

**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

На правах рукописи

**УДК 616.12-008.331.1-053.9;
616.89-008.454**

Халикова Наргис Абдурашидовна

**Влияние комбинированной терапии на структурно –
функциональные параметры сердца у больных гипертонической
болезнью пожилого возраста с
коморбидной депрессией**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

**Научный руководитель,
доктор медицинских наук,
доцент Ш.Ф. Одинаев**

Душанбе - 2024

Оглавление

Перечень сокращений, и условных обозначений	4
Введение	6
Общая характеристика исследования.....	10
Глава 1. Современные аспекты гипертонической болезни	16
1.1. Ремоделирование миокарда левого желудочка при артериальной гипертонии	18
1.2. Коморбидная депрессия и сердечно - сосудистые заболевания	28
1.3. Комбинированная терапия артериальной гипертензии	38
1.4. Применение антидепрессантов в кардиологической практике.....	45
Глава 2. Материал и методы исследования	53
2.1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов	53
2.2. Методы исследования.....	59
2.3. Статистическая обработка данных	63
Глава 3. Анализ и динамика изменений клинико-инструментальных показателей на фоне комбинированной медикаментозной терапии гипертонической болезни у лиц пожилого возраста	64
3.1. Динамика психологического состояния пациентов на фоне лечения.....	64
3.2. Динамика структурно-функциональных изменений левых отделов сердца на фоне комбинированной терапии.....	70
3.3. Ремоделирование миокарда левого желудочка сердца на фоне проводимой терапии	76
3.4. Корреляционные взаимосвязи депрессии и определённых кардиогемодинамических показателей	78
Глава 4. Показатели отдалённых результатов и неблагоприятные прогностические критерии при лечении гипертонической болезни	88

Глава 5. Обзор результатов исследования	108
Выводы.....	126
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	127
Список литературы.....	128
Публикации по теме диссертации.....	151

Список сокращений и условных обозначений

АД -	артериальное давление
АГ-	артериальная гипертония
АК-	антагонисты кальция
АМКР	антагонистов минералокортикоидных рецепторов
ББ-	бета-адреноблокаторы
БРА-	блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВОЗ-	Всемирная организация здравоохранения
ГБ -	гипертоническая болезнь
ГМЛЖ -	гипертрофия миокарда левого желудочка
ДАД -	диастолическое артериальное давление
ГМЛЖ	гипертрофия миокарда левого желудочка
ИММ ЛЖ-	индекс массы миокарда левого желудочка
ИБС-	ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ-	индекс массы миокарда левого желудочка
ИАПФ-	ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
КГЛЖ-	концентрическая гипертрофия левого желудочка
КРЛЖ-ЛЖ-	концентрическое ремоделирование левого желудочка левый желудочек
ММЛЖ-	масса миокарда левого желудочка
ОТС ЛЖ-	относительная толщина стенок левого желудочка
ОТСЛЖ-	относительная толщина левого желудочка
РТ-	Республика Таджикистан
РФ-	Российская Федерация
РААС-	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ССС-	сердечно-сосудистая система
СН-	сердечная недостаточность
ССО-	сердечно-сосудистые осложнения
САД-	систолическое артериальное давление

СИОЗС-	селективный ингибитор обратного захвата серотонина
ССР-	сердечно-сосудистые расстройства
ССЗ-	сердечно-сосудистые заболевания
ТЦА-	трициклические антидепрессанты
ТЗСЛЖ-	толщина задней стенки левого желудочка
ФВ-	фракция выброса
ЭГЛЖ-	эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
HADS -	(Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии
ЭКГ-	электрокардиография
Эхо КГ-	эхокардиография
ЭГЛЖ-	эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

Введение

Актуальность темы исследования. По данным официальной статистики гипертоническая болезнь (ГБ) продолжает занимать лидирующее место в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы, составляя к началу 2020 года 30,2% среди лиц мужского пола и 24,8% у женщин [Климов А. В. и др., 2018; Амлаев К.Р. и др., 2021; G.S. Stergioua, 2021]. В геронтологической практике данное заболевание приобретает особую актуальность в связи с неуклонным ростом среди лиц пожилого возраста, имеющих множество коморбидных заболеваний, что в конечном итоге определяет качество их жизни [Дашиева Е.Б. и др., 2020; T. Unger, 2020; Котова М. Б. и др., 2021;]. В тоже время прогноз заболевания определяется множеством факторов риска и достижением целевых уровней артериального давления (АД), эффективностью проводимой терапии, приверженностью к лечению, а также патологией пожилого и старческого возраста.

Патогенетические аспекты ГБ к настоящему времени достаточно хорошо изучены, но по-прежнему остаются вопросы активного изучения механизмов регуляции артериального давления. По данным аспектам большинство авторов сходятся во мнении о ведущей роли психологического равновесия пациента [Штонда. М.В. и др., 2021]. В данном плане тесная взаимосвязь сердечно-сосудистой патологии с тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) у пациентов с ГБ по оценкам экспертов ВОЗ уступает по частоте лишь ишемическая болезнь сердца (ИБС). Для Республики Таджикистан данные аспекты вызывают особую актуальность, что обусловлено высокой частотой депрессивных расстройств, обусловленные низким социально-экономическим уровнем жизни населения [Шарипова Х.Ё. и др., 2022]. В литературных сведениях указано, что тревожно-депрессивные состояния в пожилом возрасте необходимо считать независимыми факторами риска, определяющими качество жизни пациента, эффективность лечебных мероприятий и прогноз выживаемости [Н.Т. Ватулин. И др., 2012; О.Н. Крючкова. И др., 2021; S. Brouwers, 2021]. Практический опыт работы врачей кардиологов показал

высокую частоту аффективных расстройств у лиц пожилого возраста (у более 52%), определяя частоту кризовых и других кардиальных событий со стороны органов «мишеней» [Ефанов А.Ю. и др., 2017; Штонда М.В. и др., 2021]. В этой связи появляется необходимость учёта таких состояний в комплексном лечении, а также выявлении их ранних предикторов и маркеров. В литературе последних лет в данном аспекте часто появляются научные публикации, указывающие на связь тревожно-депрессивных расстройств после перенесенной ковидной инфекции и кардиальными событиями, увеличиваясь в 1,5-2,5 раза [Чазова И.Е. и др., 2020; A. Elagizi, 2018; C.J. Lavie. et al., 2018].

Предметом последних дискуссий авторов является связь тревожных и депрессивных состояний с формированием функциональных нарушений со стороны сердца, что в конечном итоге отрицательно отражается на морфофункциональных параметрах миокарда, ритме сердца и возможностях коронарного резерва [Ефанов А.Ю., 2022].

После открытия трициклических антидепрессантов успешное их применение продолжалось в течение многих лет при аффективных и тревожных расстройствах у лиц молодого и пожилого возраста. По истечению определённых сроков применения большая часть пациентов стала отмечать множество побочных эффектов, что особенно регистрировалось при сочетанном назначении с гипотензивными препаратами, сердечными гликозидами, β -блокаторами. Это обстоятельство стало основной причиной ограничения их применения во многих кардиологических клиниках мира [Чазова И. Е., 2018]. Более лучшими в фармакологическом плане антидепрессантами для лиц пожилого возраста являются новые препараты, обладающие селективностью к ингибиторам захвата серотонина. Многолетние клинические испытания показали их высокую эффективность, отсутствие побочных эффектов, что позволило в последние годы широко применять их в кардиологической практике. Расширен круг и диапазон показаний к применению антидепрессантов нового поколения при тревожно-депрессивных состояниях у лиц пожилого возраста [Котов Н.М., 2012; Хамидов Н.Х., 2013,

Шавловская О.А., 2019]. Индивидуальные особенности организма не всегда могут гарантировать хороший результат и в этой связи вопросы их применения при аффективных расстройствах, высокой коморбидности в пожилом возрасте остаются спорными и малоизученными. К сегодняшнему дню остаются не до конца изученными влияние современных антидепрессантов (СИОЗС) на процессы ремоделирования и насосную функцию сердца у лиц старших возрастов АГ с коморбидными аффективными нарушениями.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы.

Литературные источники последних лет свидетельствуют о различных формах клинического течения ГБ с вовлечением в процесс различных органов мишеней [Крючкова О.Н., 2016] Основные клинические варианты течения обусловлены возрастно-половыми особенностями, аспектами коморбидности, а также нервно-психическими расстройствами, что неизбежно ведёт к стойким повышениям АД, которые нельзя исключать при назначении терапии. Множество патогенетических аспектов гипертонической болезни в республике были рассмотрены с позиций эпидемиологических и этиологических особенностей, клинической картины, тогда как зачастую пусковым патогенетическим фактором у большей части пациентов являются тревожно-депрессивные состояния. Современная практическая кардиология диктует необходимость коррекции артериального давления в комбинации с препаратами, влияющими на нервную систему. Исследованиями ряда авторов в области терапии тревожно-депрессивных состояний на фоне коморбидности и артериальной гипертензии на сегодняшний день в республике остаются малоизученными [Султонов Х.С., 2017; Негматова Г., 2018; Шарипова Х.Ё., 2022]. Отечественная фармакологическая промышленность предлагает широкий ассортимент комбинированных гипотензивных препаратов подбор, которых нередко становится затруднительным в аспекте стабилизации артериального давления и ремоделирования миокарда. В этой связи целесообразным является изучение аспектов формирования стойкой гипертензии в системе единого механизма от начальных этиологических

факторов до вопросов терапии и улучшения диастолической функции миокарда. Несмотря на множество научных исследований в области кардиологии остаются без внимания вопросы отдалённых результатов лечения с изучением критериев неблагоприятных прогностических признаков и критериев. Интерес представленных исследований также вызван разнонаправленностью вопросов этиопатогенетической терапии, где авторы расходятся во мнении применения различных групп антигипертензивных препаратов [Гараев А.Т., 2019; Конради А. О., 2020; Бочкарева Е. В., 2020]. Учитывая, что в республике увеличивается доля лиц пожилого возраста с разнообразными вариантами тревожно-депрессивных состояний в работе проведена дискуссия по вопросам фармакотерапии, особенностям формирования осложнений, ремоделирования миокарда и разработкой неблагоприятных прогностических критериев [Хамидов Н.Х., А.Б. Смулевич, 2014; Л. Л. Берштейн, 2019].

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.

Диссертационные исследования выполнены согласно научно-исследовательской работе кафедры внутренних болезней №2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Патогенетические особенности сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Таджикистан» (срок выполнения 2016-2020 гг.). Отдельные этапы работы являлись частью научного исследования, выполненного в рамках государственной программы «Национальная стратегия здоровья населения Республики Таджикистан», срок выполнения 2010-2020 гг. Научные исследования проведены согласно правилам и нормам этического комитета и международными протоколами (2017г.).

Общая характеристика исследования

Цель исследования: изучить влияние комбинированных гипотензивных препаратов с антидепрессантами на морфо-функциональные параметры сердца у больных гипертонической болезнью пожилого возраста с оценкой отдалённых результатов.

Задачи исследования.

1. Определить частоту и характер нарушений структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у пациентов гипертонической болезнью пожилого возраста на фоне тревожно-депрессивных расстройств.

2. Изучить влияние комбинированной гипотензивной терапии с антидепрессантами на психоэмоциональный статус у пожилых пациентов ГБ с тревожно-депрессивными расстройствами.

3. Оценить влияние проводимой терапии на процессы ремоделирования сердца и сократительную способность миокарда у пожилых больных гипертонической болезнью с тревожно-депрессивными расстройствами.

4. Оценить отдалённые результаты лечения, установить неблагоприятные прогностические критерии и факторы, снижающие приверженность к лечению гипертонической болезни в пожилом возрасте.

Объект исследования. Материалом диссертационных исследований послужили пациенты пожилого возраста, страдающие гипертонической болезнью с подтверждённым диагнозом клинико-инструментальными методами исследования (80 человек). Все клинические и лабораторные исследования проведены согласно протоколу исследования и клиническим рекомендациям, утверждённых МЗиСЗН РТ (2019г.). Обследование и стационарное лечение проведено в кардиологическом и терапевтическом отделениях городского медицинского центра г. Душанбе.

Предмет исследования. Предметом исследования послужило выявление ранних тревожно-депрессивных состояний, усугубляющих повышенное АД с

последующим анализом корреляционных связей с показателями инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, тестами оценки тревоги). Предметом исследования также было изучение эффективности проводимой терапии в сравнительном аспекте.

Научная новизна исследования. Диссертационная работа представлена в виде научных клинических исследований и является одной из первых в аспекте оценки отдалённых результатов и анализа неблагоприятных критериев у лиц пожилого возраста с ГБ. Выявлены особенности клинических проявлений ГБ у пожилых больных с тревожно-депрессивными расстройствами: наличие аффективных расстройств часто способствует кризовому её течению, значительно ухудшает приверженность больных к лечению. Установлено отрицательное влияние коморбидных тревожно-депрессивных расстройств на процессы ремоделирования левого желудочка сердца при ГБ пожилого возраста. Показано, что у данной категории больных преобладает наиболее неблагоприятный в прогностическом отношении концентрическое изменение геометрии миокарда ЛЖ. Идентифицированы основные отклонения систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ у пациентов пожилого возраста на фоне гипертонической болезни, обусловленные влиянием тревожно-депрессивных расстройств.

Показано улучшение морфофункциональных параметров левого желудочка сердца и сократительной функции миокарда у обследованных пациентов при применении комбинированной антигипертензивной терапии с антидепрессантами. Проведён анализ числа осложнений в динамике 3-ёх летнего наблюдения, на основе которых выявлены неблагоприятные прогностические критерии формирования осложнений.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Результаты исследований позволят своевременно проводить постановку развёрнутого клинического диагноза, оценить тяжесть течения заболевания, а также определить прогноз и более оптимально подобрать стратегию лечения. Установлены ранние клинические, лабораторные предикторы формирования

жизнеугрожающих осложнений. С клинической точки зрения показаны основные нарушения со стороны геометрических показателей миокарда. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности оценки психо – эмоционального статуса пожилых больных ГБ с целью выявления тревожно – депрессивных расстройств. Констатировано, что тревожно – депрессивные расстройства отрицательно влияют на функциональные параметры сердца у лиц пожилого возраста ГБ. Своевременная антигипертензивная терапия в комбинации с антидепрессантами улучшает процессы ремоделирования ЛЖ сердца у пожилых больных ГБ. Анализ неблагоприятных критериев позволяет для практической медицины своевременно предупредить формирование жизнеугрожающих состояний.

Положения выносимые на защиту:

- Коморбидные тревожно-депрессивные состояния усугубляют клиническое течение гипертонической болезни, сократительную функцию и процессы ремоделирования левого желудочка у пациентов пожилого возраста. При этом основным направлением изменения геометрии миокарда ЛЖ является концентрическая ремоделяция миокарда ЛЖ.

- Исходом длительного состояния повышенных уровней артериального давления является гипертрофия миокарда ЛЖ, увеличением массы миокарда ЛЖ, размеров левых отделов сердца, а также систолической дисфункцией в виде снижения фракций выброса и укорочения. Такие состояния усугубляются при наличии гипертонической болезни III стадии и высокой частотой коморбидных состояний.

- Комбинированная гипотензивная терапия селективными антидепрессантами в сочетании с ингибиторами АПФ и тиазидами улучшает систолическую функцию миокарда, положительно влияет на морфологические параметры сердца, с увеличением числа случаев с благоприятными типами ремоделирования и уменьшению числа больных с концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка.

- Пациенты пожилого возраста с гипертонической болезнью, имеющие минимум два неблагоприятных прогностических критерия на фоне низкой приверженности к лечению имеют высокий риск формирования жизнеугрожающих осложнений в годовой период.

Степень достоверности результатов. Исследования представляют собой когортные проспективные исследования. Достоверность обусловлена высокой широтой исследования по кардиологическим отделениям с большим объёмом исследований. Объём исследований включает исследования стационарных и амбулаторных медицинских карт, результатов инструментальных методов исследования. Заключение и результаты по практическому применению достоверны и обеспечены широтой выборки, обширностью первичного материала, количественным и качественным анализом результатов исследования. Все исследования выполнены в соответствии и согласно этических принципов и протоколов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, 1989 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа посвящена разделу кардиологии из цикла внутренних болезней. Исследования также затрагивают основные проблемы сердечно-сосудистой, патологии и в частности гипертонической болезни, аспектов артериальной гипертензии и соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни: подпункт 3.4 (Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов); подпункт 3.7. (Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека); 3.8. (Клинические проявления внутренних органов).

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования: Учёной степени в исследования. Автором на основании анализа литературы по теме диссертационной работы составлен обзор. Разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи работы, налажена методика обследования больных до и после курса лечения препаратами. Принимала непосредственное участие

при проведении анкетирования и исследования морфофункциональных параметров сердца включенных в исследование больных. Статистическая обработка материала и написание работы выполнены лично автором.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: годовых научно-практических конференциях ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе 2009-2015), годовых научно-практических конференциях молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе 2008-2015), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва 2008, 2010, 2011), Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», (Москва 2009, 2012), конгрессе кардиологов Кавказа с международным участием (Кабардино-Балкарская Республика 2011), конгрессе «Здравоохранение Российской Федерации, стран СНГ и Европы» (Москва 2011), IV-ом международном форуме кардиологов и терапевтов (Москвы 2015). Апробация диссертационной работы проведена на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 01.01.2022 г.).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертационного исследования опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах компьютерного текста (Time New Roman-14; абзац-1,5). Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы (глава 1), материала и методов исследования (глава 2), 2 глав результатов собственных исследований, обзора результатов исследования, выводов, рекомендаций по практическому применению результатов, списка литературы, который включает в общем числе 200 источников, из которых 135 составляют

отечественные авторы стран СНГ и 65 зарубежные авторы. Диссертационная работа содержит 25 таблиц и 9 рисунков.

Глава 1. Современные аспекты гипертонической болезни

В современной медицине различают следующие понятия о повышенном артериальном давлении. Согласно всем мировым критериям АГ обозначают синдромом при котором регистрируется повышенное АД (для систолического более 140 мм рт.ст., для диастолического более 90 мм рт.ст). Одной из самой распространённых форм АГ по-прежнему на протяжении многих десятилетий считается ГБ, которую принято считать хроническим заболеванием при котором повышение артериальное давление не связано с поражением каких-либо органов и систем. Данный термин предложен в 1948 году Г. Ф. Лангом и соответствует термину “эссенциальная гипертензия” и “артериальная гипертензия” [174]. Кроме того, в практической медицине нередко встречаются вторичные (симптоматическая) АГ, что обусловлено причинной связью повышения АД. В тоже время различаются «гипертонический криз» (ГК)- это те состояния, которые сопровождаются выраженным и стойким повышением АД с острым поражением внутренних органов и систем, органов-мишеней.

Гипертоническая болезнь (эссенциальная) гипертензия можно в современной медицине уверено называть проблемой века и “болезнью века”, поскольку является самой распространённой формой сердечно-сосудистой патологией [6, 179]. В тоже время многие вопросы этиопатогенеза, клинического течения и прогностной оценки имеет ряд своих особенностей и изменяются в силу постоянного расширения влияния факторов риска, средовой среды человека [130, 144, 200].

Повышенное АД по оценкам коллег ВОЗ регистрируется наиболее широко среди развитых в экономическом плане стран с до 20-24% и зачастую форма гипертензии патогенетически вызвана гипертонической болезнью. Следовательно, большая часть населения многих стран мира постоянно подвержено влиянию не только повышенного АД и гипертензии, но формированию осложнений (инсульт, ИМ, ИБС, прогрессирующий атеросклероз тромбэмболические осложнения, нефросклероз [119. 160, 161].

Современная медицина располагает широким спектром гипотензивных лекарств, которые позволяют своевременно проводить коррекцию АД, снизить риск формирования осложнений. Однако, не всегда медикаментозная терапия гарантирует оптимальный результат и последняя продолжает поражать лиц зрелого трудоспособного возраста с профессиональным опытом работы и потенциальными возможностями. В этой связи совокупность ущерба и его последствий для страны в целом ставит данную проблему в категорию медико-социальных проблем [10, 52, 67, 100].

