, D. Edmondson, I.M. Kronish // *Am. J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 28, № 11. – P. 1295–1302.
109. Comorbid hypertension in patients with major depressive disorder—Results from a European multicenter study / G. Fugger, M. Dold, L. Bartova [et al.] // *European Neuropsychopharmacology.* – 2019. – Vol. 29, № 6. – P. 777–785.
110. Conceptual model of medication adherence in older adults with high blood pressure—An integrative review of the literature / M.G. Oori, F. Mohammadi, K. Norouzi [et al.] // *Current hypertension reviews.* – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 85–92.
111. Conn, V. S. Blood pressure outcomes of medication adherence interventions: systematic review and meta-analysis / V.S. Conn, T.M. Ruppap, J.A.D. Chase // *Journal of behavioral medicine.* – 2016. – Vol. 39, № 6. – P. 1065–1075.
112. Coronary heart disease mortality declines in the United states from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women / K. A Wilmot, M. O’Flaherty, S. Capewell [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132, № 11. – P. 997–1002.
113. Correction to: Gender differences and determinants of prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among adults in China and Sweden / A. Santosa, Y. Zhang, L. Weinehall [et al.] // *BMC Public Health.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1–5.
114. Corrigendum to «Global cognitive effects of second-generation antidepressants in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized

controlled trials» / M. Qin, J. Wu, Q. Zhou [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2022. – Vol. 155. – P. 371-379.

115. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder / R. Haapakoski, J. Mathieu, K.P. Ebmeier [et al.] // *Brain, behavior, and immunity*. – 2015. – Vol. 49. – P. 206-215.

116. Decreased nocturnal systolic blood pressure fall in older subjects with depression / A. Scuteri, G. Spalletta, M. Cangelosi [et al.] // *Aging clinical and experimental research*. – 2009. – Vol. 21, № 4. – P. 292-297.

117. Depression and anxiety are associated with a diagnosis of hypertension 5 years later in a cohort of late middle-aged men and women / A. Ginty, D. Carroll, T. Roseboom [et al.] // *J. Hum. Hypertens*. – 2013. – Vol. 27, № 3. – P. 187-190.

118. Depression and anxiety are associated with abnormal nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients / M. Sunbul, E. A. Sunbul, S. D. Kosker [et al.] // *Clinical and experimental hypertension*. – 2014. – Vol. 36, № 5. – P. 354-358.

119. Depression and cardiovascular disease in women: is there a common immunological basis? A theoretical synthesis / L. Wright, W. Simpson, R. J. Van Lieshout, M. Steiner // *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 56-69.

120. Depression and cardiovascular disease: The deep blue sea of women's heart / V. Bucciarelli, A.L. Caterino, F. Bianco [et al.] // *Trends in cardiovascular medicine*. – 2020. – Vol. 30, № 3. – P. 170-176.

121. Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals / A.J. Shah, E. Veledar, Y. Hong [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2011. – Vol. 68, № 11. – P. 1135-1142.

122. Depression and other common mental disorders global health estimates // World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2017. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>

123. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the

American Heart Association / J.H. Lichtman, E.S. Froelicher, J.A. Blumenthal [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, № 12. – P. 1350-1369.

124. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies / L. Meng, D. Chen, Y. Yang [et al.] // *J. Hypertens*. – 2012. – Vol. 30, № 5. – P. 842-851.

125. Depression induces bone loss through stimulation of the sympathetic nervous system / R. Yirmiya, I. Goshen, A. Bajayo [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 103, № 45. – P. 16876-16881.

126. Depression, anxiety, and arterial stiffness / A. Seldenrijk, H. P. van Hout, H. W. van Marwijk [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2011. – Vol. 69, № 8. – P. 795-803.

127. Depressive symptoms and 24-hour urinary norepinephrine excretion levels in patients with coronary disease: findings from the Heart and Soul Study / C. Otte, T.C. Neylan, S.S. Pipkin [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162, № 11. – P. 2139-2145.

128. Depressive symptoms as risk factor of cardiovascular mortality in older European men: the Finland, Italy and Netherlands Elderly (Fine) study / M. H. Kamphuis, S. Kalmijn, M. A. Tijhuis [et al.] // *Eur. J. of Cardiovasc Prev & Rehabil*. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 199-206.

129. Dickens, C. Depression in people with coronary heart disease: prognostic significance and mechanisms // *Current cardiology reports*. – 2015. – Vol. 17, № 10. – P. 1-10.

130. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / C.J. Murray, T. Vos, R. Lozano [et al.] // *The lancet*. – 2012. – Vol. 380, № 9859. – P. 2197-2223.

131. Discovery of novel L-type voltage-gated calcium channel blockers and application for the prevention of inflammation and angiogenesis / M. S. Saddala, A. Lennikov, A. Mukwaya [et al.] // *Journal of neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 17, №1. – P. 1-23.