Как известно общее представление о АГ как самостоятельной форме заболевания сформулировано в конце прошлого столетия, патогенетическая причина до наших дней остаётся малоизученной, оставаясь загадкой века. Так, благодаря фундаментальным исследованиям, посвящённым тонким аспектам микроэлементов в становлении АГ, психоэмоциональных расстройствах патогенетическая природа повышения АД стала проясняться в наши дни [14, 162].

Фундаментальные первоисточники учения о гипертензии принадлежат трудам Р. Брайта, который ещё в 1936 г. Выявил у ряда пациентов ГМЛЖ, объясняя это компенсаторным усилением работы сердца для обеспечения адекватного капиллярного кровотока. Его недоучётом стало то, что он не связывал увеличение левого желудочка вообще с артериальным давлением, а искал другие факторы его увеличения. Только дальнейшие исследования Л. Траубе (1956), Дж. Джонсон (1877) наглядно показали связь повышения АД и гипертензии с утолщением мышцы сердца. Необходимо обратить внимание, что уже тогда имелись анатомические и клинические доказательства существования гипертензии и как ещё одно упущение авторов, не связанное с поражением почек. Большинство авторов того времени эту форму гипертензии связывали с артериосклерозом. Только в 20 веке на происхождение гипертензии сформировались несколько патогенетических направлений, среди которых была и почечная. По мнению авторов важным звеном данного направления считалось перестройка сосудов и периферических артерий и изменение в них сопротивления вследствие почечной патологии. До наших

дней данное направление было изучено на микроскопическом уровне и повышение АД, не связанное ни поражением почек и не связанное с артериосклерозом, стали именовать как “эссенциальная гипертензия” и как правило одной из форм артериальной гипертензии «гипертоническая болезнь» [174]. Несмотря на множество патогенетических факторов дисбаланс липидов крови занимает главное место в патогенезе поддержания стабильной гипертензии усугубляя формирование коронарного атеросклероза [112, 197, 164.].

По сегодняшний день в литературных источниках данные о количественном содержании липидов и липопротеидов остаётся спорными, поскольку ряд авторов считают их повышение начинается с начальных стадий ГБ увеличиваясь максимально в конечных стадиях [148]. Другие авторы выявили повышение фракций липидов только начиная со 2-ой стадии заболевания. Также имеется ряд работ, указывающих на значительные повышения уровня холестерина и липидов крови только у пациентов молодого возраста до 30 лет [41, 160].

1.1. Ремоделирование миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии

Среди неинфекционной патологии АГ по-прежнему на протяжении столетий занимает лидирующее место, составляя от 20 до 45% среди взрослого населения. Наиболее главной и часто встречаемой формой является ГБ, которая по данным различных источников составляет более 90% от всех случаев ГА. Рассматривая аспекты летальности надо отметить, что ГБ вносит существенный вклад в данные показатели, тем самым сокращая продолжительность жизни среди лиц мужского пола на 9-10 лет, а у женщин на 6-7 лет [13, 59].

ГБ приобретает особую актуальность для пациентов пожилого и старческого возраста в связи с увеличивающейся полиморбидностью. Под этим термином следует понимать наличие нескольких заболеваний, усугубляющих и потенцирующих клиническое течение ГБ. Вполне понятно, что такие состояния значительно усложняют процесс подбора лекарственных препаратов и тем

временем снижают аспекты качества жизни таких пациентов. Эти обстоятельства, связанные с лечением нескольких заболеваний, одновременно неизбежно наталкивают врачей общей практики на полипрагмазию, которая в свою очередь становится причиной формирования ещё ряда патологических состояний, создавая «порочный круг». [117, 138]. Для пациентов пожилого возраста создаются все неблагоприятные условия при полипрагмазии с влиянием побочных факторов препаратов, обморочных состояний, на нарушении функции почек, печени тем самым снижая эффективность гипотензивных препаратов и возникновением деменции и тревожно-депрессивных состояний. В тоже время в литературных сведениях на протяжении многих лет ведётся дискуссия о формировании правил и доз приёма препаратов, тогда как вышеуказанные аспекты снижают комплаентность (приверженность к лечению). Для лиц пожилого возраста с целью повышения комплаентности в последние годы фармакологическая промышленность старается подбирать суточные дозы препараты, для отсутствия путаницы меняет цвет и формы таблеток, поскольку нарушение условий приёма способствует снижению эффективности лечения и можно считать такое состояние как предиктор формирования различных осложнений. Для населения нашей республики важным аспектом является финансовая стороны вопроса, поскольку отсутствие клинической симптоматики при ГБ на фоне дорогостоящих препаратов способствуют тому, что часть пациентов отказывается их покупать или меняет на дженерики [СатеШ, S., 2015]. По данному аспекту все авторы сходятся во мнении, что успешность лечения пациентов пожилого возраста определяется двумя факторами – минимализацией полипрагмазии и комплаентностью [Brier, T.J., 2015, Morgan, S.G., 2017].

По данным экспертов кардиологов ВОЗ большая часть случаев (более 54%) инсультов являются следствием ИБС и ГБ, которые возникают на фоне повышенных цифр АД. По заключением исследований именно эти заболевания, и факторы определяют уровень смертности во многих странах мира. В этой связи идея фармакологической промышленности направлена на создание

оптимальных лекарственных доз препаратов в комбинированных составах для удобства применения. С другой стороны, нередко регистрируются случаи, когда на фоне высокой приверженности, и правильно подобранных доз препаратов не удаётся достичь целевого уровня артериального давления, что свидетельствует о явлении истинной резистентной артериальной гипертонии. Для лечения таких пациентов последние годы широко стали использоваться немедикаментозные методы лечения в виде ренальной денервации. Для лиц пожилого возраста помимо эссенциальной АГ характерны другие формы повышения АД, когда этиологический фактор остаётся неуставновленным и зачастую связан с врождёнными или приобретенными формами аномалии развития и формирования почек или других органов. При этих редких патологических состояниях медикаментозная терапия диктует необходимость применения комбинированных форм лечения, поскольку отличительные особенности данных форм АГ могут быть полиэтиологичными [Maugí, L., 2018].

Индивидуальный прогноз у пациентов с повышенным уровнем АД во многом определяется наличием функциональных расстройств со стороны других органов и систем и как правило миокарда ЛЖ. АГ медленно прогрессирующее гемодинамическое заболевание, естественное течение которого характеризуется не только повышением АД, но и развитием ГМЛЖ [64]. Возникновение указанного состояния в определённой степени повышает функциональные возможности сердца, как насоса, и уменьшает тем самым вероятность появления сердечной недостаточности. Данный адаптационный механизм не является беспредельным, поскольку нарушение внутриклеточного метаболизма неизбежно сопровождается нарушением гемодинамики и снижением компенсаторных функций миокарда с последующей его гипертрофией. Это обстоятельство становится неблагоприятным фактором, отягощающим деятельность сердца [105]. Проведённые исследования в различных странах мира свидетельствуют о том, что при наличии ГМЛЖ риск внезапной смерти повышается в 4-5 раз, а в целом показатель летальности

увеличивается в 9 раз. [106, 149]. Многие авторы рассматривают гипертрофию миокарда как пусковой патогенетический фактор к формированию аритмий и считают гипертрофию как предиктор внезапной сердечно-сосудистой смерти и различного типа тромбоэмболических осложнений в сердце и сосудах. По данному аспекты часть авторов установила факт увеличения кардиальных событий в 10-12 раз по сравнению с группами пациентов без ГМЛЖ [132]. Исследования по корреляции массы миокарда с повышенными цифрами АД показали повышенный риск формирования сердечно-сосудистых осложнений в 9-10 раз в сравнении с пациентами, имеющими нормальную массу миокарда [150, 190]. Авторами к настоящему времени установлено, что повышенная масса миокарда на каждые 50 г/м^2 сопровождается повышенным риском формирования острого коронарного синдрома на 50%, т.е. в 2 раза, а увеличение на 100 г/м^2 увеличивает риск внезапной смерти. Аналогичная картина повышенной внезапной смерти регистрируется и при увеличении ТЗСЛЖ на $0,1 \text{ см}$ – в 7 раз [46,105].

С другой стороны, в неврологической практике регистрируется увеличение количества мозговых церебральных атак, инсультов, переходящих форм нарушений мозгового кровообращения у пациентов с гипертрофией миокарда, что позволяет авторам утверждать, что данное состояние можно считать предиктором формирования хронических и острых цереброваскулярных осложнений у больных АГ. Так, исследования D.Levy были также подтверждены и отечественными авторами, которые в результате исследований установили увеличение риска развития инсульта и транзиторной ишемической атаки до 80%, которое не коррелировало с полом, возрастом, а имела прямую связь с повышенным АД. Продолжением данных исследований можно считать заключения авторов, которые установили, что повышение индекса массы миокарда на каждые 27 г/м^2 увеличивает риск формирования нарушений мозгового кровообращения и инсультов на 30-31% [32, 152].

Результат многолетнего Фраменгенского исследования позволил авторам утвердить положение о том, что ГМЛЖ является сильнейшим индикатором

быстрого развития фатального атеросклероза. Масса левого желудочка прямо коррелирует с ростом ССЗ и смертности [158]. В последние годы имеется в литературных сведениях исследования указывающие на факт формирования гипертрофии миокарда с целым комплексом генетических детерминант, гормональных расстройств, нарушением нейрогуморальной регуляции, этническими и демографическими отличительными особенностями. Так, практической опыт работ и заключения авторов свидетельствуют о том, что имеется ряд этнических и демографических особенностей, связанных с геопривинциями с избыточным потреблением соли, нарушениями питания в сторону избытка жиров, избыточным употреблением алкогольной продукции, что несомненно является факторами риска гипертрофии и метаболического нарушения функций миокарда. Литературные сведения указывают о преобладании, гипертрофии миокарда у лиц мужского пола по сравнению с женским, что остаётся по сегодняшний день спорным и дискуссионным вопросом. Однако в вопросах повышенного АД более 180 мм рт ст для систолического авторы все сходятся во мнении, что при таком состоянии ГМЛЖ встречается в 2-3 раза чаще как у мужчин, так и женщин. При этом большинство практических врачей отмечает, что для гипертрофии необходимо условие постоянного суточного повышения АД и в этой связи для всех пациентов перед началом лечения необходимо проведение суточного профиля АД. Наиболее неблагоприятным фактом являются повышенные цифры только в утренние часы [40, 153].

Начиная с первоисточников по сегодняшние дни ведутся дискуссии и патогенетическом начале, и причинах гипертрофии миокарда ЛЖ. Одни авторы склонны считать начальным патогенетическим пусковым фактором гипертрофии и ремоделирования миокарда является перегрузка миокарда давлением. Другие разделяет патогенез на несколько этапов ремоделирования. На первом этапе происходят компенсаторные функциональные изменения, которые в последующем вызывают адаптивное утолщение стенок ЛЖ и миокарда в целом, что вполне объяснимо компенсацией для снижения нагрузки

на единицу ткани миокарда [35, 80]. По этой причине медицина прошлого столетия была направлена только на нормализацию АД ошибочно считая, что гипертрофия также нивелирует. Более глубокие изучения патогенеза заболевания начала века показали роль нейрогуморальных и нейрогенных механизмов, которые способны индуцировать процессы гипертрофии миокарда и прогрессировать процесс путём нейрогенной стимуляции. В данном аспекте авторами главная роль отводится симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системам (РААС) почек. Результаты многочисленных исследований позволяют обоснованно считать катехоламины «гормонами миокардиальной гипертрофии». Наряду с ангиотензином II катехоламины могут служить основными гуморальными факторами, определяющими возникновение ГМЛЖ [131, 142, 161, 200].

Известно, что ГМЛЖ у больных с повышенным артериальным давлением неизбежно в конечном итоге сказывается на формировании хронической сердечной недостаточности. Если при начальных стадиях формирования ХСН цитоархитектоники миокарда сохранено, то в последующим исследованиями доказано увеличение кардиомиоцитов и развитие микроциркуляторного русла в сторону увеличения количества сосудов. В конечном итоге биологическими методами установлено снижение плотности сосудистого русла, что является патогенетическим началом формирования ХСН, поскольку формируется несоответствие микроциркуляции и размерами кардиомиоцитов. Возникающие при этом гипоксические процессы существенно снижают и нарушают систолическую, а затем и диастолическую функцию миокарда [104, 154, 156].

Многие авторы считают, что на данном этапе такое состояние миокарда может быть основной причиной ишемии и острого коронарного синдрома. Патогенетической основой «диастолической дисфункции» является неспособность принять достаточное количество крови левым желудочком, что обусловлено низким давлением, а также неспособность адекватно наполняться без компенсаторного повышения давления в левом предсердии. Вполне понятно, что такое состояние гемодинамики является основной причиной

медленного и неадекватного наполнения ЛЖ, что в последующем приводит к застойным явлениям в лёгочной системе с застойными явлениями.

Исследования последних лет показали, что диастолическая дисфункция миокарда начинает проявляться с начальных стадий формирования гипертрофии т.е. на стадии компенсаторных нагрузок на миокард. При этом всеми авторами регистрируется повышенный индекс массы миокарда, который увеличивается задолго до начала нарушения диастолической дисфункции и регистрируется с частотой более 60% пациентов с ГБ, а биохимические исследования на данный момент представлены изменениями и ремоделированием коллагена миокарда [22, 131]. На более поздних стадиях все гистохимические изменения сводятся к увеличению мышечной массы миокарда, что в большей степени способствует усилению ригидности сердечной мышцы. Это обстоятельство обуславливает не только функциональный резерв сердечной мышцы, но и всю диастолическую функцию миокарда в целом и соответственно толерантность к физическим нагрузкам. В тоже время систолическая функция миокарда сердца может опосредованно нарушаться и сопровождаться гипертрофией миокарда левого желудочка. В этих случаях изменение геометрии и параметров (длина и число саркомеров) адаптационно способствует усилению сократительной способности миокарда на определённое время. С другой стороны, предоставляемая адаптация и улучшение сократимости миокарда могут определять характер и тип предстоящей патологии миокарда в целом, поскольку скорость укорочения миофибрил уменьшается [46, 165]. На фоне гипертрофии миокарда, происходят другие геометрические изменения сердца в том числе и массы миокарда, определяя анатомические нарушения и изменения функции миокарда. В данном плане большая часть исследований регистрируют уменьшение размеров полостей сердца, даже при нормальной массе миокарда [39, 143].

С внедрением в практическую кардиологию современных методов исследования эхокардиографии вполне обосновано понятие гипертрофия миокарда заменилось на термин «ремоделирование». Так, под этим термином

следует понимать целый комплекс изменений, включающих не только изменение геометрических характеристик миокарда, но изменения макро, микроскопического типа в сосудах, до гистологических изменений в клеточной структуре миокарда (кардиомиоцитов, интерстиция, внутримиокардиальных коронарных артерий) [25]. Согласно вышеуказанным аспектам можно сделать заключения, что изменение геометрии сердца при ГБ является неизбежным процессом, а сроки и временные факторы его прогрессирования во многом определяются степенью повышения АД, адекватностью проводимой терапии, приверженностью к лечению и другими модифицируемыми факторами риска [131, 166].

В современной кардиологии понятие изменение геометрии сердца или ремоделирование левого желудочка характеризуется развитием различных вариантов его гипертрофии, что определяется типом его гемодинамической перегрузки. При этом множество исследований позволяют выделить различные наиболее часто встречающиеся изменения геометрии ЛЖ [75].

Современные методы эхокардиографического исследования позволяют с точностью определить геометрические отклонения от нормы и предположить и характере и типы перегрузки сердечной мышцы. Геометрическая адаптация ЛЖ к увеличенной нагрузке может быть различных типов. Все геометрические показатели миокарда и расчёты основаны на показателях изменения массы миокарда, толщины стенок и размеров миокарда в систолу и диастолу. Кроме того, более современные аппараты позволяют определить скорость потока наполнения предсердий и желудочков, что для практического врача является важным и позволяет оценить эффективность проводимой терапии в динамике. Так, согласно современным представлениям существуют три варианта ремоделирования миокарда, которые встречаются наиболее часто: концентрическая и эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, концентрическое ремоделирование, и нормальная архитектоника и геометрия левого желудочка [80].

Концентрическое ремоделирование не является вариантом гипертрофии миокарда левого желудочка и характеризуется увеличением толщины стенки левого желудочка без увеличения его массы. При концентрическом ремоделировании относительная толщина стенки (ОТСЛЖ) левого желудочка $> 0,45$. Некоторые авторы обозначают концентрическое ремоделирование как рестриктивный тип поражения миокарда, при этом может иметь место нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка. При концентрическом ремоделировании левого желудочка риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 10-летнего наблюдения, составляет 15%, в то время как при нормальной геометрии левого желудочка – 9% [18,95,158].

Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (КГЛЖ) обычно встречается в случае, когда на сердце возрастает нагрузка по преодолению повышенного сопротивления выбросу. Эта гипертрофия наиболее часто встречается при АГ (85-90%). 10-летняя вероятность ССО при концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка наиболее велика и составляет 30%. Она характеризуется увеличением ММЛЖ и ОТС, при этом размеры полости левого желудочка не увеличиваются, $ОТС > 0,45$ [40, 95].

Сбор эхокардиографических характеристик по эксцентрическому типу ремоделирования миокарда ЛЖ сводится к единому мнению исследователей о увеличении ММЛЖ и размеров его полости без увеличения толщины стенок, $ОТС < 0,45$. Развитие эксцентрического типа гипертрофии левого желудочка обусловлено перегрузкой объёмом и составляет 10-15% всех случаев гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. 10-летняя вероятность сердечно - сосудистых осложнений колеблется от 20 до 25% [46, 189].

Наряду с этими вариантами гипертрофии наблюдаются её промежуточные формы, сочетающие в себе элементы концентрической и эксцентрической ГЛЖ, что объясняется комбинированным воздействием на миокард как перегрузки давлением, так и объёмом.

Многочисленные эхокардиографические исследования, проведённые в различных странах мира сводятся к единым изменениям структуры миокарда ЛЖ, которые характеризуются геометрическими изменениями в сторону формирования концентрического ремоделирования и концентрической гипертрофии ЛЖ. При этом наивысшие показатели риска ССЗ и смертности наблюдаются при наличии у больных КГЛЖ [106]. Многолетние исследования по проекту «VALIANT» в инфарктном отделении с учётом всех кардиальных событий показали, что наиболее вероятным изменением геометрии при ИМ обусловленным АГ является концентрическое ремоделирование ЛЖ. Анализ летальности в данном отделении показал, что при таких изменениях геометрии риск летального исхода увеличен в 3 раза, при эксцентрическом типе гипертрофии ЛЖ риск летального исхода увеличен - в 3,5 раза, а при концентрическом типе гипертрофии ЛЖ – риск летального исхода увеличивается в 5,4 раза. Анализ корреляции с повышением массы миокарда показал, что увеличение массы на каждые 10 г/м² также повышает риск летального исхода на 22% [105].

В многочисленных исследованиях [46] показана тесная взаимосвязь ГЛЖ с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). По мере увеличения ММЛЖ риск ХСН возрастал в 8,6 раз. По данным исследования ALLHAT, наличие ГЛЖ было связано с развитием фибрилляции и трепетания предсердий, что сопровождалось увеличением риска смертельных исходов. В рандомизированных исследованиях Соболевой Г.Н. с соавторами показано, что в пожилом возрасте наиболее часто жизнеугрожающими состояниями могут стать аритмии и фибриляция, частота которой повышается в 3-4 раза у пациентов на фоне ГБ, а также ГМЛЖ [23]. Кроме, того часть авторов установила более высокую частоты изменений парциальных функций почек и появления альбуминурии на фоне ГБ и гипертрофии миокарда. [141]. Следовательно, все патогенетические изменения со стороны сердца при ГБ направлены на компенсацию работы миокарда и поддержания функций сердечно-сосудистой системы. С другой стороны, компенсаторные и

адаптивные механизмы в свою очередь переходят в патологические изменения и перестройки архитектоники, создавая порочный круг патологических состояний. В данном аспекте вполне понятно, что своевременная адекватная гипотензивная терапия с учётом всех патогенетических особенностей способна предупредить патологическое ремоделирование миокарда и повысит качество жизни пациента [38.].

1.2. Коморбидная депрессия и сердечно - сосудистые заболевания

Актуальность исследований и изучения депрессивных состояний у пациентов с ГБ пожилого возраста связан во многих странах с динамикой изменения социальных процессов, факторов здоровья и особенно трудоспособного возраста. Необходимо отметить что в Республике Таджикистан и других странах Азии, Европы регистрируется высокая степень детерминант-установок социального статуса пожилого человека с аспектами превалирования эгалитаризации (вынужденная социальная активность мужчин с финансовым доминированием и поддержанием благополучия семьи). В таких условиях возникают нередко действующие психоэмоциональные конфликты, затрагивающие личностные особенности. В конечном итоге становится неизбежным становление тревожных и депрессивных нарушений, с формированием устойчивых форм гипертонии. В этой связи в республике в условиях изменения условий жизни и работы для лиц особенно пожилого возраста расстройства психологического генеза приобретают особую актуальность. Наряду с расстройствами психологического типа нередко на фоне ГБ формируется ряд устойчивых тревожно-депрессивных изменений. Так, согласно прогнозной оценки экспертов тревожные состояния и психологические отклонения на сегодняшний день уступают только сердечно - сосудистой патологии, а по отдельным показателям качества жизни и инвалидности начинают опережать другие заболевания [91].

Результаты крупнейших международных исследований INTERHEART и авторов E. Rapsomaniki, показали, а также ряда исследователей РФ выявили, что депрессия и тревога наряду с другими психосоциальными факторами

входят в число 9 важнейших факторов риска, определяющих заболеваемость и смертность во всём мире, независимо от пола, региона проживания и этнической принадлежности людей [79, 147, 186].

Исследования, проведённые на протяжении 20 лет указали, что депрессивные и психологические отклонения в основном встречаются у лиц старческого и пожилого возраста, превалируя в 3-4 раза в сравнении с лицами молодого возраста [27.]. Причём многими авторами отмечается повышенная частота депрессивных состояний с ГБ и соматическими заболеваниями [30]. При ГБ в 62,1% случаев наблюдались аффективные расстройства. В этой связи депрессию при АГ и ГБ в последние годы следует относить к основному фактору риска, определяющему прогноз заболевания [26].

При наличии коморбидных тревожно-депрессивных расстройств, клиническое течение АГ носит менее благоприятный характер, часто сопровождается повышенной вариабельностью АД и частыми гипертоническими кризами [17, 108].

В практической кардиологии многих стран большинство алгоритмов обследования и диагностики пациентов направлено на выявление и диагностику сердечно-сосудистой патологии, тогда как фокус внимания может заключаться в сопутствующем аффективном расстройстве. Такие состояния по клинической картине образуют целый комплекс симптомов, которые трудно дифференцировать, в то время как аффективные нарушения могут определять эффективность терапии, а также варианты клинического течения заболевания. Даже незначительные функциональные расстройства сердечно-сосудистого генеза, возникающие при психологических и депрессивных нарушениях для пациента выглядят как опасные и утверждают мнение пациента о наличии сердечно-сосудистой патологии. По этим причинам большинство международных протоколов диагностики содержат пункты дифференциальной диагностики психологического направления. Наличие незначительных отклонений могут неоднозначно отражаться на функции миокарда, ритме сердца, создавая впечатление патологии сердца.

На фоне высокой коморбидности при депрессивных расстройствах у пациентов нередко возникает чувство страха смерти, заторможенные состояния. Такие пациенты отличаются апатией, плохо вступают в контакт с родными и близкими, большую часть времени малоподвижны и находятся в одиночестве. В беседах с медицинским персоналом они уверены и утверждают о наличии «тяжёлых» неизлечимых патологических состояниях [5, 16, 133]. Типичными жалобами пациентов становятся необоснованная утомляемость, снижение работоспособности быстрая потеря психологической уравновешенности. У большинства пациентов при этом наблюдается быстрая потеря самообладания, появление раздражительности и агрессивности по отношению к близким и родным. Характерна быстрая изменчивость настроения. Незначительные психологические причины способны подавить настроение и вызывать у такого пациента тревожное состояние. По данным аспектам пациенты без каких, либо оснований строят неблагоприятные прогнозы для своего здоровья, предполагают о наличии плохого физического состояния и наличия заболевания. Все указанные аспекты могут стать причиной снижения комплаентности и приверженности к лечению [36, 88].

Несмотря на актуальность проблемы АГ, данные литературы о связи психических нарушений с заболеваниями, находящимися в компетенции врачей общей практики, особенно с сердечно – сосудистой патологией, ранее не были представлены в достаточном объёме. Исследования, проведённые в последние два десятилетия в разных странах, показали, что депрессия часто встречается в практике врачей общесоматического профиля.

Распространённость и вариабельность депрессивно-тревожных состояний у населения во многом определяется страной и регионом проживания, социальным и материальным положением, профессиональными условиями труда и жизни [34]. По этим причинам многие аспекты депрессивного состояния вышли за рамки неврологических и психиатрических заболеваний, тем самым позволяя их рассматривать как медико-социальную проблему [19, 101].

Многочисленные исследования, позволили с позиций доказательной медицины утверждать, что стресс и стресс – индуцированные состояния, прежде всего тревога и депрессия, являются независимыми факторами риска сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ) [62, 91].

В современной медицине именно ССЗ и депрессии являются расстройства, оказывающими наибольшее влияние на здоровье и жизнь населения.

В различных литературных источниках распространённость депрессивных состояний колеблется от 20 до 60%. С другой стороны, имеется ряд научных исследований, указывающих на депрессию как усугубляющий и прогрессирующий фактор ГБ, но и как фактор патогенетического начала АГ. В таких случаях авторы отмечают такой тип депрессивных состояний как наиболее опасный и неблагоприятный в плане прогноза и риска внезапной смерти [21, 81, 97].

На конгрессе Европейского общества кардиологов по программе «Комета» были представлены результаты одного из крупнейших эпидемиологических исследований по изучению факторов риска развития ССЗ. На основании обследования у жителей РФ было установлено, что депрессия занимает третье место среди 9 основных факторов риска развития ССЗ [98].

В начале столетия в России начаты исследования по изучению депрессивных состояний у населения крупных городов. Так, независимые исследования «КОМПАС» и «КООРДИНАТА» объединили в исследование более 15 тысяч пациентов пожилого возраста, которым были проведены исследования психологического и кардиологического плана. Результаты показали, что у большей половины исследуемых (52,0%) имеются различные степени тревожно-депрессивных состояний. Распределение депрессий по коморбидности показали самые выраженные тревожные состояния при коморбидности с ХСН составляя 61,0%; с ИБС 57,0%; с АГ 52,0 [49, 198].

Аналогичные исследования получены и при клинико-эпидемиологическом исследовании «Компас». При изучении тревоги и

депрессии у более 10 тысяч пациентов (10541), имеющих общесоматические заболевания было установлено, что у 45,8% обследованных имеются выраженные тревожные состояния, у 23,7% депрессивные состояния [43]. Одной из самых крупномасштабных исследований под названием «Координата», проведённой в РФ затронуло более 5 тысяч пациентов с АГ. Так, исследования позволили авторам выявить у 33% обследованных тревожные состояния и у 38% депрессивные состояния. Неоднократные клинические исследования в кардиологических клиниках во многих странах убедительно установили факт превышения кардиоваскулярных рисков при тревожно-депрессивных состояниях у пациентов при сочетании АГ и ИБС, а также учащения числа случаев внезапной смерти в 1,5-2 раза [60]. Аналогичные исследования были получены и при комплексных научных исследованиях в 17 клиниках одновременно под руководством D.E. Bush подробно, который с соавторами установил увеличение кардиальных катастроф в 3 раза чаще по сравнению с пациентами, не имеющими тревожно-депрессивных состояний. [151]. В этой связи депрессивные состояния большинство авторов рекомендуют считать, как независимый предиктор и фактор усугубляющий клиническую картину и фактором снижения эффективности лечения и ведущей причиной смертности в будущем. Различают большие выраженные признаки депрессии- большая депрессия и малую депрессию, которые следует рассматривать как неблагоприятный факторы независимо от этиологических причин и форм депрессии. Кроме того, установлен дозозависимый эффект депрессии- риск смерти от ССЗ тем выше, чем более выражена депрессия. В ряде исследований, проведённых С.Н. Терещенко и др. [27] (2009 г.), подтверждена взаимосвязь между расстройствами аффективного спектра и АГ [114]. С другой стороны, многие авторы рассматривают депрессию как независимый фактор становления и формирования ГБ, так и фактором, усугубляющим клиническую картину уже при сформировавшейся ГБ, на которые необходимо обращать важное внимание при назначении терапии, поскольку именно она определяет прогноз выживаемости у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В большей

степени такие тревожные состояния становятся нередким спутником при нарушениях кровообращения при нарушениях мозгового кровообращения, определяя кризовые течения заболевания, нередко инсульт и инфаркт миокарда [20, 97, 159]. Такие же исследования получены в ряде работ и исследований профессора А.Б. Смулевича, где изучены аффективные расстройства в аспекте тревоги и депрессии у больных ГБ [103,70,107], Крупномасштабные исследования, начатые с начала века под руководством профессоров L.R. Wulsen и B.M. Singal (2003г.) в более 10 крупных клиниках мира одновременно, показали одноимённые результаты о повышенных кардиальных событиях на фоне тревожных расстройств. У обследуемых пациентов также чаще регистрировались случаи внезапной смерти. При этом все пациенты были распределены авторами по наличию факторов риска, социального статуса, дефициту питания, физической активности и многих других аспектов. Среди множества факторов риска пациенты с тревожными состояниями имели худшие показатели результатов инструментальных методов исследования и лабораторным показателям [198].

Многолетнее стационарное и динамическое наблюдение за более 3000 тысячами пациентов пожилого и старческого возраста человек в возрасте показало значительное снижение эффективности терапии при наличии депрессивных состояний и более того авторы сообщают о увеличении внезапной смерти у таких пациентов в 1,5 чаще по сравнению с лицами не имеющими депрессивных расстройств [191].

Исследования профессора Погосовой Г.В. в неврологической клинике позволили установить, что у пациентов с ГБ на фоне выраженных депрессивных расстройств, риск формирования нарушений мозгового кровообращения и инсультов увеличен в 2 раза и этот фактор следует отнести к предикторам мозговых инсультов и сердечно-сосудистой смерти [98].

Опираясь на исследования GraceS.L., изучавшего взаимосвязь депрессии и сердечно-сосудистых осложнений в возрастном аспекте можно уверенно утверждать, что в пожилом возрасте (60 лет) частота кардиальных событий и

внезапная смерть увеличиваются в 2 раза, а в 70-летнем возрасте увеличивается в 3 раза [169.]. Аналогичные исследования, проведённые в России показали, что депрессивные расстройства у пожилых пациентов (60-74 лет) увеличивает риск внезапной смерти в 2 раза, а у возрастной группы пациентов 75 лет и более в 6 раз [12].

К настоящему времени многочисленными рандомизированными исследованиями установлено влияние аффективных расстройств на показатели сердечно-сосудистых осложнений и летальности пациентов всех нозологий. Вполне понятно, что депрессивные состояния изменяют образ жизни человека в негативную сторону и по этой причине все пациенты нарушают режим питания, приверженность к терапии, режимы активности сна, увеличивают частоту приёма алкоголя и курения. На её фоне психологи и психотерапевты отмечают изменение личностных характеристик человека с явлениями психологической дезадаптации с полной отсутствием контакта с данным пациентом. В таких случаях выявлена прямая связь сердечных осложнений с депрессией [26, 157].

Механизмы негативного влияния депрессии на течение и прогноз ССЗ активно изучаются. В литературе обсуждаются несколько возможных вариантов взаимодействия между депрессией и ССЗ. Большинство авторов при изучении аффективных расстройств основное внимание обращают на состояние серотонинергической и норадренергической систем [103, 115, 111].

Исследования прошлых лет неоднократно указывали, что основной теорией формирования депрессивных и тревожных состояний является моноамининовая, согласно которой многими исследователями был факт снижения какого-либо биогенного амина серотонина, норадреналина или дофамина. В тоже время конец прошлого века и начала 20 века ознаменовалось тем, что был установлен факт повышения уровня норадреналина в крови, который коррелировал с психологическим равновесием организма и психостимулирующим влиянием антидепрессантов. В литературных источниках серотонин рассматривается как биогенный амин, который

обеспечивает в организме следующие эффекты: противотревожное, тимоаналептическое влияние, а также на пищевые и половые эффекты [127].

Большая часть авторов сходятся во мнение о том, что патогенетическим началом и скорость формирования депрессивных расстройств определяет дисфункция (гиперактивности) гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), нарушение функции серотонинергической системы, симпатико-адреналовой и иммунной систем, а также гиперсекреции провоспалительных цитокинов и кининов. Сложное переплетение иммунных факторов, нейроэндокринных и психологических механизмов в патогенезе аффективных расстройств в конечном итоге воздействуют на нейроэндокринную и иммунную системы, формируя стабильность депрессии и это обстоятельство в свою очередь повышает риск к аффективной патологии и ССЗ [181, 171]. Дополнительно усугубляющими факторами риска являются сочетанное влияние нескольких факторов риска таких как курение, хронический алкоголизм, снижение физической активности и метаболические нарушения [21, 51, 47].

Исследования депрессивных состояний в аспекте изменений различных медиаторов, показали, что у пациентов зачастую регистрируется снижение серотонина и других моноаминов «хорошего настроения». В этой связи антидепрессанты новых поколений базируются на патогенетической основе обратного захвата серотонина. Так, при тревожно-депрессивных состояниях регистрируются изменения аномальные с нарушением функции обратного захвата серотонина, его переноса, связывания с рецепторами периферического и центрального типа [196,173]. На фоне таких состояний как правило регистрируется повышенный уровень и концентрация внутриклеточного свободного кальция, гиперчувствительность серотониновых и катехоламиновых рецепторов, что способствует более податливому формированию сосудистого спазма сосудов сердца и головного мозга.

Детальные исследования психологических и тревожных расстройств в аспекте изменений функций крови показало гиперпродукцию фактора 4 и бета-

тромбоглобулина. Такое состояние сопровождается повышенной агрегационной способностью тромбоцитов и соответственно повышается риск возникновения тромбозов и различных сосудистых нарушений по типу васкулитов, тромбофлебитов. В этой связи D.L. Musselman [178] уверенно утверждает о прямой связи тромбоцитарных нарушений с психологическим состоянием организма и стрессовыми ситуациями [178]. Наряду с повышенной агрегационной способностью тромбоцитов авторы отмечают агонизирующее влияние серотонина и как следствие усиление тромбоэмболических нарушений. С другой стороны, имеется также ряд исследований, указывающих на связь гемоконцентрации при стрессе из-за уменьшения количества плазмы. У таких пациентов выявлена повышенная вязкость крови и плазмы, что имело прямую связь с сердечно-сосудистыми осложнениями [29, 159].

Важным патогенетическим моментом в формировании аффективных расстройств в последние годы придаётся авторами исследованиям уровня интерлейкинов, которые регистрируют повышенные уровни провоспалительных интерлейкинов и цитокинов (интерлейкин – ИЛ-1 и ИЛ-6, фактор некроза опухоли- α -ФНО) при длительных депрессивных расстройствах. [194]. В свою очередь имеется ряд исследований, указывающих на формирование иммунного воспаления со скоплением незрелых форм лейкоцитов, усугубляющих формирование атеросклеротических бляшек [195]. В последние годы установлено опосредованное влияние иммунного воспаления и депрессии, активации лимфоцитов со степенью инсулинорезистентности, что большинство авторов связывает с повышением уровня кортикостероидов. Все эти обстоятельства неизбежно повышают риск формирования сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти [166, 175].

С физиологической точки зрения влияние депрессии сказывается на нарушении функциональной деятельности барорецепторов. Так, повышение АД сказывается на их участие в процессах расширения, расслаблении периферических сосудов, так и обратно при необходимости их сужения. Сложный патогенетический механизм регуляции АД при таком состоянии

вынуждает работать аппарат кровообращения в усиленном адаптационном режиме, что нередко может приводить к дисфункции адаптационных возможностей, истощению резервов и сопровождаться формированием грозных сердечно-сосудистых осложнений (рисунок 1.1.).

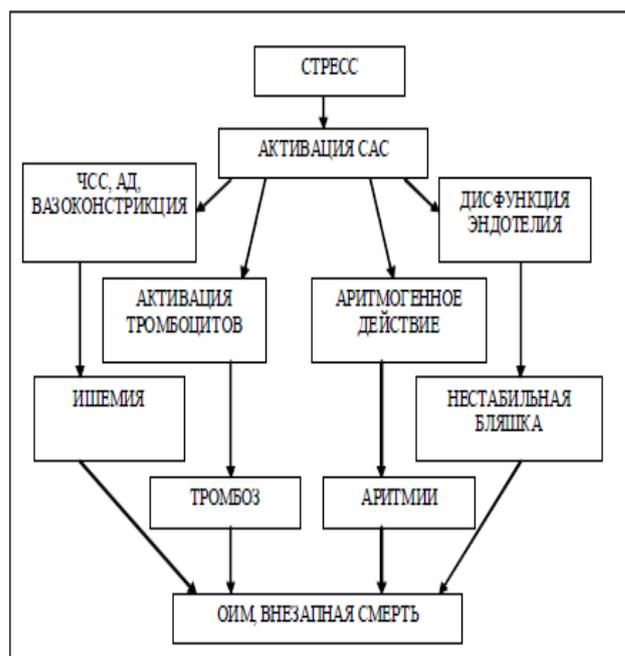


Рисунок 1.1.-Взаимовлияние аффективных расстройств и сердечно-сосудистой патологии

Таким образом, можно прийти к заключению, что прежде всего тревога и депрессия, являются независимыми факторами риска сердечно – сосудистых заболеваний. Тем самым в значительной степени определяют клиническое течение и прогноз заболевания. В данном плане в последние годы увеличивается число пациентов с резистентными формами АГ. Одной из наиболее тяжёлой формой АГ является «резистентная АГ» и этот термин был впервые предложен R. Gifford в 1988 году. Для нашей республики такие формы являются наиболее распространёнными. По клиническим наблюдениям отечественных учёных такие формы в республике протекают наиболее прогрессивно с формированием тяжёлых форм осложнений [9,110,111]. По данному аспекты авторы пришли к единому мнению, что резистентная АГ может быть обусловлена влиянием ряда причин: резистентность, обусловленная неадекватной терапией; резистентность, обусловленная низкой

приверженностью к лечению со стороны пациента; резистентность, обусловленная отсутствием контроля за лечением и отсутствием динамического наблюдения [118, 74, 155]. Однако практический опыт работы многих коллег позволяет утверждать, что имеются и формы АГ трудно поддающиеся лечению, устойчивые к различным группам антигипертензивных препаратов. В данном плане авторы считают такую форму как неблагоприятную в прогностическом плане, поскольку характеризуется быстрым развитием полиорганных нарушений [82, 85, 193].

По заключению ряда авторов резистентность заключается в недостижении целевого уровня АД при изменении всех модифицируемых факторов риска на фоне диуретической терапии в комбинации с каким-либо антигипертензивным препаратом [50, 118, 84]; при этом, повышенным может быть, как САД, так и ДАД.

1.3. Комбинированная терапия артериальной гипертензии

На основании многочисленных рандомизированных исследованиях мнения авторитетных экспертов были сделаны компетентные заключения о целесообразности применения комбинированных препаратов лечения ГБ, поскольку монотерапия гарантирует результат достижения целевых уровней АД только в 20-30% случаев [76]. По заключениям экспертов практической кардиологии назначение гипотензивных препаратов рекомендовано при повышении на 20 мм рт ст для систолического АД и более 10 мм рт ст для диастолического. Крупномасштабные исследования с включением в анализ более 11 тысяч пациентов, проведённые Zanchetti A. и соавт., по 40 направлениям в кардиологии показали превосходство комбинированных препаратов в 5 раз в сравнении с увеличением дозы монопрепарата [200]. Аналогичные исследования были подтверждены в различных странах мира, которые также свидетельствуют о более высокой эффективности комбинации 2 и даже трёх препаратов при лечении ГБ.