132. Divergent hypertension-inducing manifestations between anxiety and depression: A cardio (anxiety) vascular (depression) perspective / L. Firulescu, R.M. May, G.R. Ferrer [et al.] // *Annals of Depression and Anxiety*. – 2017. – Vol. 4, № 2. – P. 1087.
133. Dziurkowska, E. Salivary cortisol in women with major depressive disorder under selective serotonin reuptake inhibitors therapy / E. Dziurkowska, M. Wesolowski, M. Dziurkowski // *Archives of women's mental health*. – 2013. – Vol. 16, № 2. – P. 139-147.
134. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ôunpuu [et al.] // *The lancet*. – 2004. – Vol. 364, № 9438 – P. 937-952.
135. Effect of sertraline as an add-on therapy in T2DM patients with comorbid depression: An open label randomized controlled trial / P.R. Kumar, A. Chatterjee, J.P. Behera, S. Patnaik // *Indian journal of endocrinology and metabolism*. – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 357.
136. Effects of dipping and psychological traits on morning surge in blood pressure in healthy people / L. FitzGerald, C. Ottaviani, I. B. Goldstein, D. Shapiro // *Journal of human hypertension*. – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 228-235.
137. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease / C. Pizzi, S. Mancini, L. Angeloni [et al.] // *Clin. Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 86, № 5 – P. 527-532.
138. Effects of SSRIs on peripheral inflammatory cytokines in patients with Generalized Anxiety Disorder / R. Hou, G. Ye, Y. Liu, X. Chen // *Brain, behavior, and immunity*. – 2019. – Vol. 81. – P. 105-110.
139. Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis / L. Wang, R. Wang, L. Liu [et al.] // *Brain, behavior, and immunity*. – 2019. – Vol. 79. – P. 24-38.
140. Epidemiology and prognostic implications of panic disorder and generalized anxiety disorder in patients with coronary artery disease: rationale and design for a longitudinal cohort study / G. Foldes-Busque, C.E. Dionne, S. Turcotte [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1-9.

141. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European heart journal*. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599-3726.
142. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / F.L. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227-3337.
143. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2016. – Vol. 37, № 29. – P. 2315.
144. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring / E.O'Brien, G. Parati, G. Stergiou [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2013. – Vol. 31, № 9. – P. 1731-1768.
145. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines / A. Cleare, C.M. Pariante, A.H. Young [et al.] // *Journal of Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 29, № 5. – P. 459-525.
146. Fallarino, F. Using an ancient tool for igniting and propagating immune tolerance: IDO as an inducer and amplifier of regulatory T cell functions / F. Fallarino, U. Grohmann // *Current medicinal chemistry*. – 2011. – Vol. 18, № 15. – P. 2215-2221.

147. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain / R. Dantzer, J.C. O'Connor, G.G. Freund [et al.] // *Nature reviews neuroscience*. – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 46-56.
148. Functional and cognitive impairment in the first episode of depression: A systematic review / S. Varghese, B.N. Frey, M.A. Schneider [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 145, № 2. – P. 156-185.
149. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression / S.G. Kornstein, A.F. Schatzberg, M.E. Thase [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, № 9. – P. 1445-1452.
150. Gender-dependent impact of major depression on autonomic cardiovascular modulation / A. Voss, M. K. Boettger, S. Schulz [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 1131-1138.
151. Generalized anxiety an major depressive disorders, their comorbidity and hypertension in middle-aged men / D. Carroll, A.C. Phillips, C. R. Gale, G. D. Batty // *Psychosom Med*. – 2010. – Vol. 72, № 1. – P. 16-19.
152. Geraets, A. F. Association of markers of microvascular dysfunction with prevalent and incident depressive symptoms: the Maastricht Study / A.E. Geraets, M.J. van Agtmaal, C.D. Stehouwer // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76, № 2. – P. 342-349.
153. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / H.A. Whiteford, L. Degenhardt, J. Rehm [et al.] // *The lancet*. – 2013. – Vol. 382, № 9904. – P. 1575-1586.
154. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365, № 9455. – P. 217–223.
155. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension / B. Zhou, P. Perel, G.A. Mensah [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2021. – Vol. 18, № 11 – P. 785-802.
156. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / Vol. Vos, C. Allen, M. Arora [et al.] // *Lancet*. – 2016. – T. 388, №10053. – P. 1545–1602.

157. Goldstein, C.M. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team / C.M. Goldstein, E. C. Gathright, S. Garcia // *Patient Prefer Adherence*. – 2017. – Vol. 11. – P. 547-559.
158. Grossman, A. Drug induced hypertension—An unappreciated cause of secondary hypertension / A. Grossman, F.H. Messerli, E. Grossman // *European journal of pharmacology*. – 2015. – Vol. 763. – P. 15-22.
159. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021-3104.
160. Halaris, A. Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease // *Curr. Top. Behav Neurosci*. – 2017. – Vol. 31. – P. 45-70.
161. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association / S.S. Virani, A. Alonso, E.J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 9. – P. e139-e596.
162. Heart-brain interactions in cardiac and brain diseases: why sex matters / A. Rossi, N. Mikail, S. Bengs [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2022. – Vol. 43, № 39 – P. 3971-3980.
163. Herrmann, C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale—a review of validation data and clinical results // *Journal of psychosomatic research*. – 1997. – Vol. 42, № 1. – P. 17-41.
164. Higher levels of serum IL-1 β and TNF- α are associated with an increased probability of major depressive disorder / R. Das, M.P.Z. Emon, M. Shahriar [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2021. – Vol. 295. – P. 113568.
165. Hostility, depression and incident cardiac events in the GAZEL cohort / N. Hamieh, P. Meneton, M. Zins [et al.] // *J. Affect Disord*. – 2020. – Vol. 266. – P. 381-386.
166. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States / K. Wolf-Maier, R.S. Cooper, H. Kramer [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43, № 1. – P. 10-17.

167. IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon β -adrenergic insult / H. Xiao, H. Li, J.J. Wang [et al.] // *European heart journal*. – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 60-69.
168. Immunocytochemical studies of the 5HT1A receptor in ventral medullary neurons that project to the intermediolateral cell column and contain serotonin or tyrosine hydroxylase immunoreactivity / C.J. Helke, S. Capuano, N. Tran, H. Zhuo // *Journal of Comparative Neurology*. – 1997. – Vol. 379, № 2. – P. 261-270.
169. Impact of sex and depressed mood on the central regulation of cardiac autonomic function / R.G. Garcia, K. Mareckova, L.M. Holsen [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2020. – Vol. 45, № 8. – P. 1280–1288.
170. Incidence of adverse events and comparative tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors for the treatment of anxiety, obsessive-compulsive, and stress disorders: a systematic review and network meta-analysis / N.P. Gosmann, M. de Abreu Costa, M. de Barros Jaeger [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2023. – Vol. 53, № 9 – P. 3783-3792.
171. Incidence of depression after stroke, and associated risk factors and mortality outcomes, in a large cohort of Danish Patients / T.S. Jorgensen, I.K. Wium-Andersen, M.K. Wium-Andersen [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2016. – Vol. 73, № 10. – P. 1032-1040.
172. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities / M. Bäck, A. Yurdagul, I. Tabas, P. T. Kovanen // *Nat. Rev. Cardiol*. – 2019. – Vol. 16, № 7. – P. 389–406.
173. Influence of beta-blockers on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Peller, K. Ozierański, P. Balsam [et al.] // *Cardiology journal*. – 2015. – Vol. 22, № 6. – P. 708-716.
174. Is there a link between depression, neurochemical asymmetry and cardiovascular function? / A.B. Segarra, I. Prieto, M. Martínez-Cañamero, M. Ramírez-Sánchez // *AIMS neuroscience*. – 2020. – Vol. 7, № 4. – P. 360.

175. Jokinen, J. HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients / J. Jokinen, P. Nordström // *Journal of Affective Disorders*. – 2009. – Vol. 116, № 1-2. – P. 88–92.
176. Kokras, N. Preclinical sex differences in depression and antidepressant response: Implications for clinical research / N. Kokras, C. Dalla // *Journal of neuroscience research*. – 2017. – Vol. 95, № 1-2. – P. 731-736.
177. Korkeila, J. Childhood adversities as predictors of incident coronary heart disease and cerebrovascular disease / J. Korkeila, J. Vahtera, K. Korkeila // *Heart*. – 2010. – Vol. 96, № 4. – P. 298-303.
178. Late-life depression is associated with arterial stiffness: a population-based study / H. Tiemeier, M.M. Breteler, N.M. van Popele [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2003. – Vol. 51, № 8. – P. 1105-1110.
179. Licht, C.M. Effects of antidepressants, but not psychopathology, on cardiac sympathetic control: a longitudinal study / C.M. Licht, B.W. Penninx, E.J. De Geus // *Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 37, № 11. – P. 2487-2495.
180. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication / R.C. Kessler, P. Berglund, O. Demler [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62, № 6. – P. 593-602.
181. Lina, M. The effect of depression on sleep quality and the circadian rhythm of ambulatory blood pressure in older patients with hypertension / M. Lina, Y. Li // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2017. – Vol. 39. – P. 49-52.
182. Liu, Y. Apolipoprotein M and sphingosine-1-phosphate complex alleviates TNF- α -induced endothelial cell injury and inflammation through PI3K/AKT signaling pathway / Y. Liu, L. Tie // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 279.
183. Long term blood pressure variability and risk of cognitive decline and dementia among older adults / M.E. Ernst, J. Ryan, E.K Chowdhury [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10, № 13. – P. e019613.
184. May measurement month 2019: the global blood pressure screening campaign of the International Society of Hypertension. / T. Beaney, A.E. Schutte, G.S. Stergiou [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76, № 2. – P. 333-341.

185. Menke, A. Is the HPA axis as target for depression outdated, or is there a new hope? // *Frontiers in psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – P. 101.
186. Mental stress-induced-myocardial ischemia in young patients with recent myocardial infarction: sex differences and mechanisms / V. Vaccarino, S. Sullivan, M. Hammadah [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, № 8. – P. 794-805.
187. Miller, V.M. Why are sex and gender important to basic physiology and translational and individualized medicine? // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2014. – Vol. 306, № 6. – P. H781-H788.
188. Mills, K.T. The global epidemiology of hypertension / K.T. Mills., A. Stefanescu, J. He // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2020. – Vol. 16, № 4. – P. 223-237.
189. Mohite, S. Exploring the evidence implicating the renin-angiotensin system (RAS) in the physiopathology of mood disorders / S. Mohite, M. Sanches, A.L. Teixeira // *Protein and Peptide Letters*. – 2020. – Vol. 27, № 6. – P. 449-455.
190. Muscle sympathetic nervous activity in depressed patients before and after treatment with sertraline / A.Z. Scalco, M. U. Rondon, I. C. Trombetta [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2009. – Vol. 27, № 12. – P. 2429-2436.
191. Nanou, E. Calcium Channels, Synaptic Plasticity, and Neuropsychiatric Disease / E. Nanou, W.A. Catterall // *Neuron*. – 2018. – Vol. 98, № 3. – P. 466-481.
192. Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon-gamma and stimulation of interleukin-10 secretion. / M. Maes, C. Song, A. Lin [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 1999. – Vol. 20, № 4. – P. 370-379.
193. Noncommunicable diseases / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2023. – URL: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/
194. Orzechowska, A. Influence of pharmacotherapy on cognitive functions in depression: A review of the literature / A. Orzechowska, M. Filip, P. Gałeczki // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2015. – Vol. 21. – P. 3643-3651.
195. Outcome of treatment with antidepressants in patients with hypertension and undetected depression / I. Diminic-Lisica, B. Popovic, J. Rebic [et al.] // *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. – 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 115-129.

196. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial / A. Zanchetti, S. Julius, S. Kjeldsen [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2006. – Vol. 24, № 11. – P. 2163-2168.
197. Oxidative stress in patients affected by primary aldosteronism / L. Petramala, P. Pignatelli, R. Carnevale [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2014. – Vol. 32, № 10. – P. 2022-2029.
198. Pariante, C.M. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments / C.M. Pariante, S. Lightman // *Trends in neurosciences*. – 2008. – Vol. 31, № 9. – P. 464-468.
199. Pavlidi, P. Sex Differences in Depression and Anxiety / P. Pavlidi, N. Kokras, C. Dalla // Cham: Springer International Publishing, 2023. – Vol. 62. – P. 103-132.
200. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta analysis of 82 studies / C.A. Köhler, T.H. Freitas, M.D. Maes [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2017. – Vol. 135, № 5. – P. 373-387.
201. Plotsky, P.M. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis / P.M. Plotsk, M.J. Owens, C.B. Nemeroff // *Psychiatr Clin North Am*. – 1998. – Vol. 21, № 2. – P. 293–307.
202. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis / J. Wang, X. Wu, W. Lai [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 8, № 7. – P. e017173.
203. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries / K. Kotseva, G. De Backer, D. De Bacquer [et al.] // *European journal of preventive cardiology*. – 2021. – Vol. 28, № 4. – P. 370-379.
204. Psychological health, well-being, and the mind-heart-body connection: a scientific statement from the American Heart Association /G.N. Levine, B.E. Cohen, Y. Commodore-Mensah [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, № 10. – P. e763-e783.

205. Psychological predictors of hypertension in the Framingham Study. Is there tension in hypertension? / J.H. Markovitz, K.A. Matthews, W.B. Kannel [et al.] // JAMA. – 1993. – Vol. 270, № 20. – P. 2439-2443.
206. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology / N. Pogosova, H. Saner, S.S. Pedersen [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. - 2015. – Vol. 22, № 10. – P. 1290-1306.
207. Psychosocial risk factors in women: Special reference to depression and posttraumatic stress disorder / V. Vaccarino, K. Orth-Gomer, N. Schneiderman, [et al.] // Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease in Women. Springer Cham. – 2015. – P. 63–86.
208. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease / T. Dar, A. Radfar, S. Abohashem [et al.] // Curr. Treat. Options Cardiovasc Med. – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 1-17.
209. Radloff, L.S. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population // Applied Psychological Measurement. – 1977. – Vol. 1, № 3. – P. 385-401.
210. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 233-271.
211. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T. H. Marwick, T. C. Gillebert, G. Aurigemma [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28, № 7. – P. 727-754.
212. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study / A. Tawakol, A. Ishai, R.A. Takx [et al.] // The Lancet. – 2017. – Vol. 389, № 10071. – P. 834-845.

213. Relaxant effects of antidepressants on human isolated mesenteric arteries / J.M. Vila, M. Pascual, G. Segarra [et al.] // *British journal of clinical pharmacology*. – 1999. – Vol. 48, № 2. – P. 223-229.
214. Salk, R.H. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms / R. H. Salk, J. S. Hyde, L. Y. Abramson // *Psychol Bull.* – 2017. – Vol. 143, № 8. – P. 783.
215. Sangkuhl, K. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) pathway / K. Sangkuhl, T. Klein, R. Altman // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2009. – Vol. 19, № 11. – P. 907-909.
216. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review / M.K. Jha, A. Qamar, M. Vaduganathan [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73, № 14. – P. 1827-1845.
217. Screening for depression in the general population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis / G. Vilagut, C. G. Forero, G. Barbaglia, J. Alonso // *Plos One*. – 2016. – Vol. 11, № 5. – P. e0155431.
218. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) bleeding risk: considerations for the consult-liaison psychiatrist / D. McFarland, D. Merchant, A. Khandai [et al.] // *Current psychiatry reports*. – 2023. – Vol. 25, № 3. – P. 113-124.
219. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: a narrative review / A.N. Edinoff, H. A. Akuly, T. A. Hanna [et al.] // *Neurology International*. – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 387-401.
220. Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease the cytokine-induced endothelial adhesion molecule expression, the endothelial adhesiveness to monocytes and the circulating levels of vascular adhesion molecules / J. Lekakis, I. I.konomidis, Z. Papoutsis [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 139, № 2. – P. 150-158.
221. Serotonin and serotonin transporters in the adrenal medulla: a potential concentrator for modulating the sympathetic response to stress / R.L. Brindle, M.B. Bauer, R.D. Blakely, K. P. Currie // *ACS Chemical Neurobiology*. – 2017. – Vol. 8, № 5. – P. 943-954.