При этом назначение фиксированных низко дозовых комбинаций антигипертензивных препаратов имеет несомненные преимущества:

рациональная комбинация препаратов обеспечивает синергизм действия отдельных его компонентов, значительно уменьшает вероятности развития побочных эффектов и в итоге повышение приверженности пациентов с АГ к лечению [2, 71].

Современная фармакологическая промышленность для современной кардиологии представила более 8 групп основных групп антигипертензивных препаратов, которые используются в зависимости от патогенетической характеристики повышения АД и коморбидности состояний пациента. К основным наиболее часто применяемым группам на сегодняшний день относят тиазидные диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты калициевых каналов, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), α -адреноблокаторы, а также другие комбинированные классы препаратов центрального и периферического действия [87]. Ряд предыдущих исследований показал, что зачастую не все виды комбинаций могут гарантировать хороший гипотензивный эффект. Нередко регистрируются случаи брадикардии и нарушений ритма сердца при комбинированном применении β -адреноблокаторов с группой препаратов центрального действия (клонидин, α -метилдопа), что также усугубляется формированием устойчивых АВ-блокад и даже гипертонически кризам при отмене. Так, исследования по выявлению безопасных комбинаций антигипертензивных препаратов установила, что ингибиторы АПФ с антагонистами ренин-ангиотензина вызывают также побочные эффекты в виде нарушений ритма сердца, гиперкалиемии, нарушение фильтрационных функций почек, и миастении [109]. В последние годы в практической кардиологии нередко регистрируются побочные, токсические эффекты при применении β -блокаторов с верапамилом, обзиданом и другими препаратами группы недигидропиридиновыми антагонистами кальция, способствуя усилению инотропного и хронотропного эффектов [96]. По результатам проведённых многих международных исследований предпочтительными комбинациями считаются применение тиазидных диуретиков+ингибиторов АПФ; а также β -адреноблокаторов. Хороший

гипотензивный эффект отмечен при комбинации антагонистов кальция+ингибиторов АПФ, а также β -адреноблокаторов+антагонисты кальциевых каналов. Возможные рациональные комбинации: диуретик + антагонист рецепторов ангиотензина II; диуретик+антагонист имидазолиновых препаратов. Не рекомендуется комбинировать из-за их антагонистических эффектов α_1 -адреноблокатор (празозин, минипрес) с агонистами α -рецепторов (клонидин) [24, 25].

В клинической практике зачастую встречаются пациенты пожилого и старческого возраста, имеющие коморбидность с бронхообструктивными заболеваниями лёгких. Необходимость применения в комплексной терапии β -адреноблокаторов продиктовано с одной стороны кардиологическими требованиями, но с другой стороны клинический эффект последних усугубляет симптоматику бронхообструкции. В данном плане литературные источники представлены малочисленными исследованиями применения комбинации β -блокаторов. Долгие спорные исследования авторов в конечном итоге сводятся к тому, что часть авторов считает безопасной назначение малых доз селективных β -блокаторов при коморбидности с бронхообструкцией [123, 124]. Помимо понижения артериального давления нередко возникают клинические случаи, когда необходим совместный гипотензивный и антиаритмический эффект, что даёт основание к применению малых доз блокаторов.

Комбинация тиазидовые диуретики и ИАПФ является наиболее популярной, часто используемой в терапии АГ благодаря высокой эффективности, защите органов мишеней, хорошей безопасности и переносимости, фарма-коэкономической выгоде [50]. Приоритет данной комбинированной терапии сводится к тому, что комбинация этих препаратов патогенетически влияет на уровень клубочковой фильтрации увеличивая реабсорбцию натрия, а также уменьшая активность ренин-альдостероновой системы, тем самым улучшая фильтрационные и парциальные функции почек. Эффективность сочетанной терапии обеспечивается синергизмом действия препаратов: ИАПФ индуцирует значительное снижение АД, когда происходит

активация РААС, которая наблюдается при сопутствующем назначении диуретика. Так, ещё одним из приоритетных фармакологических свойств ингибиторов АПФ является способность к потенцированию натрийуреза, а также снижению выброса ренина при приёме диуретиков. Имеются многочисленные данные литературы по оценке полезности и безопасности данной комбинации у больных пожилого возраста [93, 94].

По сегодняшний день гипотензивными препаратами выбора являются 5 классов: ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция) (АК) и диуретики (тиазидные — гидрохлоротиазид, и тиазидоподобные хлорталидон и индапамид). Для всех пациентов у которых имеется низкий риск повышения АД, а также для лиц старших возрастных групп более 80 лет в качестве начальной терапии рекомендована комбинация АГП, предпочтительно фиксированная. Целесообразная комбинация должна включать блокатор РААС (иАПФ или БРА) и дигидропиридиновый АК или диуретик. К настоящему времени многими авторами доказано, что монотерапия при АГ может снижать АД лишь у небольшой части населения и причём на некоторое время. В данной связи фармакологические промышленности выпускают современные антигипертензивные препараты в комбинации двух или трёх препаратов [94, 56]. Так, метаанализ более 40 исследований, показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов гипотензивных усиливает эффективность лечения и снижения АД [102]. Помимо этого, необходимо указать, что преимуществом комбинированной терапии является физиологический и фармакологический синергизм, что способствует более оптимальному снижению АД [113]. К основным комбинациям гипотензивных препаратов относят: иАПФ+диуретик; БРА+диуретик; иАПФ+АК; БРА+АК, дигидропи-ридиновый АК+ББ, АК+диуретик, ББ+диуретик. Современная практическая кардиология также рассматривает и другие комбинации из пяти классов гипотензивных препаратов с учётом сопутствующих заболеваний, коморбидных состояний, а также возможностью формирования побочных

эффектов. Особую роль в литературе последних лет автору отдают предпочтение к повышению приверженности к терапии для удобства применения [72, 77.]. Согласно последним исследованиям наиболее опасным и недопустимым является комбинации двух блокаторов РААС [56, 89]. Реальная практическая деятельность предполагает применение фиксированных и свободных комбинаций терапии АГ с целью повышения приверженности к лечению, удобства отпуска лекарственного препарата. Так, при достижении целевых показателей снижения АД и хорошей приверженности к лечению пациент переводится на свободные комбинации [72, 155].

Кардиология последних лет основываясь на данных ряда авторов считает, что при использовании высоких дозировок препарата монотерапии и недостижении целевого уровня АД, целесообразно перейти на 3-компонентную схему лечения [63, 86]. При этом назначение препаратов должно быть в оптимальной дозировке, а эффект терапии дожидаться в течение 3 месяцев с титрованием доз препаратов. Для переходя на 4-компонентную схему целесообразно назначение трёх препаратов в максимальных терапевтических дозировках. При такой терапии, согласно данным литературы, эффект регистрируется в большинстве случаев.

В последние годы всё чаще стали регистрироваться случаи резистентной АГ. Для таких видов АГ литературные источники рекомендуют комбинации 3-ёх групп препаратов: иАПФ+АК+диуретик; БРА+АК+диуретик. При неэффективности терапии применяются другие комбинации: иАПФ+дигидропиридиновый АК+ББ; БРА + дигидропиридиновый АК + ББ; иАПФ + диуретик + ББ; БРА + диуретик +ББ; дигидропиридиновый АК + диуретик + ББ [37, 116].

При неэффективности терапии и отсутствия достижения целевого уровня АД современная практическая кардиология рекомендует комбинированные (тройные комбинации) препаратов в сочетании на фоне комплексной терапии включения спиронолактона или других диуретиков при индивидуальной непереносимости (эплеренона, хлорталидона, петлевых диуретиков,), ББ,

альфа-адреноблокаторов или препаратов центрального действия [33]. Из всех перечисленных комбинаций нежелательной в плане развития гиперкалиемии является комбинация двух блокаторов РААС. Кроме того, такая комбинация может стать причиной гипотонических состояний и нарушения функции почек в пожилом возрасте [53-36]. По данным ряда исследований наименее в плане побочных эффектов является комбинация ИАПФ и БРА. Кроме того, данные препараты снижают альбуминурию в большей степени, чем другие гипотензивные группы, что делает преимущественное их применение при диабетических формах АГ и ХБП. Имеются также исследования подтверждающие способность их к ремоделированию мелкого сосудистого русла на фоне снижения АД и ГМЛЖ [25,33,53]. Незаменимым фармакологическим эффектом данной комбинации также является их способность к снижению приступов пароксизмальной тахикардии, что особенно делает их важным в применении в период постинфарктного кардиосклероза на фоне низкой ФВ ЛЖ. Однако при беременности их назначение считается не оправданным [8].

В длительной терапии АГ незаменимыми препаратами по сегодняшний день являются Блокаторы кальциевых каналов (антогонисты кальция). Данная группа препаратов считается нейтральной в отношении влияния на метаболические процессы в организме и в частности, на углеводный обмен, а также обмен пуриновых оснований и липидов крови. Их преимущественным фармакологическим эффектом является способность тормозить агрегацию тромбоцитов, оказывать ангиопротективное и антиангинальное действие [122, 123]. Не оправданным их назначение считается при СН и постинфарктном кардиосклероза с низкой сократительной способностью миокарда [99].

Так, в отношении СН краеугольным камнем являются назначение диуретиков [110]. В настоящее время в комбинации многих лекарственных препаратов применяются тиазиды, хлорталидон и индапамид. Их фармакологической способностью является способность снижения уровня сывороточного калия, что делает их более безопасными в сравнении

блокаторами РААС [114]. Их незаменимым фармакологическим эффектом является также способность повышать инсулинорезистентность организма. Исследования последних лет показали, что отрицательное и побочное влияние тиазидов и в особенности на обмен сахара крови компенсируется применением калий сберегающих диуретиков [38]. Однако, их применение при ХБП и с низким уровнем СКФ (менее 35-40 мл/мин) считается неоправданным, поскольку их эффективность снижается полностью. В литературе последних лет указано, что при наличии подагры и нарушении обмена пуринов с выраженной или бессимптомной гиперурикемией назначение гидрохлортиазида и хлорталидона является противопоказанием [31].

В лечении АГ практическая кардиология нередко прибегает к назначению более современных комбинированных препаратов из группы антагонистов минералокортикоидов и их рецепторов (АМКР). Так, наличие у них стероидной структуры конкурентной по отношению к альдостерону они имеют способность связываются с его рецепторами, тем самым блокировать влияние альдостерона. Так, назначение спиронолактона считается оправданным при СН и резистентных формах АГ. Аналогичное влияние оказывает и эплеренон и он может быть применён как альтернативный вариант спиронололактону. К абсолютным противопоказаниям относят поражение почек при ХБП с низкой фильтрацией, что может вызвать высокую вероятность нарушения электролитного баланса с гиперкалиемией и нарушением скорости клубочковой фильтрации. Практическая кардиология последних лет невозможна без применения ББ, препаратов способных блокировать β_1 - и β_2 -адренорецепторы, тем самым уменьшая адренергическое влияние на сердечную мышцу. Данный эффект используется врачами всего мира для снижения ЧСС и для снижения активации ренин-ангиотензиновой системы. Клинические случаи сочетания АГ со стенокардией или перенесенным ИМ диктуют необходимость применения данной группы препаратов [78]. Также основными спектрами применения является ХСН, ИМ, аневризма аорты. Имеется ряд научных публикаций, указывающих риск развития инсулинорезистентности по

отношению к вазодилатирующим блокаторам [38, 86.]. Противопоказаниями к назначению ББ по-прежнему авторы и практические кардиологи относят БА, блокады синоариального и атриовентикулярно узла.

1.4. Применение антидепрессантов в кардиологической практике

Постепенное развитие и производство трициклических антидепрессантов с начала 50-х годов прошлого столетия было единственным направлением и препаратами выбора при лечении тревожных и депрессивных расстройств. Широкое и повсеместное применение трициклических антидепрессантов в неврологии и психиатрии было продиктовано необходимостью их использования как средства патогенетической терапии несмотря на массу побочных эффектов [15]. Фармакологический эффект ТЦА основан на воздействии на уровне адренергических и серотонинергических нейронов нервной системы. По периферическим нервам их действие направлено на блокирование антихолинергической активности посредством блокирования β -адренергические рецепторов. В этой связи их длительное применение неизбежно создает побочные эффекты в виде хинидиноподобных эффектов, а также таких симптомов как сухость слизистых оболочек, длительные запоры, нарушение и рези при мочеиспускании, гипотонические состояния, изменения аккомодации глазного яблока, повышения внутриглазного давления. Причём следует отметить, что у большей части пациентов указаны нежелательные симптомы отмечаются уже на первой недели приёма препаратов. Наиболее опасным в кардиологическом плане являются побочные реакции в виде кардиотоксических влияний, которые проявляются в виде нарушений ритма и проводимости миокарда. Они нарушают внутрисердечную проводимость, удлиняют интервал Q-T, способствуют возникновению жизненно опасных аритмий со снижением сократительной функций сердца [56, 124].

В настоящее время синтезированы препараты, блокирующие один из медиаторов, считающийся основным в развитии депрессии- серотонин. Антидепрессанты нового поколения - СИОЗС лишены побочных эффектов, характерных для ТЦА, а их собственные возникают редко и, как правило, не

требуют отмены препарата. Важным условием применения антидепрессантов в кардиологической практике наряду их переносимостью является их взаимодействие с другими препаратами. В этом отношении СИОЗС хорошо комбинируются сердечными гликозидами, адrenoблокаторами и антиаритмическими средствами, что важно в кардиологической практике.

На сегодняшний день для кардиологических клиник разработаны еще более новые виды антидепрессантов, которые действуют по типу захвата дофамина, что делает их применение в различных клиниках при депрессиях различного генеза. Для кардиологических больных этот риск становится минимальным при использовании СИОЗС, а также обратимых ингибиторов монооксидазы и селективных стимуляторов обратного захвата серотонина. Средний уровень риска обуславливают ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. В тоже время дозы трициклических антидепрессантов более 100 мг/сутки по фармакологическим критериям являются потенциально опасными в плане развития побочных эффектов [26].

Последние экспериментальные и клинические испытания антидепрессантов нового поколения помогли утвердить положения о том, что СИОЗС способствуют улучшению и увеличению амплитуды синаптической пластичности сосудов, нормализуют функцию мозга посредством улучшения нейрональной активности нейрогенных клеток. На фоне таких фармакологических эффектов авторы также отмечали повышение активности и реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при различных стрессовых ситуациях посредством увеличения количества и длины апикальных дендритов пирамидных клеток головного мозга и увеличения объема гипокампа. К настоящему времени доказано, что такой патогенетический механизм находится в основе анксиолитического и антистрессового влияния [16].

Современные кардиологические клиники широко применяют СИОЗС у больных ГБ, ИМ, ИБС как препаратов патогенетической терапии для коррекции психологического статуса, что внедрено в протокол комплексного

лечения кардиологических пациентов [30]. Это было обосновано тем, что в литературных источниках появилось много работ указывающих, что длительное применение (более 6 месяцев) применение СИОЗС у пациентов с аффективными расстройствами способствует не только регрессу структурно-геометрических показателей ремоделирования левого желудочка, но и нормализации систолической и диастолической функции. Более того пожилой и старческий возраст являются группами риска формирования депрессии по социально-материальному плану и в этой связи возникает целесообразность использования антидепрессантов в комплексном лечении ГБ [5,65,68]. Препараты группы СИОЗС обладают не только антидепрессивным (тимолитическим), но и противотревожным (анксиолитическим) действием, что делает их применение в различных профильных клиниках при депрессиях различного генеза [57, 66].

Независимые крупномасштабные исследования ENRICHD (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease) [146] и SADHART [192] охватившие исследования более 2000 тысяч пациентов с депрессивными состояниями показали снижения количества осложнений у 42% пациентов при лечении антидепрессантами. Большинство исследований при изучении фармакологической эффективности препаратов СИОЗС позволили авторам выявить на фоне антидепрессивного влияния выраженный анксиолитического эффекта, в отличие от трициклических антидепрессантов. Последнее свойство авторы связывают с блокадой холинергических рецепторов. Следовательно, в практической медицине такой эффект позволяет их широко использовать в многопрофильных клиниках при различных соматических патологиях. По этой причине многие кардиологические клиники широко применяют на фоне комбинированной терапии АД антидепрессанты нового поколения при депрессивных и тревожно-депрессивных расстройствах, а также в амбулаторной практике [170, 42]. Специальные углубленные исследования по влиянию СИОЗС на сердечно-сосудистую деятельность не установило побочных влияний на функции сердца и проводящей системы. Кроме того, ряд

исследований позволил установить минимальный риск лекарственного взаимодействия при комбинации их с другими препаратами из различных групп [68]. Так, рексетин-препарат относят к представителям ингибиторов обратного захвата серотонина. Патогенетическое влияние препаратов данной группы основано блокадой серотониновой передачи. К настоящему времени в медицине широко применяются 6 препаратов данной группы: циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин. Особенностью СИОЗС также является отсутствие эффекта блока холинергических, гистаминовых и L₁-адренергических рецепторов. В этой связи побочные эффекты влияния препаратов данной группы являются минимальными. С другой стороны, они могут оказывать серотонинергическую стимуляцию 5-НТ-рецепторов, что может у части пациентов проявляться тошнотой, неустойчивым стулом, снижением аппетита, сексуальной дисфункцией. Наиболее важным фармакологическим эффектом следует отнести отсутствие кардиотоксического эффекта, даже при больших передозировках, что мы могли наблюдать при передозировках трициклических антидепрессантах. Это обстоятельство важно, поскольку частые суицидальные попытки со стороны людей с тревожными состояниями осуществляются именно передозировками антидепрессантов [30].

Ещё одним из приоритетных фармакологических эффектов селективных ингибиторов серотонина является их свойство не оказывать седативный эффект, ортостатический коллапс и гипотонию, что даёт возможность их применения в геронтологической практике у лиц пожилого и старческого возраста [127]. В тоже время отсутствие других побочных эффектов по сравнению с циклическими антидепрессантами даёт приоритет их применения у пациентов с коморбидной депрессией [134]. Отмечая параметры качества жизни авторы в последние годы рекомендуют назначение антидепрессивных препаратов нового поколения в комплекс традиционной гипотензивной терапии особенно для лиц пожилого и старческого возраста, как препаратов патогенетической терапии. Этому обстоятельству послужили исследования,

доказывающие улучшение клинических и инструментальных методов исследования при коморбидности этих состояний. По мнению авторов нивелирование патогенетических аспектов тревоги и депрессии во многом обуславливает баланс регуляции сосудистого тонуса и тем самым повышает эффективность гипотензивной терапии. При этом авторами отмечен факт малочисленности и побочных эффектов, которые были характерны для трициклических антидепрессантов в виде ортостатического коллапса и других эффектов [81, 88].

Результаты исследований о влиянии современных антидепрессантов с эффектом обратного захвата серотонина под названием «Компас» проведены в последние годы с участием более 1189 пациентов с сердечно-сосудистой патологией старших возрастных групп. Так, за 6 недель терапии результаты психологических тестов увеличились по шкалам в 3-4 раза, психологическое состояние характеризовалось как уравновешенное, а суммарный балл по шкале CED-D показал, что степень депрессии снизилась у пациентов с ГБ на 41,8%, у пациентов с ИБС – на 38,5%, а у пациентов с ХСН – на 36,1%. Полное нивелирование депрессивного состояния и редукция симптоматики регистрировалась у 64,5% обследованных, составляя по шкалам менее 18. Полная редукция депрессивной симптоматики (снижение суммарного балла CED-D до 18 и меньше) имела место у 64,8% пациентов с ГБ, 58,3% - у пациентов с ИБС и 53,9% - больных ХСН [28].

Резюмируя вышесказанное, можно сделать заключение о том, что получены результаты многих научных исследований, подтверждающих эффективность и целесообразность использования СИОЗС в лечении ССЗ. Изучены влияние данной группы препаратов на различные параметры сердечно-сосудистой системы. В литературных источниках малоисследованы исследования в кардиологическом направлении, указывающие на прямую зависимость и связь влияния антидепрессантов нового поколения на обратное развитие нарушение геометрии миокарда и типы его ремоделирования [18]. Данное обстоятельство диктует проведения дальнейших научных исследований

в этом направлении. Следовательно, можно уверенно считать, что имеется связь повышенного АД с риском формирования кардиальных и церебральных осложнений жизнеугрожающего типа. Так, часть авторов выявила, что повышенное АД является важной патогенетической составляющей внезапной смерти [163, 172]. Уровень САД ≥ 140 мм. рт.ст. следует считать повышенным и это является фактором ИБС, а также развития инсультов [180]. В литературе последних лет малое внимание уделяется вопросам неблагоприятных критериев риска внезапной смерти и кардиальных событий хотя существует тесная прямая связь с повышением АД и клинико-лабораторными показателями [185]. Последние исследования в большей степени отражают связь нарушений ритма сердца с повышенным уровнем АД и формированием эндотелиальной дисфункции миокарда [107, 112.]. С другой стороны, повышенное АД большинство неврологов считают начальным патогенетическим этапом формирования когнитивных нарушений, депрессивных состояний с формированием стойкой деменции в пожилом возрасте [115, 170]. Так, анализ кардиальных событий показал, что имеется связь между повышением АД. Наиболее важным предиктором кардиальных событий является старший возрастной контингент (более 50 лет) с повышением САД, по сравнению с ДАД [125]. В тоже время повышенные уровни ДАД у молодых лиц (менее 50 лет) также могут стать причиной осложнений, что авторы объясняют повышением артериальной жёсткости сосудов [92].

На первый план выступают такие факторы риска как особенности образа жизни населения, высокая степень и частота ожирения, прибавка к весу у молодых людей, злоупотребление различными видами табака, избыточное потребление соли и солёных продуктов [48 47]. Помимо этих факторов надо отметить, что большая часть пациентов течение длительного времени проводят самолечение и не обращаются к специализированные медицинские учреждения. Отдалённость многих регионов от центров способствуют формированию сложных осложнений. Кроме того, наглядно присутствует факт хронического и психоэмоционального стресса, что ведёт к стойкой

симпатикотонии, инсулин резистентности [73, 183]. Вполне понятно, что такие состояния неизбежно ведут к формированию лекарственной устойчивости и коморбидности [184, 176]. Эти обстоятельства на фоне низкой приверженности к лечению и комплаентности [116]. В последние годы сформировались неизбежные доказательства формирования электромагнитного смога – как фактора нарушения нервного и церебрального сосудистого расстройства. Так, электромагнитное излучение типа 1800 Гц мобильной частоты следует рассматривать как фактор агрессии при АГ [130].

Нередко среди населения республики присутствуют пациенты пожилого возраста с «псевдогипертонией», т.е. та форма гипертонии, которую в литературе авторы описывают как резистентную и возникающие на фоне различных психоэмоциональных и депрессивных состояниях. В республике можно опираясь на данные отечественных авторов можно говорить о самой низкой приверженности населения к лечению на фоне высокой коморбидности заболевания и массы сопутствующей патологии. В данном плане необходимо учитывать, что альдостеронизм и АГ при сочетании в диабете может только усугублять вопросы терапии и при этом даже, самые приверженные к лечению пациенты достигают целевого снижения АД только у каждого четвёртого [44, 129]. Рассматривая возрастно-половые особенности следует указать, что для нашей республики основными жертвами резистентных форм становятся лица пожилого возраста, что мы связываем с нейрогормональными особенностями, низким социально-материальным положением и соответственно нарушениями со стороны психосоматики.

Таким образом, естественное старение населения республики, дороговизна медикаментов, низкий социальный уровень населения неизбежно сводится к высокой распространённости артериальной гипертензии до 30% и причём среди форм АГ прогрессирует резистентная форма, что в свою очередь объясняется заболеваемостью сахарным диабетом и ожирением.

В республике наибольший удельный вес лиц с АГ составляют лица 55-60 лет, причём с повышением АД с увеличением возраста. Совокупность

нейрогормональных, социальных и психосоматических изменений в организме данная возрастная группа становится наиболее уязвимой частью населения. Низкий социально-экономический уровень жизни данной возрастной группы населения, неспособность оплатить адекватное лечение становятся причиной усугубления ГБ тревожными и депрессивными состояниями. Кроме того, в некоторых регионах стали появляться новые атипичные (устойчивые к медикаментам) формы резистентных форм АГ, которые имеют прогрессивное течение с формированием жизнеугрожающих осложнений. Среди лиц женского и мужского пола с одинаковой частотой регистрируются повышение АД, а также психосоматические расстройства, гормональные сдвиги. Множество вопросов и опросников в данном аспекте указали, на род профессиональной деятельности пациентов с ежедневным перенапряжением нервной системы, отсутствием времени на отпуск, низкой социальной значимостью. В данном возрасте отечественными авторами часто регистрируется прирост массы тела, увеличение частоты приёма алкоголя и табака. Учитывая вышеизложенные аспекты литературного обзора нами проведены исследования с основным упором на вопросы лечения и прогноза неблагоприятных факторов в отдалённых периодах после лечения.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Материалы диссертационной работы представляют клинико-лабораторные исследования, проведённые в стационаре и 3-летнем динамическом наблюдении за пациентами с учётом всех кардиальных событий и летальных случаев. Исследования выполнены в кардиологическом отделении (дописать правильно больницу на советском (г. Душанбе), где базируется кафедра внутренних болезней № 2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Материалом для исследований послужили клинико-лабораторные, углубленные исследования по кардиологическому плану 80 пациентов с гипертонической болезнью. Всем обследованным пациентам диагноз ГБ был документирован и подтвержден согласно критериям ВНОК и ВОЗ (степени распределены от I – III согласно показателям АД). Возрастной диапазон пациентов составил пожилой возраст, составляя от 60 до 74 лет (согласно классификации В.Н. Шабалина, 2003). В процессе обследования и стационарного лечения вёлся учёт и степень тяжести всех коморбидных состояний. На каждого обследованного пациента заполнялась специально разработанная карта с указанием всем анамнестических данных, факторов риска, и других аспектов заболевания. После проведённого индивидуального анализа из общего количества больных, включённых в обследование у 13 (16,3%) установлена I-ая, у 56 (70%) II-ая и у 11 (13,7%) III стадия гипертонической болезни. Для получения достоверной информации и сравнения полученных данных и показателей результатов анализов и инструментальных методов исследования обследованные пациенты в зависимости от проводимой терапии распределены на группы (1 группа-основная, 2 группа-контрольная). По степени распределения артериальной гипертензии у 16 больных установлена I (мягкая), у 33 – II (умеренная) и у 31 – III (тяжёлая) степени АГ. Женщин было 56, мужчин – 24. Средний возраст обследованных составил $65,5 \pm 1,1$ лет, а длительность течения гипертонической болезни составил в среднем $8,2 \pm 2,1$ года. Диагноз устанавливался согласно протоколу обследования и данным клинико-лабораторных и инструментальных

методов исследования, анамнеза заболевания. Из всех 80 пациентов, которые находились под наблюдением 38 ранее не обращались к врачу и вообще не получали какого-либо лечения по поводу АГ. Из всех обследованных пациентов 23(30%) пациентов указали на факт не выполнения предписаний врача и не соблюдения правил и норм приёма медикаментов, часть из них препараты принимала периодически «курсами», прерывая лечение после нормализации АД. После получения информированного согласия пациентов в по протоколу исследования, проводили сбор анамнеза, осмотр, в том числе измерение АД, ЧСС, веса, роста, ЭКГ и клинические и биохимические анализы крови. Динамический контроль, включавший оценку состояния больных с измерением АД и пульса, осуществляли ежедневно в стационаре, а затем еженедельно во время повторных амбулаторных визитов. Всем больным наряду с рутинными – общеклиническими исследованиями обследовалось глазное дно и функция почек, учитывались консультации специалистов, что позволяло исключить симптоматические гипертонии. Большинство обследованных больных жаловались на головную боль, головокружение, особенно при изменении положения тела и ходьбы. Часть больных жаловались на неприятные ощущения в области сердца, ухудшение памяти. Объективно – кожные покровы и видимые слизистые имели обычную окраску, периферических отёков не отмечалось. Со стороны органов дыхания: лёгочной перкуторный звук на фоне некоторого ослабленного везикулярного дыхания. У 56 (70,0%) пациентов при перкуссии выявлено смещение границ относительной сердечной тупости влево. Аускультативно отмечалось приглушенность тонов, акцент II тона над аортой. Пульс на лучевой артерии был ритмичен, напряжен, удовлетворительного наполнения, частота его в среднем составила: $75,0 \pm 2,0$ ударов в минуту. Пальпаторно область живота не выявляло патологических образований, расхождений мышц и грыж. Со стороны общего анализа крови и мочи существенных изменений не обнаружено. Показатели скорости клубочковой фильтрации и других функциональных проб почек, были в пределах возрастных нормальных величин. Среди обследованных проведён

анализ полученных данных пациентов с учётом факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Больных с нормальной массой тела было 12(15%), избыточным весом 44(55%), с ожирением 24(35%). Превышение холестерина более 6,5ммоль/л, отмечено у 24(30%) лиц. Повышение уровня сахара крови более 5,6 ммоль/л наблюдалось у 10(12,5%) пациентов. Курили сигареты или бездымный табак 16(20%) пациентов. Спиртные напитки употребляли 18 обследованных из них: 12 в умеренном количестве (не более 30мл этанола в день), злоупотребляли 6 пациентов. Отягощённая наследственность по ССЗ у 48(60%) больных. Наличие в семейном анамнезе ранних сердечно-сосудистых осложнений отмечено у 50% (n-40) обследованных. На ЭКГ в большинстве случаев отмечалось отклонение электрической оси влево, гипертрофия левого желудочка сердца и нарушение процессов реполяризации констатировано у 52 больных (65%). Данные флюорографии органов грудной клетки также свидетельствовали об увеличении левой границы сердца и атеросклероза аорты у большинства пациентов. Клиника дисциркуляторной энцефалопатии наблюдалась у 11 исследуемых пациентов. Признаки сердечной недостаточности I-II ФК отмечались у 12 пациентов.

Большинство из обследуемых больных, как правило, имели мультиорганную патологию. У 4 пациентов отмечалась железодефицитная анемия лёгкой степени. У 3 пациентов в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда. Признаки деформирующего остеоартроза наблюдались у 15 обследованных, «перемежающая хромота» у 6 лиц. Более чем у половины обследованных мужчин диагностирована аденома предстательной железы. Боли в области сердца стенокардического характера отмечались у 13 пациентов. Течение основного заболевания у больных, включенных в исследование сопровождалось частыми гипертоническими кризами. При диагностике гипертонических кризов нами использовалась международная классификация (ВОЗ/МОАГ, ДАГ – 1 2000г) выделением двух её видов: осложнённый (жизнеугрожающий) и неосложнённый (нежизнеугрожающий). При большинстве случаев у больных наблюдался неосложнённый вариант её

течения, с резко выраженными вегетативными расстройствами. Одним из частых симптомов являлись чувство страха, «внутренней дрожи» и возбуждение. В анкетных данных на связь гипертонических кризов большинства пациентов указывало на частые нервно-психические стрессы и забывчивость своевременно или пропуск приёма препаратов, самостоятельное изменение доз или отмена препаратов, избыточное потребление соли и жидкости. Включение больных в исследование проводили после купирования гипертонических кризов особенно осложнённого типа. Довольно распространённой патологией у обследованных больных являлось и ортостатическая гипотония. Частота её встречаемости разной выраженности составило более 10% случаев (n-9). Внезапное транзиторное снижение АД при переходе в вертикальное положение сопровождалось тошнотой, головокружением, головной болью, переходящим нарушением зрения. Восстановление адаптационной реакции пациентов возникало при уменьшении дозы липразида. После установления диагноза АГ определялся уровень суммарного риска и сопутствующие заболевания или ассоциированные клинические состояния. У всех обследованных определялись повышение риска, из них: 90% (n-72) пациентов они были с высоким и 8 (10%) пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. При этом при сравнении вышеперечисленных показателей между обследованными пациентами существенных различий не было выявлено. На каждого пациента заполнялась анкета и карточка с указанием всех анамнестических данных, факторов риска, поражения других органов (мишеней), сопутствующих заболеваний. Пациенты, имеющие какие-либо патологические отклонения или несоответствие к диагнозу ГБ в исследования не включались (таблица 2.1).

Критерии включения:

1. Систолическое артериальное давление ≥ 140 мм.рт.ст., диастолическое ≥ 90 мм. рт.ст;
2. Общая суммарное количество баллов по подшкалам HADS ≥ 8 ;
3. Возрастной диапазон старше 60 лет.

Критерии исключения:

1. Вторичные и злокачественные артериальные гипертензии;
2. Нарушения ритма и проводимости миокарда;
3. Сердечная недостаточность III степени (классификация ВНОК);
4. Тяжелая почечная или печёночная недостаточность.
5. Деменция, значительное снижение памяти и интеллекта (по причине возможных затруднений в отслеживании параметров отдалённого прогноза).

Таблица 2.1.- Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Основная группа (n – 40)	Контрольная группа (n – 40)
Мужчины	13 (32,5%)	11 (27,5%)
Женщины	27 (67,5%)	29 (72,5%)
I – степень АГ	9 (22,5%)	7 (17,5%)
II – степень АГ	16 (40%)	17 (42,5%)
III – степень АГ	15 (37,5%)	16 (40%)
Длительность болезни, лет	10,8±5,9	11,6±5,7
Холестерин > 6,5 ммоль/л	13 (32,5%)	11 (27,5%)
Гипертрофия левого желудочка	24 (60%)	27 (67,5%)
Индекс массы тела, кг/м ²	29	32
Курильщики	10 (25%)	6 (15%)
Сужение артерий сетчатки глаза	16 (40%)	14 (35%)
ИБС – перенесенный инфаркт миокарда	2 (5%)	1 (2,5%)
Стенокардия напряжения	7 (17,5%)	6 (15%)
Деформирующий остеоартроз	7 (17,5%)	8 (20,0%)

Примечание: % рассчитан от общего количества пациентов в группе

Основную группу составили 40 больных с ГБ, которым назначался липразид 10 (лизиноприл 10мг+гидрохлортиазид 12,5мг) в комбинации с СИОЗС – рексетина (пароксетин).

Базисная терапия включала 12 недельный курс приёма препарата-липразид (1 таблетка утром). После 3-ёх кратного посещения врача и динамики

измерения артериального давления и установления факта недостижения целевого уровня АД доза препарата увеличивалась до 2 таблеток в сутки (1 таблетка утром и вечером). Пациентам основной группы на фоне антигипертензивного препарата (липразид) назначался антидепрессант обратного захвата серотонина - рексетин (пароксетин) в суточной дозировке 10 мг, а при необходимости увеличивали до 20 мг в сутки.

Представителем антигипертензивного комбинированного препарата является –Липразид. Комбинация ингибитора АПФ (лизиноприл) и диуретика гидрохлортиазида в дозировке 12,5 мг оказывает мягкий и длительный эффект, что особенно важно в пожилом возрасте. Лизиноприл блокирует образование ангиотензина II, что снижает его сосудосуживающее действие, а также стимулирующее влияние на продукцию альдостерона в надпочечниках.

Гидрохлортиазид совершает диуретическое и натрийуретическое действие и потенцирует гипотензивное влияние лизиноприла.

Применение липразид 10 в нашем исследовании обосновано двумя аспектами: с одной стороны, он является препаратом выбора согласно международным протоколам и рекомендациям ВЕОК и Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, а с другой стороны он является препаратом выбора для лиц пожилого и старческого возраста. Тиазидовые диуретики также согласно рекомендациям можно отнести к препаратам резерва и «выбора» для лечения АГ у лиц данной возрастной группы. Так, применение фиксированной или малой дозы таких комбинаций и сочетаний антигипертензивных препаратов имеет несомненные преимущества рациональная комбинация препаратов: обеспечивает синергизм действия отдельных её компонентов, значительно уменьшается вероятность развития побочных эффектов и в итоге повышается приверженность пациентов с АГ к лечению. Учитывая вышеизложенные аспекты в наших исследованиях был применён антидепрессант нового поколения с фармакологическим эффектом обратного захвата серотонина- Рексетин (пароксетин). Рексетин наряду антидепрессивным оказывает и анксиолитическое (противотревожное)

действие без седативного. Благодаря своему избирательному действию, отсутствия риска возникновения зависимости и минимальности побочных действий препарат рекомендован для лечения пожилых больных.

Согласно дизайну исследования оценка переносимости терапии проводилась по общепринятым критериям: - «Отлично» - при полном отсутствии побочных эффектов; «Хорошо» - имеются один или два слабо выраженных побочных эффекта, без необходимости медикаментозной терапии, или снижения дозы препарата; «Удовлетворительно» - имеются выраженные побочные эффекты и они требуют снижения дозы и медикаментозную коррекцию побочных эффектов; «Неудовлетворительно» - резко выраженные побочные эффекты, трудно исчезающие при медикаментозной терапии, что диктует необходимость отмены препарата.

Анализ и оценку психологического статуса пациента оценивали до и после курса терапии (12 недель) в динамике дважды. После 3-ёх летнего периода всем пациентам проводилось повторное обследование, включающее клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования. Учитывались кардиальные события, оценка лабораторно-инструментальных методов исследования, приверженности к лечению, а также показатели летальности и её причины.