222. Sertraline causes strong coronary vasodilation: possible relevance for cardioprotection by selective serotonin reuptake inhibitors / J.P. van Melle, H. Buikema, M. P van den Berg [et al.] // *Cardiovascular drugs and therapy*. – 2004. – Vol. 18, № 6. – P. 441-447.
223. Sertraline treatment decreased the serum levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in hematopoietic stem cell transplantation patients with depression; a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial / M. Tavakoli Ardakani, M. Mehrpooya, M. Mehdizadeh [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2020. – Vol. 55, № 4. – P. 830-832.
224. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome / A. Haider, S. Bengs, J. Luu [et al.]. // *Eur. Heart. J.* – 2020. – Vol. 41, № 13. – P. 1328–1336.
225. Sex differences in arterial hypertension: a scientific statement from the ESC Council on Hypertension, the European Association of Preventive Cardiology, Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions, the ESC Council for Cardiology Practice, and the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy / E. Gerdtts, I. Sudano, S. Brouwers [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43, № 46. – P. 4777-4788.
226. Sex differences in heart failure. / C.S. Lam, C. Arnott, A.L. Beale [et.al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, № 47. – P. 3859–3868.
227. Sex differences in mental stress induced myocardial ischemia in patients with coronary heart disease / V. Vaccarino, K. Wilmot, I.A. Mheid [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2016. – Vol. 5, № 9. – P. e003630.
228. Sex differences in mental stress-induced myocardial ischemia in young survivors of an acute myocardial infarction / V. Vaccarino, A.J. Shah, C. Rooks [et al.] // *Psychosom Med.* – 2014 – Vol. 76. – P. – 171–180.
229. Sex differences in outcomes after STEMI: effect modification by treatment strategy and age. / E. Cenko, J. Yoon, S. Kedev [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2018. – Vol. 178, № 5. – P. 632-639.
230. Sex differences in platelet reactivity and cardiovascular and psychological response to mental stress in patients with stable ischemic heart disease: insights from the REMIT

- study / Z. Samad, S. Boyl, M. Ersboll [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64, № 16. – P. 1669-1678.
231. Sex-and gender-based pharmacological response to drugs / F. Mauvais-Jarvis, H.K. Berthold, I. Campesi [et al.] // *Pharmacological reviews*. – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. 730-762.
232. Sex-dependent association between inflammation, neural stress responses, and impaired myocardial function / M. Fiechter, A. Haider, S. Bengs [et al.] // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2020. – Vol. 47. – P. 2010-2015.
233. Short-term sertraline treatment suppresses sympathetic nervous system activity in healthy human subjects / M.M. Shores, M. Pascualy, N.L. Lewis [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2001. – Vol. 26, № 4. – P. 433-439.
234. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018 / C. Albus, C. Waller, K. Fritzsche [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2019. – Vol. 108, № 11. – P. 1175–1196.
235. "So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from?" / M. Berk, L.J. Williams, F.N. Jacka [et al.] // *BMC medicine*. – 2013 – Vol. 11, № 1. – P. 1-16.
236. Steroid hormone secretion after stimulation of mineralocorticoid and NMDA receptors and cardiovascular risk in patients with depression / J. Nowacki, K. Wingenfeld, M. Kaczmarczyk [et al.] // *Translational psychiatry*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 109.
237. Stockmeier, C.A. Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter // *J. Psychiatr Res.* – 2003. – Vol. 37, № 5. – P. 357-373.
238. Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF- α system and HPA axis / H. Himmerich, E.B. Binder, H.E. Künzel [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60, № 8. – P. 882-888.
239. Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics / R.C. Veith, N. Lewis, O.A. Linares [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 51, № 5. – P. 411-422.

240. Sympathetic vasomotor tone is associated with depressive symptoms in young females: a potential link between depression and cardiovascular disease / M.A. Sanchez-Gonzalez, R.W. May, A.P. Koutnik [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 26, № 12. – P. 1389-1397.
241. Symptoms of depression and anxiety and adherence to antihypertensive medication / L.E. Bautista, L.M. Vera-Cala, C. Colombo, P. Smith // *Am. J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25, № 4. – P. 505-511.
242. Symptoms of depression in young adulthood is associated with unfavorable clinical- and behavioral cardiovascular disease risk factors / H. Klakk, P.L. Kristensen, L.B. Andersen [et al.] // *Preventive medicine reports.* – 2018. – Vol. 11. – P. 209-215.
243. Taleb, S. Inflammation in atherosclerosis // *Arch. Cardiovas Dis.* – 2016. – Vol. 109, № 12. – P. 708–715.
244. Targeting the renin angiotensin system for the treatment of anxiety and depression / S. Chrissobolis, A. Luu, R. Waldschmidt [et al.] // *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* – 2020. – Vol. 199. – P. 173063.
245. The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers / T.Y. Kuznetcova, V.A. Korneva, E.N. Bryantseva [et al.] // *Vascular. Health. and Risk. Management.* – 2014. – Vol. 10. – P. 247-251.
246. The effect of second-generation antidepressant treatment on the executive functions of patients with major depressive disorder: A meta-analysis study with structural equation models / E. Gudayol-Ferré, P. Duarte-Rosas, M. Peró-Cebollero, J. Guàrdia-Olmos // *Psychiatry Research.* – 2021. – Vol. 296. – P. 113690.
247. The effect of treatment response on endothelial function and arterial stiffness in depression. A prospective study / N. Kokras, E. Papadopoulou, G. Georgiopoulos [et al.] // *Journal of affective disorders.* – 2019. – Vol. 252. – P. 190-200.
248. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? / C. Anacker, P. A. Zunszain, L. Carvalho, C. M. Pariante // *Psychoneuroendocrinology.* – 2011. – Vol. 36, № 3. – P. 415-425.

249. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // *J. of the American Geriatrics Society* – 2005 – Vol. 53, № 4. – P. 695-699.
250. The Neuro-Inflammatory-Vascular Circuit: Evidence for a Sex-Dependent Interrelation? / C. Gebhard, S. Bengs, A. Haider, M. Fiechter // *Front Neurosci.* – 2020. – Vol. 14. – P. 614345.
251. The potential pathophysiological role of aldosterone and the mineralocorticoid receptor in anxiety and depression—Lessons from primary aldosteronism / H. Murck, L. Schlageter, A. Schneider [et al.] // *Journal of Psychiatric Research.* – 2020. – Vol. 130. – P. 82-88.
252. The prevalence of depression in general hospital inpatients: a systematic review and meta-analysis of interview-based studies / J. Walker, K. Burke, M. Wanat [et al.] // *Psychol. Med.* – 2018. – Vol. 48, № 14. – P. 2285 – 2298.
253. The renin–angiotensin system and its involvement in vascular disease / B.S. van Thiel, I. van der Pluijm, L. Riet [et al.] // *European journal of pharmacology.* – 2015. – Vol. 763. – P. 3-14.
254. The renin-angiotensin system in the central nervous system and its role in blood pressure regulation / P. Nakagawa, J. Gomez, J.L. Grobe, C.D. Sigmund // *Current hypertension reports.* – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 1-10.
255. The renin–angiotensin system: a possible new target for depression / J. Vian, C. Pereira, V. Chavarria [et al.] // *BMC medicine.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 1-13.
256. The risk of fatal arrhythmias associated with sertraline in patients with post-myocardial infarction depression / S.D. Gutlapalli, K. Prakash, K. M. Swarnakari [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. e28946.
257. The use of β -adrenergic receptor antagonists in psychiatry: a review / T.G. Boyce, N.T. Ballon, K.M. Certa, M. A. Becker // *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry.* – 2021. – Vol. 62, № 4. – P. 404-412.
258. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review / I. Bjelland, A.A. Dahl, T.T. Haug, D. Neckelmann // *J. Psychosom Res.* – 2002. – Vol. 52, № 2. – P. 69–77.

259. Tracey, K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, № 2. – P. 289-296.
260. Trends in blood pressure control among US adults with hypertension, 1999-2000 to 2017-2018 / P. Muntner, S.T. Hardy, L.J. Fine [et al.] // *Jama.* – 2020. – Vol. 324, № 12. – P. 1190-1200.
261. Vaccarino, V. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women / V. Vaccarino, J.D. Bremner // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2017. – Vol. 74. – P. 297–309.
262. Vaccarino, V. ESC Scientific Document Group Reviewers, Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation / V. Vaccarino, L. Badimon, J.D. Bremner // *Eur. Heart. J.* – 2020. – Vol. 41, № 17. – P. 1687–1696.
263. Vaccarino, V. Myocardial Infarction in Young Women // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139, № 8. – P. 1057-1059.
264. Valsartan reverses depressive/anxiety-like behavior and induces hippocampal neurogenesis and expression of BDNF protein in unpredictable chronic mild stress mice / G. Ping, Wu Qian, Ge Song, S. Zhaochun // *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* – 2014. – Vol. 124. – P. 5-12.
265. Voinov, B. Depression and chronic diseases: it is time for a synergistic mental health and primary care approach / B. Voinov, W.D. Richie, R.K. Bailey // *Prim. Care Companion CNS Disord.* – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 8.
266. Worldwide prevalence of hypertension: a pooled meta-analysis of 1670 studies in 71 countries with 29.5 million participants / H. Salem, D. M. Hasan, A. Eameash [et al.] // *JACC.* – 2018. – Vol. 71, № 11S. – P. A1819-A1819.
267. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants / B. Zhou, J. Bentham, M. Di Cesare [et al.] // *The Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10064. – P. 37–55.
268. Wu, Q. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. / Q. Wu, J.M. Kling // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95, № 6. – P. e2815.

269. Wyman, L. Depressed mood and cause-specific mortality: a 40-year general community assessment / L. Wyman, R.M. Crum, D. Celentano // *Ann. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 22, № 9. – P. 638-643.
270. Yap, A. F. Medication adherence in the elderly / A.F. Yap, T. Thirumoorthy, Y. H. Kwan // *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics.* – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 64-67.
271. Young women with coronary artery disease exhibit higher concentrations of interleukin 6 at baseline and in response to mental stress / S. Sulliva, M. Hammadah, K. Wilmot [et al.] // *Journal of the American Heart Association.* – 2018. – Vol. 7, № 23. – P. e010329.
272. Young, M.J. Mineralocorticoid receptors and pathophysiological roles for aldosterone in the cardiovascular system / M.J. Young, J.W. Funder // *Journal of hypertension.* – 2002. – Vol. 20, № 8. – P. 1465-1468.
273. Zigmond, A.S. Hospital Anxiety and Depression Scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361-370.
274. Zou, W. “Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression.” / W. Zou, R. Feng, Y. Yang // *PloS one.* – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. e0197267.
275. Zucker, I. Pervasive Neglect of Sex Differences in Biomedical Research / I. Zucker, B.J. Prendergast, A. K. Beery // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* – 2021. – Vol. 14, № 4. – P. a039156.
276. Zucker, I. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women / I. Zucker, B. J Prendergast // *Biology of sex differences.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1-14.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 2.1.	Критерии включения и исключения.....	32
Рисунок 2.2.	Дизайн исследования.....	33
Рисунок 2.3.	Рандомизация групп и терапия.....	35
Рисунок 2.4.	Типы СПАД.....	37
Рисунок 3.1.	Типы суточного профиля АД у больных АГ с и без ТДР...	45
Рисунок 3.2.	Превышение нормативных значений ИММЛЖ в группах мужчин и женщин с АГ и ТДР.....	49
Рисунок 3.3.	Варианты геометрии левого желудочка у больных АГ при наличии и без ТДР.....	50
Рисунок 4.1.	Динамика уровней офисного САД и ДАД у мужчин группы 1А.....	52
Рисунок 4.2.	Типы СПАД у мужчин группы 1А до и через 24 недели терапии.....	54
Рисунок 4.3.	Динамика уровней офисного САД и ДАД у мужчин группы 1Б.....	56
Рисунок 4.4.	Типы СПАД у мужчин группы 1Б до и через 24 недели терапии.....	58
Рисунок 4.5.	Количество мужчин с патологическим суточным профилем «non-dipper» и «night-peaker» до и после лечения.....	62
Рисунок 4.6.	Количество мужчин с физиологическим профилем «dipper» до и после лечения.....	62
Рисунок 4.7.	Динамика уровней офисного САД и ДАД у женщин группы 2А.....	64
Рисунок 4.8.	Типы СПАД у женщин группы 2А до и через 24 недели терапии.....	66