2.2. Методы исследования

При поступлении в стационар или обращении пациента заполнялась специальная карта с указанием всех данных для индивидуального больного. Всем обследованным согласно протоколу исследования, проведены все общеклинические и специальные методы исследования до и после стационарного курса лечения, а также в динамике наблюдения за пациентом в течение 3-х летнего периода. Для анализа психологического состояния пациента и выявления симптомов тревожно-депрессивных расстройств все пациенты были обследованы согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Интерпретация и анализ результатов проводился согласно оригинальной версии по подшкалам -

A (Anxiety) – тревоги и D (Depression)– депрессии. При анализе результатов проводился подсчёт суммы баллов по каждой подшкале, а интерпретация осуществлена со следующей схеме: 8-10 субклиническая тревога/депрессия, более 10 баллов - выраженная тревога/депрессия. Разработанная A.S. Zigmond и R.P. Snaithe в 1983 г., предназначенная для выявления тревоги и депрессии у пациентов с кардиальной патологией, и доработана российскими авторами [Андрюшенко, А.В., 2003; Авдеева Т.И., 2012; Ю.В. Лукина Ю.В., 2020]. Морфофункциональные показатели сердца определялись методом эхокардиографии (ЭхоКГ) и доплер-кардиографии по стандартной методике на аппарате “Phillips medical systems 2006г”. Изучали следующие показатели: конечный диастолический размер (КДР, мм) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР, мм) ЛЖ, конечный диастолический объём (КДО, мл) ЛЖ, конечный систолический объём (КСО, мл) ЛЖ, толщину задней стенки (ТЗСЛЖ, мм) ЛЖ в диастолу и межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм), индекс массы миокарда (ИММЛЖ, г/м²) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Т Я испытываю напряженность. Мне не по себе:	Д Мне кажется, что я стал все делать очень медленно:
3 все время 2 часто 1 время от времени,	3 практически все время 2 часто 1 иногда
0 совсем не испытываю	0 совсем нет
Д То, что приносило мне больше удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство: 0 определенно это так 1 наверное, это так 2 лишь в очень малой степени это так 3 это совсем не так	Т Я испытываю внутреннее напряжение дрожь: 0 совсем не испытываю 1 иногда 2 часто 3 очень часто
Т Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться:	Д Я не слежу за своей внешностью: 3 определенно это так 2 недостаточно времени уделяю

Продолжение анкеты

<p>3 определенно это так, и страх очень сильный</p> <p>2 да, это так, но страх очень сильный</p> <p>1 Бывает редко, не обращаю внимания</p> <p>0 Никогда не бывает</p> <p>Д Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное:</p> <p>0 определенно это так</p> <p>1 наверное, это так</p> <p>2 лишь в очень малой степени это так</p> <p>3 совсем не способен</p>	<p>внешности, сколько нужно</p> <p>1 может быть, я стал меньше уделять этому внимания</p> <p>0 я слежу за собой также, как и раньше</p> <p>Т Я стал неусидчивым, словно мне постоянно нужно двигаться:</p> <p>3 определенно это так</p> <p>2, наверное, это так</p> <p>1 лишь в некоторой степени это так</p> <p>0 совсем не испытываю</p>
<p>Д Ощущение бодрости:</p> <p>3 полное отсутствие</p> <p>2 редкое ощущение</p> <p>1 иногда бывает</p> <p>0 бодрость все время</p>	<p>Т Внезапное чувство страха:</p> <p>3 очень часто бывает</p> <p>2 постоянное</p> <p>1 редкое чувство страха</p> <p>0 очень редкое</p>
<p>Т Легко могу расслабиться:</p> <p>0 определенно это так</p> <p>1 наверное это так</p> <p>2 лишь изредка это так</p> <p>3 совсем не могу</p>	<p>Проверьте, на все ли вопросы вы ответили</p>

Для оценки показателей диастолической функции ЛЖ согласно протоколам определялась максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазе быстрого наполнения ЛЖ (пик Ем/с), а также регистрировалась максимальная скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердия (пик А, м/с). Геометрическая модель ЛЖ оценивалась по массе миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и относительной толщине стенок (ОТС). Согласно международным протоколам и стандартам масса миокарда ЛЖ рассчитывалась по формуле R. Devereux: $ММЛЖ = 1,04 [(МЖП + ЗСЛЖ + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6$; где 1,04 – плотность миокарда (в г/см³) и 13,6 – фактор исправления на граммы. Нормальной и допустимой массой считалась масса 220 г/м² для лиц мужского пола и 160 г/м² для лиц женского пола. Относительная толщина стенок (ОТС) рассчитывалась как отношение суммы ТМЖПд и ТЗСЛЖд (в диастолу) к КДРЛЖ. Для достоверного суждения о структурных изменениях рассчитывался

индекс массы миокарда левого желудочка (по отношению массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела). Площадь поверхности тела вычислялась по формуле Дю Буа: $ППТ(м^2) = 0,007184 \times \text{рост}^{0,725} (м) \times \text{масса тела } 0,425(кг)$; где 0,007184 – постоянная константа эмпирического коэффициента. По результатам полученных показателей констатировали типы изменений геометрии ЛЖ и типах ремоделирования. КГЛЖ - ИММЛЖ $>125 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $>110 \text{ г/м}^2$ для женщин, эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (ЭГЛЖ) - увеличение ИММ г/м^2 ЛЖ, ОТС ЛЖ $<0,45$; концентрическое ремоделирование (КР ЛЖ) – ИММЛЖ $<125-110 \text{ г/м}^2$ ОТС ЛЖ $>0,45$ [21,73,71].

Для анализа приверженности пациентов лечению использовалась методика подсчёта баллов Мориски-Грина [177], состоящая из 4-х вопросов, касающихся соблюдения пациентами режима применения лекарственных препаратов, и факторов, влияющие на приверженность. Подсчёт баллов по шкале комплаентности Мориски-Грина составил 3-4 балла для приверженных и 1-2 балла – не приверженных к лечению пациентов.

Анализ времени наступления кардиального события был основан на основании клинико-инструментальных независимых предикторов, имеющих прогностическое значение при ГБ, где учитывались ФВ ЛЖ, объёмы ПП, ЛП. Также было исследовано колебание суточного изменения АД - «non-dipper», и тест, определяющий толерантность к физической нагрузке с 6-минутной ходьбой. Учитывалось наличие гипертрофированных отделов сердца, систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ по данным ЭхоКГ. Методами ЭХокГ определена средняя систолическая скорость наполнения ЛЖ. Анализ проводился на основании изучения дискретных признаков в группе с помощью анализа таблиц сопряжённости (χ^2 по Пирсону). Достоверность показателей вычисляли с точностью цифрового выражения до 0,00001, а расчёт был произведён определением показателя отношения шансов (ОШ) – при наступлении неблагоприятных кардиальных событий или других кардиальных

событий с 95% доверительным интервалом (ДИ) на основе многофакторного логистического регрессионного анализа.

2.3. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов исследования и показателей была проведена при помощи программного обеспечения «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США). Среднее тенденции вариационных рядов представили в виде среднего значения (M) и его ошибки ($\pm m$). Наряду с этим среднее тенденции шкал представили в виде медианы с нижним и верхним квартилями ($Me [25q; 75q]$). Дисперсионный анализ проводили с помощью U -критерия Манна-Уитни для независимых выборок, T -критерием Вилкоксона – для зависимых выборок. Относительные величины сравнивались методом χ^2 , при малых группах с учётом поправки Йетса. Корреляционный анализ (r) проводился методом Спирмана. Статистическими значимыми различиями показателей между группами, а также корреляционные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Анализ и динамика изменений клинико-инструментальных показателей на фоне комбинированной медикаментозной терапии гипертонической болезни у лиц пожилого возраста

3.1. Динамика психологического состояния пациентов на фоне лечения

До начала терапии всем обследованным пациентам был документирован и установлен диагноз ГБ согласно классификации МКБ-10 и на данном этапе все пациенты по возрастно-половым признакам, клинической картине не имели принципиальных различий. Больные в основном предъявляли жалобы, характерные для большинства лиц страдающих ГБ. Среди которых чаще отмечали головные боли, головокружение, периодические ноющие боли в области сердца, одышку в покое, усиливающуюся при физической нагрузке, шум в ушах. До начала лечения практически все пациенты отмечали плохое настроение, связанное с повышенными цифрами АД, неуравновешенность психологического состояния, что выражалось пессимизмом, нередко агрессивностью, страхом и беспокойством, и тревогой. Почти у всех пациентов, встречается нарушение сна, при этом характеризовались трудности засыпания, частыми пробуждениями среди ночи. Большая часть пациентов при первичном осмотре и сборе анамнеза не предъявляли жалоб со стороны изменений психологического состояния, поскольку считали эти симптомы следствием повышенного АД. По этой причине проводили скрининговые исследования по психологическим шкалам HADS, что позволяло нам выявить скрытые психологические отклонения.

Часто вышеперечисленные жалобы у исследуемых больных сохранялись и при нормализации цифр АД. В аналогичных случаях с целью дифференциальной диагностики соматических заболеваний пользовались «критериями несоответствия» предложенными А.Б. Смулевичем.

При сборе анамнеза жизни и болезни установлено, что более половины из общего количество пациентов обеих групп, не менее 3-4 раз обращались невропатологу с связи функциональными расстройствами нервной системы. 75% случаях наряду с другими лекарственными средствами больным

назначались седативные препараты, в основном растительного происхождения. 13 из них получали трициклические антидепрессанты (амитриптилин, азафен). До поступления в стационар 85% больных (в большинстве случаев нерегулярно) принимали антигипертензивные препараты. В основном: ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, бета- и альфа- адреноблокаторы, ингибиторы рецепторов ангиотензина II, диуретики.

Тревожно-депрессивные расстройства, наблюдаемые при расспросе больных, нашли своё подтверждение в дальнейшем и в результатах проведённого анкетирования. Средний балл по шкале депрессии HADS в основной группе составил 16,0 [15,0;17,0]; в контрольной 16,0 [16,0;17,0]. Усредненный балл тревоги в основной группе пациентов был равен 18,0 [17,0;20,0]; в контрольной 19,0 [16,0;20,0]. При сопоставлении степени выраженности тяжести тревожных нарушений по шкале HADS статистически значимые различия средних оценок в исследуемых группах до лечения не выявлено ($P > 0,05$) (таблица 3.1.).

Таблица 3.1. -Оценка групп по шкале HADS (Me [25q; 75q])

Показатель	До лечения			После лечения		
	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	P	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	P
HADS депрессия	16,0 [15,0;17,0]	16,0 [16,0;17,0]	>0,05	7,0 [6,0;7,0]	10,0 [9,5;13,0]	<0,001
HADS тревога	18,0 [17,0;20,0]	19,0 [16,0;20,0]	>0,05	7,0 [6,0;7,0]	10,0 [9,0;15,0]	<0,001

Примечание: P- статистически значимые различия показателей основной и контрольной групп (U-критерий Манна-Уитни)

В соответствии с дизайном исследования гипотензивная терапия всем пациентам проводилась липразидом 10 мг/сутки (т.е. 1 таб. в день). При недостижении должного результата доза препарата титрировалась до 2 таб. Среднесуточная доза составила 1,5 таб. в день. Всем пациентам основной группы в комплексной терапии использован антидепрессант-рексетин

(суточная дозировка 10 мг/сутки). У части пациентов (11 больных) суточная дозировка по необходимости была увеличена до 15 и 20 мг/сутки.

По окончании курса лечения в основной группе у пациентов на фоне комбинированного лечения препаратами общее самочувствие больных существенно улучшилось. Уровень тревоги уменьшился с 18 до 7, а уровень депрессии с 16 до 7. Со стороны клинической симптоматики появился интерес к окружающим, уменьшились раздражительность, тревожность, улучшился сон. Пациенты оптимистически стали оценивать прогнозы своего заболевания, повысилась приверженность к лечению. В тоже время у больных контрольной группы уменьшение проявлений астенического синдрома и нарушений сна было меньшим. Отмечаемая к концу курса лечения положительная субъективная динамика у больных основной группы, нашло своё подтверждение и со стороны результатов проведённого анкетирования по шкале HADS (рисунок 3.1.).

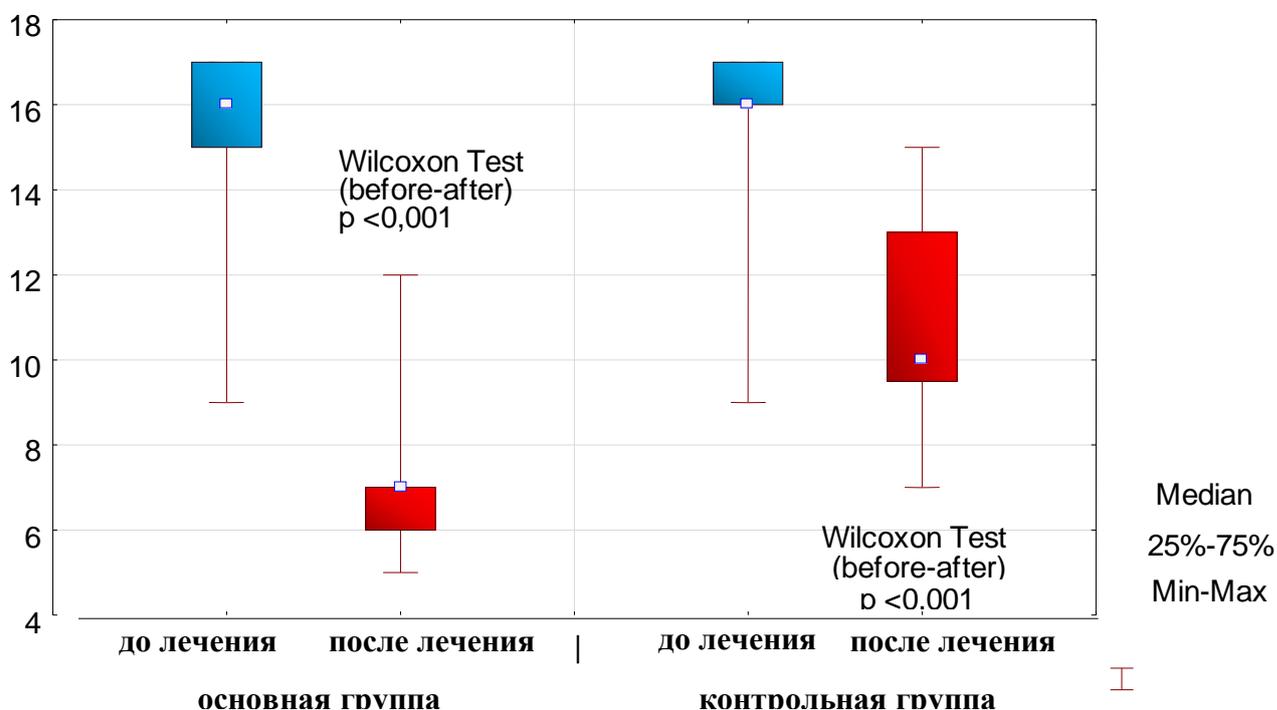


Рисунок 3.1. - Динамика изменения депрессии по шкале HADS до и после лечения.

На фоне проводимой терапии в основной группе пациентов психологическое состояние, оцениваемое по шкале депрессии HADS уменьшилось на 56%, составив 7,0 [6,0;7,0], что является статистически значимым по сравнению с показателями до лечения. Аналогичные изменения регистрировались и в контрольной группе пациентов при монотерапии липразидом. Однако, психологические показатели были менее выражены, составив снижение по среднему суммарному баллу депрессии на 37,5% (с 16,0 [16,0;17,0] до 10,0[9,5;13,0]).

Динамические сдвиги со стороны сопутствующей тревожной симптоматики в исследуемых группах больных к концу курса лечения также различались. В основной группе на фоне комбинированной терапии она снизилась от исходного на 61,1%. В контрольной группе анксиолитический эффект был менее выраженным по сравнению с лицами основной группы и средний балл по шкале тревоги снизился на 47,4%. Изменения суммарного балла по шкале тревоги HADS до и после лечения в основной и контрольной группах показали изменения на фоне проводимой терапии и представлены в виде графического изображения на рисунке 3.2.

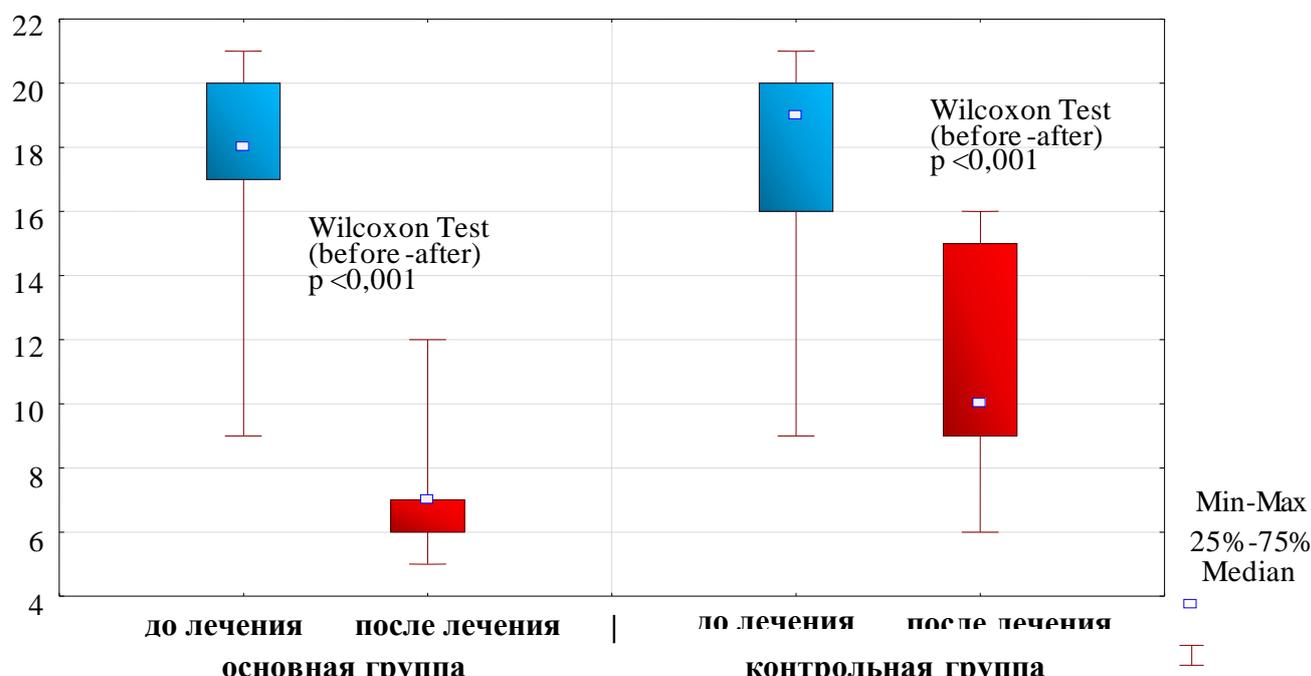


Рисунок 3.2.- Динамика изменения тревоги по шкале HADS до и после лечения

При индивидуальном анализе итоговых результатов анкетирования проведённого после курса лечения препаратами у определённого количества пациентов были выявлены признаки аффективных расстройств. Так в основной группе полная редукция депрессивной симптоматики (< 8 баллов) достигнута у 32 (80%) больных, у 7 лиц (15%) сохранялись признаки субклинической и у 1 пациента клинически выраженной депрессии (таблица 3.2.).

Таблица 3.2.-Динамика показателей частоты депрессивных состояний по шкале депрессии HADS на фоне терапии в основной группе пациентов

Показатель	До лечения (n=40)	После лечения (n=40)	Р
Норма абс. (%)	-	32 (80%)	
Субклиническая депрессия	5 (12,5%)	7 (17,5%)	>0,05
Клинически выраженная депрессия	35(87,5%)	1 (2,5%)	<0,001

Примечание: Р-статистически значимые различия показателей на фоне терапии (по критерию χ^2 с поправкой Йетса).

В контрольной группе полная редукция аффективных расстройств до нормальных величин было достигнута лишь в 12,5% случаев (5 больных), у 37,5% больных (n-15) сохранялись клинические и в 50% случаев (n-20) субклинически выраженные депрессивные расстройства (таблица 3.3.).

Таблица 3.3.-Динамика показателей частоты депрессивных состояний по шкале депрессии HADS на фоне терапии в контрольной группе пациентов

Показатель	До лечения (n=40)	После лечения (n=40)	Р
Норма абс. (%)	-	5 (12,5%)	
Субклиническая депрессия*	7 (17,5%)	20 (50%)	<0,01
Клинически выраженная депрессия	33(82,5%)	15 (37,5%)	<0,001

Примечание: Р-статистически значимые различия показателей на фоне терапии (по критерию χ^2 с поправкой Йетса).

Также к концу курса лечения у определённой части обследованных пациентов сохранялись и тревожная симптоматика. В основной группе у 80% наблюдаемых больных комбинированное лечение с рексетина способствовало полной нормализации тревожной симптоматики. В 15% случаев у пациентов сохранялось субклиническое тревожное состояние, в 5% - клинически выраженная тревога (таблица 3.4.).

Таблица 3.4.- Динамика показателей тревожности по шкале тревоги HADS на фоне терапии в основной группе пациентов

Показатель	До лечения (n=40)	После лечения (n=40)	Р
Норма абс. (%)	-	32 (80,0%)	
Субклиническая тревога	7 (17,5%)	6 (15,0%)	>0,05
Клинически выраженная тревога	33(82,5%)	2(5%)	<0,001

Примечание: Р статистически значимые различия показателей на фоне терапии (по критерию χ^2 с поправкой Йетса).

В контрольной группе пациентов при назначении монотерапии липразидом отмечалась полная редукция тревоги только у 5 больных. По результатам анкетирования число пациентов с субклинической тревогой на 55% и клинически выраженной тревогой на 32,5% превышали аналогичные показатели лиц основной группы (таблица 3.5.).

Таблица 3.5.-Динамика показателей тревожности по шкале тревоги HADS на фоне терапии в контрольной группе пациентов

Показатель	До лечения (n=40)	После лечения (n=40)	Р
Норма абс.(%)	-	5 (12,5%)	
Субклиническая тревога*	9 (22,5%)	22 (55%)	<0,01
Клинически выраженная тревога	31(77,5%)	13 (32,5%)	<0,001

Примечание: Р-статистически значимые различия показателей на фоне терапии (по критерию χ^2 с поправкой Йетса).

Таким образом, по результатам анкетирования, проведённого больным до и после курса лечения препаратами, можно констатировать существенную

положительную динамику со стороны психологического статуса больных на фоне комбинированной терапии с антидепрессантом. При 12 недельной монотерапии липразидом у большинства больных сохранялись тревожно – депрессивные расстройства разной степени выраженности.

Следует отметить в целом хорошую переносимость лекарственных препаратов пациентами. В основной группе больных побочные эффекты проявлялись в виде сонливости, тошноты, головокружения. В контрольной группе нежелательное действие липразида в основном проявлялись в виде сухого кашля и головных болей. При анализе согласно дизайну исследования переносимость препаратов в основной группе у 28 (70,0%) пациентов оценено как «отлично», у 9(22,5%) - «хорошо», у 3(7,5%) - «удовлетворительно». В контрольной группе: «отлично» - 27(67,5%); «хорошо» у 11(27,5%); «удовлетворительно» у 2(5,0%). Из практического опыта применения рексетина можно утверждать, что большая часть пациентов хорошо переносила этот препарат и более того не было отмечено побочных эффектов со стороны других органов и систем. Улучшение клинической симптоматики на фоне улучшенной эффективности гипотензивной терапии 75,0% пациентов были согласны продолжить приём рексетина.

3.2. Динамика структурно-функциональных изменений левых отделов сердца на фоне комбинированной терапии

До назначения терапии - исходные цифры САД основной группе в среднем составили $169,4 \pm 1,8$ мм.рт.ст, ДАД - $105,0 \pm 0,8$ мм.рт.ст. Исходные показатели артериального давления для пациентов контрольной группы составили в среднем для САД - $170,1 \pm 1,7$ мм.рт.ст., для ДАД - $108,2 \pm 1,1$ мм.рт.ст. Как видно при сравнении исходных показателей артериального давления статистически достоверных различий между исследуемыми группами для САД не установлено. Что касается цифр ДАД, то эти различия имели статистическую значимость (таблица 3.6).

Таблица 3.6.-Сравнительная характеристика больных по уровню артериального давления (M±m)

Показатель	До лечения		P	После лечения		P
	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)		Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	
САД мм.рт.ст.	169,4±1,8	170,1±1,7	>0,05	133,5±0,8	146,5±0,7	<0,001
ДАД мм.рт.ст.	105,0±0,8	108,2±1,1	>0,05	83,1±0,7	97,2±0,6	<0,001

Примечание: P- статистически значимые различия показателей основной и контрольной групп (U-критерий Манна-Уитни).

В процессе лечения больных лекарственными препаратами в обеих группах пациентов отмечались существенные динамические сдвиги и со стороны гемодинамических показателей. Так, в основной группе пациентов отмечалось достоверное снижение систолического АД на 33 мм рт ст., а уровень диастолического на 22 мм рт ст. Нормативными показателями достижения целевого уровня АД считали нормативные показатели согласно международным и клиническим протоколам: систолическое АД ≤ 140 мм. рт., а для диастолического АД ≤ 90 мм. рт.ст. После проведения курса гипотензивной терапии в основной группе пациентов регистрировалось значительное понижение цифр АД для систолического на 21,2%, а для диастолического на 20,8% мм рт ст. Необходимо также указать, что гипотензивный эффект от терапии со снижением АД более 10% от исходных цифр до лечения был достигнут у 82,5% обследованных пациентов. Однако в контрольной группе аналогичные показатели снижения АД были незначительными и снижение в среднем составило для систолического АД 13,9%, а для диастолического на 10,2%. В контрольной группе в целом гипотензивный эффект был достигнут у 62,5% обследованных пациентов (таблица 3.7).

Следует отметить, что разница между величинами САД и ДАД до и после лечения, как в основной, так и в контрольной группах были статистически

значимы. В ходе лечения снижение САД и ДАД в обеих группах больных было равномерным.

Таблица 3.7.-Динамика показателей артериального давления у пациентов обеих групп до и после лечения (M±m)

Показатель	Основная группа		P	Контрольная группа		P
	До лечения (n=40)	После лечения (n=40)		До лечения (n=40)	После лечения (n=40)	
САД мм.рт.ст.	169,4±1,8	133,5±0,8	<0,001	170,1±1,7	146,5±0,7	<0,001
ДАД мм.рт.ст	105,0±0,8	83,1±0,7	<0,001	108,2±1,1	97,2±0,6	<0,001

Примечание: P- статистически значимые различия показателей в группах (по T-критерию Вилкоксона).

На основании полученных данных показателей гемодинамики следует отметить, что при комбинированной терапии у пациентов отмечался более выраженный гипотензивный эффект чем при монотерапии липразидом.

Сравнительная характеристика структурно - функциональных параметров сердца, включённых в исследование больных представлены в (таблице 3.8.). Как показано, при сравнении эхокардиографических показателей отмечены разнонаправленные их соотношения в изучаемых группах. Так, если между такими показателями как ТЗС ЛЖ, ММ ЛЖ, ИОТС ЛЖ, КСО и ФВ не констатированы статистически значимые различия. То со стороны других параметров: ТМЖП, ИММ ЛЖ КДР, КСР, КДО и Е/А они были статистически достоверными. В процессе лечения все эхокардиографические отклонения от норм, свидетельствующие о формировании и различной степени выраженности гипертрофии левых отделов сердца (ТЗС, ТМЖП, ИММ) имели однонаправленную тенденцию к снижению в обеих группах.

Таблица 3.8.-Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей (M±m)

Показатель	До лечения		P	После лечения		P
	основная группа (n=40)	контрольная группа (n=40)		основная группа (n=40)	контрольная группа (n=40)	
ТЗСЛЖ, мм.	11,7±0,1	11,7±0,1	>0,05	10,2±0,1	11,2±0,1	< 0,001
ТМЖП, мм.	12,2±0,1	11,8±0,1	<0,05	10,4±0,1	11,2±0,1	< 0,001
ММЛЖ, г.	218,6±4,0	215,6±2,8	>0,05	190,9±3,4	210,8±2,7	< 0001
ИММЛЖ, г/м.	123,2±1,6	117,2±1,2	<0,01	106,3±4,5	113,2±1,3	< 0001
ИОТС ЛЖ	0,527±0,006	0,534±0,003	>0,05	0,469±0,005	0,515±0,003	< 0,001
КДР, см.	4,706±0,004	4,687±0,003	<0,001	4,721±0,003	4,822±0,005	< 0,001
КСР, см.	2,841±0,004	2,873±0,002	<0,001	2,796±0,003	2,796±0,003	< 0,001
КДО, мл.	91,4±1,0	85,3±0,7	<0,001	86,4±0,9	86,1±0,7	> 0,05
КСО, мл.	37,5±0,2	37,8±0,2	>0,05	33,8±0,2	36,9±0,2	< 0,001
ФВ, %	58,9±0,3	55,7±0,2	>0,05	60,9±0,3	57,1±0,2	< 0,001
Е/А, ед.	0,887±0,07	0,864±0,03	<0,01	1,112±0,020	0,945±0,03	< 0,001

Примечание: P- статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Результаты полученных исследований до и после проводимой терапии показали различия в гемодинамических и эхокардиографических показателях. Так, в основной группе пациентов по окончании курса терапии ТЗС ЛЖ статистически значимо уменьшилась на 12,8%, а ТМЖП уменьшилась на 14,7%. Положительная динамика отмечалась со стороны снижения индекса ММЛЖ, что составило в среднем 13,7% (таблица 3.9.).

Таблица 3.9.-Динамика изменений эхокардиографических показателей в процессе лечения у пациентов основной группы (М+m)

Показатель	До лечения(n=40)	После лечения(n=40)	Р
ТЗС ЛЖ, мм.	11,7 ± 0,1	10,2 ± 0,1	< 0,001
ТМЖП, мм	12,2 ± 0,1	10,4 ± 0,1	< 0,001
ММ ЛЖ, г.	218,6 ± 4,1	190,9 ± 3,5	< 0001
ИММ ЛЖ, г/м	123,2 ± 1,6	106,2 ± 1,5	< 0001
ИОТС ЛЖ	0,528 ± 0,06	0,469 ± 0,05	< 0,001
КДР, см	4,706 ± 0,03	4,32 ± 0,03	< 0,001
КСР, см	2,842 ± 0,004	2,796 ± 0,03	< 0,001
КДО, мл	91,5 ± 1,0	86,4 ± 0,9	< 0,001
КСО, мл	37,6 ± 0,3	33,8 ± 0,2	< 0,001
ФВ, %	58,9 ± 0,3	60,9 ± 0,3	< 0,001
Е/А, ед.	0,887 ± 0,076	1,12 ± 0,20	< 0,001

Примечание: Р – статистически значимые различия в динамике лечения (по Т-критерию Вилкоксона).

Положительная динамика отмечалась и со стороны объёмных показателей сердца, которые на фоне терапии имели статистически значимые снижения: КСО был снижен на 9,9%, КДО снизился на 5,5%. Конечный систолический размер также имел тенденцию к снижению. О положительной стороне ремоделирования миокарда можно также судить по степени уменьшения ИОТС ЛЖ, который составил в среднем 11%.

На фоне улучшения показателей, отражающих систолическую функцию миокарда, регистрировались и положительные сдвиги со стороны диастолической функции, которые мы оценивали по скоростям наполнения раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ. Так, показатели пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения возрос от исходных показателей на 25,1%. (Е/А). Немаловажным эхокардиографическим положительным результатом лечения явилось улучшение сократительной функции ЛЖ, которое увеличивалось в динамике проводимой терапии на 3,4%. У пациентов контрольной группы динамика изменения морфофункциональных показателей была менее выраженной по сравнению с таковыми пациентами основной группы, хотя и была статистически достоверной (таблица 3.10).

Таблица 3.10. - Динамика изменений эхокардиографических показателей в процессе лечения в контрольной группе (М+m)

Показатель	До лечения(n=40)	После лечения(n=40)	P
ТЗС ЛЖ, мм.	11,7 ± 0,1	11,1 ± 0,1	< 0,001
ТМЖП, мм	11,8 ± 0,1	11,2 ± 0,1	< 0,001
ММ ЛЖ, г.	215,6 ± 2,9	210,8 ± 2,7	< 0001
ИММ ЛЖ, г/м	117,2 ± 1,2	113,2 ± 1,3	< 0001
ИОТС ЛЖ	0,534 ± 0,003	0,515 ± 0,003	< 0,001
КДР, см	4,687 ± 0,003	4,822 ± 0,005	< 0,001
КСР, см	2,873 ± 0,002	2,929 ± 0,003	< 0,001
КДО, мл	85,3 ± 0,7	86,1 ± 0,7	< 0,001
КСО, мл	37,8 ± 0,2	36,9 ± 0,2	< 0,001
ФВ, %	55,7 ± 0,2	57,1 ± 0,3	< 0,001
Е/А, ед.	0,865 ± 0,003	0,945 ± 0,003	< 0,001

Примечание: P – статистическая значимость различных показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона).

Как показали результаты исследований, степень уменьшения размеров ТЗСЛЖ и ТМЖП на фоне проведённого курса лечения была идентичной составив в среднем снижение на 5,1%. Со стороны других эхокардиографических показателей отмечалась аналогичная тенденция, с превалированием улучшения показателей в основной группе пациентов. Положительная динамика также выражалась в достоверном уменьшении

показателей ММЛЖ на 2,2%, ИММЛЖ на 3,4%, ИОТСЛЖ на 3,6%, а также КСО на 2,4%. На фоне данных изменений регистрировалось увеличение показателя КДР на 2,9%, а показатель КСР увеличился на 2,1%. Сократительная и насосная функция сердца оценивалась по показателю фракции выброса ЛЖ, который на фоне проведённой терапии усилился на 2,3%. Показатели пиковых скоростей диастолического наполнения Е/А в динамике терапии улучшился на 9,3%, что свидетельствует об улучшении процессов диастолического расслабления миокарда т.е. улучшения диастолической функции ЛЖ и сердца в целом.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать заключение о более благоприятных сдвигах со стороны морфофункциональных показателей ЛОС у больных, получавших комбинированную терапию в отличии от монотерапии липпразидом.

3.3. Ремоделирование миокарда левого желудочка сердца на фоне проводимой терапии

Исходно и после 12-недельной терапии на основе анализа полученных данных параметров эхокардиографии определялось наличие и тип гипертрофии миокарда ЛЖ исследуемых группах больных.

Так, исходные результаты позволили установить КРЛЖ у 9(22,5%) пациентов, другой тип геометрии в виде КГЛЖ у 14(35,0%) пациентов и ЭГЛЖ у 4(10,0%) пациентов. Результаты эхокардиографии позволили только у 13 (32,5%) пациентов регистрировать нормальную или близко к ней геометрию сердца. В конце окончания курса комплексной гипотензивной терапии в группе пациентов, получавших комбинированные гипотензивные препараты, регистрировались положительные гемодинамические и эхокардиографические показатели, свидетельствующие о ремоделировании ЛЖ. Так, число пациентов с КГЛЖ уменьшилось на 15% и соответственно увеличились пациенты с КРЛЖ на 10%. Динамика изменений ремоделирования сердца в сторону ЭГЛЖ и нормальной геометрией сердца было менее выраженной и составила на 2,5% меньше, чем в контрольной группе (рисунок 3.3.).

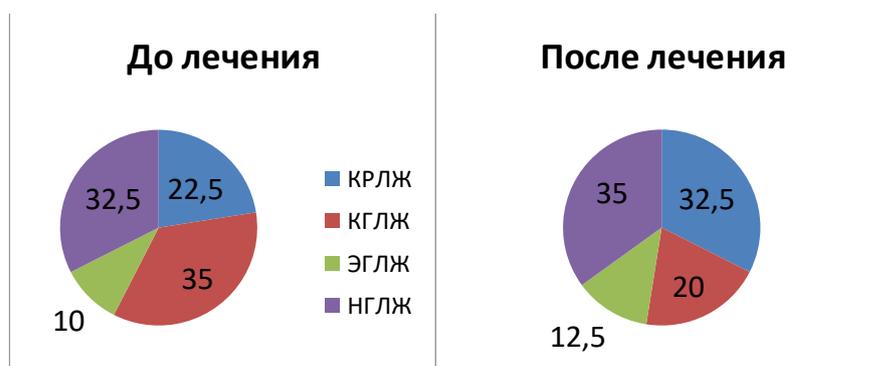


Рисунок 3.3.- Типы ремоделирования сердца в основной группе

В контрольной группе исходно КРЛЖ выявлена у 8(20,0%) больных; КГЛЖ у 15(37,5%); ЭГЛЖ у 5(12,5%) и нормальная геометрия сердца у 12(30,0%) пациентов. При сопоставлении полученных данных с результатами исследования основной группы статистически значимых отличий не выявлено. После курса монотерапии липразидом значимых сдвигов со стороны показателей ремоделирования не отмечалось. Так, количество пациентов с ЭГЛЖ на фоне проведённого курса лечения увеличилось на 1 пациент, тогда как с нормальной геометрией сердца количество пациентов не изменилось. По окончании курса лечения общее количество пациентов с концентрическими типами ремоделирования уменьшилось на 5% (2 пациента), тогда как увеличилось количество пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ (рисунок 3.4.).

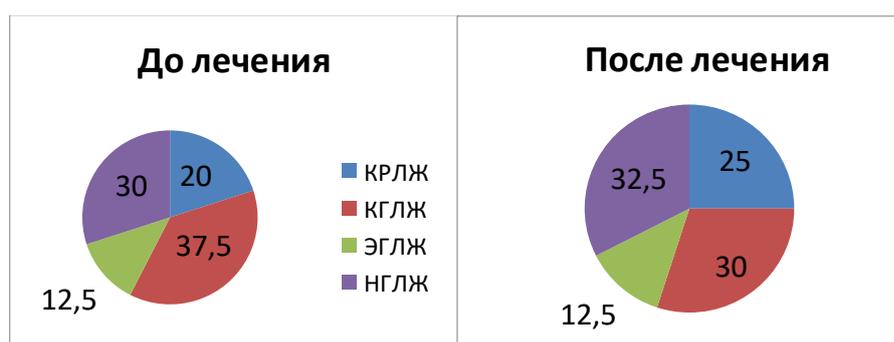


Рисунок 3.4.- Типы ремоделирования сердца в контрольной группе

Как было указано при выявлении ГЛЖ на основании полученных эхокардиографических параметров пациента, уточнялась категория данной гипертрофии. В основной группе исходно у 52,5% обследованных лиц ИММЛЖ превышали общепринятые нормативные величины. Из них в 58%

случаев установлена «умеренная гипертрофия» и 42% пациентов установлена категория «выраженной гипертрофии» ЛЖ. К концу курса, комбинированного лечения препаратами общее количество больных, с увеличенным ИММЛЖ снизилось на 14,3%. При этом из общего числа пациентов с ГЛЖ у 72,2% исследованных констатирована «умеренная» и у 27,8% «выраженная» ГЛЖ.

В контрольной группе при включении в исследование признаки ГЛЖ выявлены в 50% случаев. Из них у 60% пациентов отмечена «умеренная» ГЛЖ и 40% «выраженная» ГЛЖ. После проведенного курса лечения липразидом общее число пациентов с ГЛЖ уменьшилось всего на 5%. При индивидуальном анализе изменения в качественном составе гипертрофии миокарда были маловыраженными. У 57,9% больных была установлена «умеренная» и у 42,1% пациентов сохранялась «выраженная» ГЛЖ.

3.4. Корреляционные взаимосвязи депрессии и определённых кардиогемодинамических показателей

При проведении корреляционного анализа между степенью выраженности тревожно-депрессивных расстройств и кардиогемодинамическими показателями в основной группе больных установлена прямая корреляционная взаимосвязь суммарных баллов HADS с САД($r=0,6$); ДАД($r=0,5$) и отрицательная с ФВ ($r= -0,4$) и Е/А ($r=-0,6$) (таблица 3.11).

Таблица 3.11.-Корреляционные взаимосвязи между тяжестью депрессивных расстройств и показателями кардиогемодинамики в основной группе

Показатель	До лечения				После лечения			
	САД	ДАД	ФВ	Е/А	САД	ДАД	ФВ	Е/А
r	0,6	0,5	- 0,4	- 0,6	0,82	0,45	- 0,61	- 0,52
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: корреляционный анализ по Спирмену

При индивидуальном анализе по подшкале HADS-депрессия выявлена слабая прямая с САД ($r= 0,19$); ДАД($r=0,19$) и отрицательная с ФВ ($r= -0,18$) и Е/А ($r=-0,29$). По подшкале HADS-тревога корреляционные взаимосвязи были

более значимыми - с САД ($r= 0,74$); ДАД($r=0,68$); ФВ ($r= -0,49$); Е/А ($r=-0,61$) (таблица 3.12-3.13).

Таблица 3.12.-Корреляционные взаимосвязи суммарных баллов HADS депрессия и показателями кардиогемодинамики в основной группе

Показатель	До лечения				После лечения			
	САД	ДАД	ФВ	Е/А	САД	ДАД	ФВ	Е/А
R	0,19	0,19	-0,18	-0,29	0,81	0,39	-0,52	=0,48
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: корреляционный анализ по Спирмену

Таблица 3.13.-Корреляционные взаимосвязи суммарных баллов HADS тревога и показателями кардиогемодинамики в основной группе

Показатель	До лечения				После лечения			
	САД	ДАД	ФВ	Е/А	САД	ДАД	ФВ	Е/А
R	0,74	0,68	-0,49	-0,61	0,70	0,44	-0,33	-0,51
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: корреляционный анализ по Спирмену

В контрольной группе пациентов корреляционные взаимосвязи между тревожно-депрессивными расстройствами и определёнными показателями кардиогемодинамики в основном были схожими с данными основной группы. Отмечалась прямая взаимосвязь между суммарными баллами HADS с САД ($r= 0,71$) и ДАД($r=0,55$) и средне отрицательная средне выраженная взаимосвязь с ФВ ($r= -0,44$) и Е/А ($r=-0,58$) (таблица 3.14).