Рисунок 4.9.	Динамика уровней офисного САД и ДАД у женщин группы 2Б.....	68
Рисунок 4.10.	Типы СПАД у женщин группы 2Б до и после 24 недели терапии.....	70
Рисунок 4.11.	Количество женщин с физиологическим профилем «dipper» до и после лечения.....	74
Рисунок 4.12.	Количество женщин с патологическим суточным профилем «non-dipper» до и после лечения.....	74
Рисунок 5.1.	Варианты геометрии ЛЖ у мужчин группы 1А, исходно и после лечения.....	82
Рисунок 5.2.	Варианты геометрии ЛЖ у мужчин группы 1Б, исходно и после лечения.....	84
Рисунок 5.3.	Варианты геометрии ЛЖ в группах мужчин после завершения лечения.....	86
Рисунок 5.4.	Варианты геометрии ЛЖ у женщин группы 2А, исходно и после лечения.....	87
Рисунок 5.5.	Варианты геометрии ЛЖ у женщин группы 2Б, исходно и после лечения.....	89
Рисунок 5.6.	Варианты геометрии ЛЖ в группах женщин после завершения лечения.....	90
Рисунок 5.7.	Варианты геометрии ЛЖ в группах мужчин и женщин после завершения лечения.....	92
Рисунок 6.1.	Динамика уровней тревоги у мужчин и женщин по шкале HADS.....	98
Рисунок 6.2.	Динамика уровней депрессии у мужчин и женщин по шкале HADS.....	99
Рисунок 6.3.	Динамика уровней депрессии у мужчин и женщин по шкале CES-D.....	99

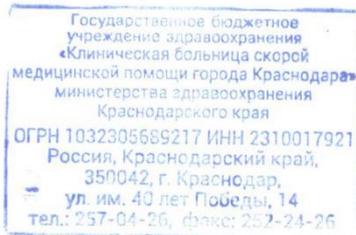
Таблица 2.1.	Клиническая характеристика групп мужчин и женщин с АГ в сочетании с ТДР и без на момент включения в исследование.....	34
Таблица 2.2.	Клиническая характеристика групп мужчин и женщин с АГ и ТДР на момент включения в исследование.....	35
Таблица 3.1.	Показатели СМАД у мужчин и женщин с АГ в сочетании и без ТДР.....	44
Таблица 3.2.	Основные параметры артериальной ригидности и центрального давления в аорте у мужчин и женщин с АГ в сочетании и без ТДР.....	47
Таблица 3.3.	Показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у мужчин и женщин с АГ в сочетании и без ТДР.....	48
Таблица 3.4.	Сравнение показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у мужчин и женщин с АГ и ТДР..	48
Таблица 4.1.	Изменение показателей СМАД у мужчин, получавших АГТ и сертралин.....	53
Таблица 4.2.	Изменение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у мужчин, получавших АГТ и сертралин.....	55
Таблица 4.3.	Изменение показателей СМАД у мужчин, получавших АГТ.....	57
Таблица 4.4.	Изменение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у мужчин, получавших АГТ...	59
Таблица 4.5.	Изменение показателей СМАД в группах мужчин на фоне различных вариантов терапии.....	61
Таблица 4.6.	Изменение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у мужчин на фоне различных вариантов терапии.....	63

Таблица 4.7.	Изменение показателей СМАД у женщин, получавших АГТ и сертралин.....	65
Таблица 4.8.	Изменение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у женщин, получавших АГТ и сертралин.....	67
Таблица 4.9.	Изменение показателей СМАД у женщин, получавших АГТ.....	69
Таблица 4.10.	Изменение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у женщин, получавших АГТ..	71
Таблица 4.11.	Изменение показателей СМАД в группах женщин на фоне различных вариантов терапии.....	73
Таблица 4.12.	Изменение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у женщин на фоне различных вариантов терапии.....	75
Таблица 4.13.	Сравнение показателей СМАД у мужчин и женщин через 24 недели.....	78
Таблица 4.14.	Сравнение показателей артериальной ригидности и центральной гемодинамики у мужчин и женщин через 24 недели.....	79
Таблица 5.1.	Изменение основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у мужчин на фоне АГТ и антидепрессанта.....	82
Таблица 5.2.	Изменение основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у мужчин на фоне АГТ.....	83
Таблица 5.3.	Сравнительная эффективность влияния двух вариантов терапии на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у мужчин.....	85

Таблица 5.4.	Изменение основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у женщин на фоне АГТ и антидепрессанта.....	87
Таблица 5.5.	Изменение основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у женщин на фоне АГТ.....	88
Таблица 5.6.	Сравнительная эффективность влияния двух вариантов терапии на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у женщин.....	90
Таблица 5.7.	Сравнительная эффективность влияния АГТ и сертралина на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у мужчин и женщин.....	91
Таблица 6.1.	Динамика показателей тревоги и депрессии по шкале HADS, депрессии по шкале CES-D у мужчин с АГ и ТДР..	94
Таблица 6.2.	Динамика показателей тревоги и депрессии по шкале HADS, депрессии по шкале CES-D у женщин с АГ и ТДР.	96
Таблица 6.3	Динамика когнитивного статуса у мужчин и женщин с АГ и ТДР на фоне двух вариантов терапии.....	101

ПРИЛОЖЕНИЕ А.

Акты об использовании предложений



УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач ГБУЗ «КБСМП г. Краснодара» МЗ КК
 Босак Н.В.
 2021 г.

**АКТ
 об использовании предложения**

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: оптимизация комбинированной психокорригирующей и антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами.

НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, в рамках которой разработано предложение: «Гендерные особенности эффективности комбинированной антигипертензивной и психокорригирующей фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
 заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинский наук, профессор Скибицкий Виталий Викентьевич

ИСПОЛНИТЕЛИ:
 аспирант кафедры госпитальной терапии Гинтер Юлия Евгеньевна

ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: с февраля 2021 г.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ: для лучшего контроля артериальной гипертонии у больных с неконтролируемой артериальной гипертонией и тревожно – депрессивными расстройствами целесообразно присоединение антидепрессанта к традиционной антигипертензивной терапии. Индивидуализированный подход к фармакотерапии у данной категории больных, а именно выявление и своевременная коррекция тревожно – депрессивного расстройства способствует уменьшению риска кардиоваскулярных осложнений, частоты и сроков госпитализации.

Зав. кардиологическим
 Отделением №2,
 кандидат медицинских наук



Н.А. Спирупулос

Авторы предложения:



Ю.Е. Гинтер

« 02 февраля 2021 г.



УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач ГБУЗ «КБСМУ г. Краснодара» МЗ КК
 Босак Н.В.
 «18» _____ 2020 г.



АКТ
об использовании предложения

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: оптимизация комбинированной психокорригирующей и антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами.

НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, в рамках которой разработано предложение: «Гендерные особенности эффективности комбинированной антигипертензивной и психокорригирующей фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
 заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
 доктор медицинский наук, профессор Скибицкий Виталий Викентьевич

ИСПОЛНИТЕЛИ:
 аспирант кафедры госпитальной терапии Гинтер Юлия Евгеньевна

ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: с февраля 2020 г.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ: присоединение антидепрессанта к традиционной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами продемонстрировало более быстрое достижение целевых уровней артериального давления на фоне приема меньших доз антигипертензивных препаратов, что позволяет рекомендовать данный вариант терапии как предпочтительный у этой категории больных в отношении уменьшения частоты и сроков госпитализации, снижения кардиоваскулярных осложнений.

Зав. кардиологическим
 Отделением №2,
 кандидат медицинских наук

Н.А. Спиropулос

Авторы предложения:

Ю.Е. Гинтер

«18 февраля» 2020 г.



УТВЕРЖДАЮ
Главный врач ГБУЗ г. Сочи
«Городская больница №4» МЗ КК
Лукьянченко И.В.
февраля 2021 г.

АКТ
об использовании предложения

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: оптимизация комбинированной психокорректирующей и антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами.

НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, в рамках которой разработано предложение: «Гендерные особенности эффективности комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинский наук, профессор Скибицкий Виталий Викентьевич

ИСПОЛНИТЕЛИ:
аспирант кафедры госпитальной терапии Гинтер Юлия Евгеньевна

ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: с февраля 2021 г.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ: для лучшего контроля артериальной гипертонии у больных с неконтролируемой артериальной гипертонией и тревожно – депрессивными расстройствами целесообразно присоединение антидепрессанта к традиционной антигипертензивной терапии. Индивидуализированный подход к фармакотерапии у данной категории больных, а именно выявление и своевременная коррекция тревожно – депрессивного расстройства способствует уменьшению риска кардиоваскулярных осложнений, частоты и сроков госпитализации.

Зав. кардиологическим
Отделением №2,
кандидат медицинских наук

А.С. Калужная

Авторы предложения:

Ю.Е. Гинтер

«_5_» февраля 2021 г.



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ г. Сочи
«Городская больница №4» МЗ КК
Лукьянченко И.В.
«13» февраля 2020 г.

**АКТ
об использовании предложения**

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: оптимизация комбинированной психокорректирующей и антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами.

НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, в рамках которой разработано предложение: «Гендерные особенности эффективности комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинский наук, профессор Скибицкий Виталий Викентьевич

ИСПОЛНИТЕЛИ:

аспирант кафедры госпитальной терапии Гинтер Юлия Евгеньевна

ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: с февраля 2020 г.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ: присоединение антидепрессанта к традиционной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами продемонстрировало более быстрое достижение целевых уровней артериального давления на фоне приема меньших доз антигипертензивных препаратов, что позволяет рекомендовать данный вариант терапии как предпочтительный у этой категории больных в отношении уменьшения частоты и сроков госпитализации, снижения кардиоваскулярных осложнений.

Зав. кардиологическим
Отделением №2,
кандидат медицинских наук

А.С. Калужная

Авторы предложения:

Ю.Е. Гинтер

«13» февраля 2020 г.