Таблица 3.14.-Корреляционная взаимосвязь между тяжестью депрессивных расстройств и показателями кардиогемодинамики в контрольной группе

Показатель	До лечения				После лечения			
	САД	ДАД	ФВ	Е/А	САД	ДАД	ФВ	Е/А
r	0,71	0,55	-0,44	-0,58	0,52	0,31	-0,38	-0,45
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: корреляционный анализ по Спирмену

При индивидуальном анализе, как и в основной группе сильная взаимосвязь установлена между HADS-тревога с САД ($r= 0,78$) и ДАД($r=0,76$).

Средней выраженности отрицательная взаимосвязь констатировано между HADS-тревога с ФВ ($r = -0,45$) и Е/А ($r = -0,66$) (таблица 3.15.).

Таблица 3.15. -Корреляционные взаимосвязи суммарных баллов HADS тревога и показателями кардиогемодинамики в контрольной группе

Показатель	До лечения				После лечения			
	САД	ДАД	ФВ	Е/А	САД	ДАД	ФВ	Е/А
r	0,78	0,76	-0,45	-0,66	0,54	0,43	-0,23	-0,33
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примечание: корреляционный анализ по Спирмену

Корреляционные взаимосвязи между суммарными баллами по подшкале HADS-депрессия и определёнными показателями были слабовыраженными: с САД ($r = 0,23$); ДАД ($r = 0,22$); ФВ ($r = -0,24$); Е/А ($r = -0,31$) (таблица 3.16).

Таблица 3.16.-Корреляционные взаимосвязи суммарных баллов HADS депрессия и показателями кардиогемодинамики в контрольной группе

Показатель	До лечения				После лечения			
	САД	ДАД	ФВ	Е/А	САД	ДАД	ФВ	Е/А
r	0,23	0,22	-0,24	-0,31	0,21	0,18	-0,22	-0,29
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: корреляционный анализ по Спирмену

Как было указано, если до лечения между определёнными показателями исследования между группами существенных различий по корреляционным взаимосвязям не установлено, то при анализе, проведенного после курса лечения выявлены существенные различия между ними.

По окончании курса терапии у пациентов основной группы регистрировались статистически значимые корреляционные взаимосвязи между суммарными баллами HADS и САД ($r = 0,82$); ДАД ($r = 0,45$); ФВ ($r = -0,61$); Е/А ($r = -0,52$). Аналогичная существенная динамика была отмечена и по подшкале HADS депрессия с САД ($r = 0,81$); ДАД ($r = 0,39$); ФВ ($r = -0,52$); Е/А ($r = -0,48$). По подшкале HADS тревога эти показатели корреляции составляли соответственно - 0,70; 0,44; -0,33 и -0,51. (таблица 3.14-3.15.).

В контрольной группе выявлены положительные корреляции между HADS и параметрами САД ($r = 0,52$); ДАД ($r = 0,31$) и отрицательные между ФВ

($r = -0,38$); E/A ($r = -0,45$). Отмечено слабо выраженная корреляция между HADS депрессия и САД ($r = 0,21$); ДАД ($r = 0,18$) и средне выраженная между HADS-тревога (САД $r = 0,54$); ДАД $r = 0,43$). Обратная корреляционная связь установлена между подшкалами HADS: «депрессия» и ФВ $r = -0,22$; E/A $r = -0,29$; по под шкале «тревога» и ФВ $r = -0,23$; E/A $r = -0,33$ (таблица 3.16.).

Следует отметить статистическую достоверность установленных корреляционных взаимосвязей в обеих группах до назначения лечения препаратами. После проведённой терапии в основной группе эти взаимосвязи также были статистически значимыми ($p < 0,05$), тогда как в контрольной достоверность коэффициентов корреляции не констатированы.

Таким образом, на основании эхокардиографических показателей больных, полученных до и после лечения препаратами следует, отметить отличительные эффекты на фоне проведённой терапии. При назначении комбинированной терапии с применением антидепрессанта в отличии от монотерапии липразидом наблюдалась существенная положительная динамика со стороны категорий ГЛЖ. В основной группе на фоне тенденции к регрессии ГЛЖ отмечено увеличенное число лиц с более благоприятным исходом гипертрофии мышц сердца (КРЛЖ, КГЛЖ) за счёт уменьшения пациентов ЭГЛЖ. Применение антидепрессанта способствовало также уменьшению количества больных с «выраженной» ГЛЖ в группе и увеличению пациентов «умеренной» ГЛЖ. На фоне комбинированной терапии рексетином, отмечаемая положительная динамика со стороны изученных функциональных показателей сердца была эффективной, что сопровождалось снижением временных факторов лечения, по сравнению с группой пациентов с монотерапией липразидом. Для повышения внимания практических врачей к данным пациентам и динамики изменения состояния приводим клинические примеры из двух групп пациентов.

Клинический пример №1.

Больная Б, в возрасте 69 лет, пенсионного возраста, история болезни № 10603/1428 была госпитализирована в кардиологическое отделение ГМЦ г.

Душанбе 13.12.2010г. с диагнозом: ГБ II стадии Б, умеренной степени, риск III. Осложнения: гипертонические кризы 2-порядка с клиническими признаками СН 2 стадии. Сопутствующие заболевания: астено-невротический синдром. При поступлении пациентка предъявляла следующие жалобы: постоянная головную боль, усиливающиеся в ночное время, временами возникающие головокружения, чувство нехватки воздуха, сердцебиение, чувство страха смерти, тошноту. Повышение цифр артериального давления отмечает в течение 7 лет, неоднократно лечилась амбулаторно и стационарно. Гипотензивными препаратами лечилась нерегулярно, при ухудшении самочувствия в основном принимает адельфан, атенолол. В начале болезни беспокоили головная боль, головокружение, сердцебиение. В течение последнего года появилась раздражительность, выраженная подавленность, ухудшился сон, чувство страха смерти. Первое время вышеперечисленные жалобы связывала с повышением АД, однако, в дальнейшем самочувствие не улучшалось и на фоне нормальных величин АД. Незначительный, временный эффект отмечался после приёма снотворных средств, транквилизаторов. Последнее ухудшение самочувствия связывает с нервным стрессом.

При объективном осмотре: состояние расценивается как средней тяжести тяжести, телосложение правильное, имеется выраженное ожирение (ИМТ - 29,9). Со стороны кожных покровов и видимых слизистых без особенностей. Отеков нет. Аускультативно: над всей поверхностью лёгких выслушивается ясное везикулярное дыхание, без патологических хрипов. ЧДД- 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Выслушивается некоторое усиление (акцент II тона) над аортой. АД 175/105 мм.рт.ст. Частота сердечных сокращений 84 в минуту. Пульс ритмичный, среднего наполнения и напряжения. Пальпаторно: живот мягкий, безболезненный активно участвует в акте дыхания, патологических расхождений мышц и грыж не обнаружено. Печень и селезёнка не пальпируются. Симптом поколачивания Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, стул склонен к запорам. ЭКГ: синусовый ритм, правильный. Электрическая ось сердца отклонена влево.

Признаки гипертрофии левого желудочка и диффузного изменения миокарда.
Снижение процессов реполяризации в миокарде.

На фоне приёма одной таблетки нифедипина 10 мг под язык артериальное давление снизилось до 151/93 мм.рт.ст. В дальнейшем больная получала липразид 10 мг в сутки и 1 таблетку рексетина (10 мг) в сутки. На фоне проводимой терапии возникла необходимость увеличения дозировки липразида до 15 мг (для достижения целевого уровня АД), а доза рексетина была также увеличена до 15 мг в сутки. Результаты терапии показали улучшение кардиодинамических показателей в течение 12-недельного комбинированного курса лечения препаратами представлены в (таблица 3.17). Как показано в таблице к концу курса лечения, констатировано стойкое снижение величин САД на 25,7%, ДАД на 22,7%. На этом фоне отмечалось улучшение общего состояния, исчезновение психопатологических нарушений.

Таблица 3.17.-Динамика изменения размеров сердца и психологического статуса в динамике лечения

Показатель	До лечения	После лечения	Δ %
НАДС депрессия балл	16	6	- 62,5
НАДС тревога балл	19	7	- 63,2
САД мм.рт.ст.	174	129	- 25,7
ДАД мм.рт.ст.	111	86	- 22,7
ТЗС ЛЖ, мм.	12	11,1	-7,5
ТМЖП, мм	11,8	10,7	-9,3
ММ ЛЖ, г.	200,5	184,2	- 8,1
ИММ ЛЖ, г/м ²	109	101	- 7,3
ИОТС ЛЖ	0,49	0,44	-10,2
КДР, см	4,66	4,61	-1,5
КСР, см	2,84	2,88	-2,1
КДО, мл	88	85	-5,6
КСО, мл	37	34	-8,3
ФВ,%	60,1	63,6	5,8
Е/А, ед.	0,82	0,98	19,5

У больной улучшилось настроение; появился интерес к окружающим и состоянию здоровья; исчезла подавленность и тревожность; нормализовался

сон. Лечебный эффект препаратов у больной расценён как «хороший». Наблюдаемая динамика клинических проявлений сопровождалась положительными сдвигами со стороны дополнительных методов исследования. Улучшение психологического статуса подтверждалось и полученными результатами анкетирования по шкале HADS. Так, динамика его снижения по суммарному баллу от исходного показателя депрессии составил на 62,5%, а для показателя тревоги на 63,2% (таблица 3.17.).

При сочетанном назначении препаратов наблюдались определённые сдвиги со стороны структурно-функциональных показателей. Отмечалось увеличение ФВ на 5,8% и Е/А на 19,5% свидетельствующие о том, что у пациентки на фоне повышения систолической функции левого желудочка сердца, лечение способствовало существенному улучшению диастолической работы сердца. Установлено уменьшение ИОТС ЛЖ на 10,2%; ММЛЖ на 8,1%; ИММЛЖ на 7,3%; ТЗС на 7,5% и ТМЖП на 9,3%. Как показывают результаты исследований в динамике мы можем говорить об улучшении геометрических размеров сердца в сторону уменьшения и усиления систолической функции миокарда, т.е. отмечается тенденция обратного (регресса) ГМЛЖ у пациентки.

Как было указано, при монотерапии липразидом 10, наблюдаемые эффекты от лечения существенно отличались от пациентов, получавших комбинированную терапию. В качестве примера приводим краткую выписку из истории больной контрольной группы.

Клинический пример -2.

Больная М., 68,5 лет, не работает (пенсионный возраст), история болезни № 7678/1049. При поступлении больной был выставлен диагноз: ГБ, II стадия Б, умеренная степень, риск высокий III. Осложнения: частые гипертонические кризы с преходящими нарушениями мозгового кровообращения; Сопутствующие заболевания: выраженный астено-невротический синдром. ДОА коленных и тазобедренных суставов. Поступила в тяжелом состоянии в кардиологическое отделение Городского медицинского центра 14.09.2010 года. Тяжесть состояния была обусловлена резким повышением АД и выраженной

депрессией. При поступлении больная предъявляла массу жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы в виде сердцебиения, болей и тяжести в области сердца, перебои в работе сердца, чувство «замирания» сердца, а также головные и особенно в затылочной области, головокружения, одышку при умеренной физической активности. Помимо данных жалоб больная отмечала в последний месяц нервозность, раздражительность и отсутствие сна. Считает себя больной на протяжении 9 лет, когда стала отмечать появление необоснованных головных болей. Долгое время принимала обезболивающие препараты, но по истечению времени стал появляться шум в ушах и головокружение. Обращение к врачу с данными жалобами позволило зарегистрировать повышенные цифра АД, по поводу чего в течение длительного времени лечилась амбулаторно и стационарно. Со слов пациентки лечилась амбулаторно, принимает гипотензивные препараты не регулярно, только при повышении цифр АД (160 и выше). Последние 2 года стала раздражительной, трудно засыпать, рано пробуждаться. Больная критически относится к тому, что перессорилась почти со всеми родственниками и соседями. По поводу «невроза» лечилась у невропатолога, с периодическим успехом принимала седативные препараты, транквилизаторы. При объективном осмотре состояние пациентки можно расценивать как средней тяжести, кожа и видимые слизистые без патологии, наличие пастозности и отёков не наблюдается. Над всей поверхностью лёгких выслушивается везикулярное дыхание, патологических шумов нет. Левые границы относительной тупости сердца смещены влево на 1 см. Аускультативно выслушиваются ритмичные тоны сердца, 2-ой тон над аортой усилен, громкий (акцент II на аорте), артериальное давление: систолическое 160 мм рт ст, диастолическое 100 мм.рт.ст. Пульс ритмичный среднего наполнения и напряжения 80 ударов в мин. Пальпаторно живот мягкий, безболезнен, расхождений мышц и грыж не выявлено. Пальпаторно печень пальпируется у края рёберной дуги, область безболезненна. Почки не пальпируются, область также безболезненна. Симптом Пастернацкого отрицательный справа и слева. Мочеиспускание свободное безболезненное,

частые запоры. Заключение ЭКГ: правильный синусовый ритм, электрическая ось сердца отклонена влево, признаки перегрузки и гипертрофии левого желудочка. Значительное снижение процессов реполяризации и диффузных изменений миокарда. В базисной терапии пациента был назначен липразид в суточной дозировке 20 мг (по 1 таблетка утром и вечером). Ввиду аллергической реакции на рексетин больная категорически отказалась, в связи с тем, что ранее после однократного приёма антидепрессанта (феварин) отмечалась выраженная ортостатическая гипотоническая реакция. Уменьшились головные боли, шум в ушах, одышка. Понизились цифры АД, однако не было достигнуто их стойкой стабилизации. За период наблюдения у больной 2 раза возникали гипертонические кризы, которые купированы приёмом таблеток нифедипина под язык. Результаты дополнительных методов исследования больной Э-вой до и после курса лечения представлены в (таблица 3.18). Таким образом, полученные данные исследования дают основание утверждать, что комбинированная гипотензивная терапия в комплексе с коррекцией психологического статуса антидепрессантами нового поколения с ингибированием серотонина делают удобным временной характер приёма препарата и способствуют уравниванию психологического состояния пациентов, что повышает эффективность гипотензивной терапии и уменьшению частоты побочных эффектов.

Таблица 3.18.-Оценка эффективности лечения до и после терапии липразидом (пациентка М)

Показатель	До лечения	После лечения	Δ %
HADS депрессия балл	17	13	- 23,5
HADS тревога балл	20	16	- 20
САД мм.рт.ст.	162,0	137,5	- 12,4
ДАД мм.рт.ст.	103	92,5	- 10,0
ТЗС ЛЖ, мм.	12,0	12,0	-
ТМЖП, мм	11,0	11,1	-0,9
ММ ЛЖ, г.	220	215	- 2,3
ИММ ЛЖ, г/м ²	110	105	- 4,5

Продолжение таблицы 3.18

ИОТС ЛЖ	0,53	0,51	-3,8
КДР, см	4,68	4,79	2,4
КСР, см	2,86	2,9	1,4
КДО, мл	79	80,7	2,2
КСО, мл	38	38,5	1,3
ФВ, %	60,1	59,6	0,8
Е/А, ед.	0,88	0,89	1,1

К концу курса лечения общее состояние больной несколько улучшилось. Добавление селективного антидепрессанта рексетина в лечении пожилых больных ГБ с аффективными расстройствами увеличивает число пациентов, отвечающих за антигипертензивную терапию.

Глава 4. Показатели отдалённых результатов и неблагоприятные прогностические критерии при лечении гипертонической болезни

К сожалению, современные методы лечения ГБ не гарантируют стойкого результата и требуют долгосрочной терапии. На протяжении последних лет не все условия и требования к лечению соблюдаются пациентами и врачами, что нередко является причиной ранней инвалидности и смертности. В то же время рост современных факторов риска (нарушение питания, электромагнитный смог, психоэмоциональная нестабильность) не исключают вероятности прогрессирующего и интенсивного течения заболеваний с вовлечением в процесс других органов и систем и формированием сложных осложнений. Контроль за артериальным давлением в амбулаторных условиях зачастую остаётся правилом пациента, которое не всегда соблюдается. Это обстоятельство зачастую определяет будущий прогноз заболевания, а также риск поражения органов-мишеней и формирования осложнений [5,10,26]. По результатам собственных наблюдений на практике зачастую АГ сочетается с ХСН, причём с нормальной фракцией выброса ЛЖ. Доминирующим клиническим и ранним критерием такого состояния долгое время является диастолическая дисфункция (ДД), которая может клинически не проявляться. В этой связи возникает необходимость анализа и контроля за ЭхоКГ параметрами сердца не только в момент стационарного лечения и наблюдения, но и в динамике проводимой терапии. Это также объясняется нередкой малой эффективностью проводимой терапии, нарушением правил приёма препаратов со стороны пациента [71,72,77]. В связи с этим многими исследователями не прекращается поиск ранних неблагоприятных критериев и прогностической оценки в плане ГБ, которая позволит своевременно проводить профилактику и лечение систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. Нередко регистрируются пациенты у которых на фоне ХСН с сохранённой ФВ появляется стойкая лёгочная гипертензия и дисфункция ЛЖ [6, 21]. По сегодняшний день многие аспекты таких сложных состояний при ГБ остаются малоизученными и спорными и как правило требуют динамического наблюдения за пациентами.

Учитывая вышеизложенные аспекты и проведённое лечение в клинике, за всеми пациентами велось ежегодное динамическое наблюдение с проведением всех клиничко-инструментальных методов исследования. На протяжении 3 лет продолжался динамический мониторинг клиничко-лабораторных данных за выписанными пациентами. Ежегодно все пациенты проходили обследование и курсы терапии как амбулаторно, так и стационарно с проведением всех клиничко-инструментальных методов исследования. Помимо этого, часть пациентов направлялась на консультацию в психоневрологический диспансер и консультацию психотерапевта, а также санаторно-курортное лечение. По причине смерти 7 пациентов за данный период связь и анализ велись только за 73 пациентами, все из которых были коренными жителями республики. Наблюдение и динамический мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы осуществлялся в период с 2016 по 2019 гг. Кардиальными событиями считались все те состояния, которые были связаны напрямую или косвенно с основным заболеванием и носили характер угрозы жизни (смертность, ОНМК, ХСН, ИМ, ИБС, стентирование и ангиография). Вёлся также анализ числа случаев госпитализации по поводу основного заболевания. К моменту анализа данных длительность заболевания данных пациентов составила $68,5 \pm 0,5$, а половой состав группы среди мужчин уменьшился на 7 человек. Анализ отдалённых результатов проводился по анализу и количеству кардиальных событий, динамике изменения лабораторных и биохимических показателей крови, степени снижения артериального давления (в целом, так и в ночное время).

Также оценивались характерные изменения геометрических характеристик миокарда и в частности линейные размеры правых и левых отделов сердца, толщины перегородочных отделов, массу миокарда, а также объёмы сердца и другие геометрические показатели). На первом этапе анализа отдалённых результатов проведено сравнение основных лабораторно-биохимических показателей в динамике наблюдения.

**Таблица 4.1.- Динамика изменения основных лабораторно-биохимических показателей
на фоне проводимой терапии (n=80)**

Показатель	ГБ I ст (13)		ГБ II ст (56)		ГБ III ст (11)	
	Исходно	Динамика	Исходно	Динамика	Исходно	Динамика
	Общий анализ крови					
Эритроциты 10^{12} /л	4,66±0,14	4,83±0,11*	4,06±0,22	4,36±0,10*	4,1±0,17	4,5±0,24*
Гемоглобин г/л	127,0±2,5	129,0±1,5	133,0±1,5	130,0±1,0	145,0±2,5	151,0±1,5
	Показатели углеводного обмена					
Сахар крови ммоль/л	5,14±0,11	5,44±0,21	6,25±0,38	5,04±0,21	5,9±0,11	6,04±0,42*
	Липиды крови					
Холестерин ммоль/л	5,54±0,61	4,44±0,32*	6,14±0,43	5,1±0,19*	5,63±0,54	5,02±0,21*
Триглицериды ммоль/л	1,9±0,42	1,7±0,24*	1,7±0,25	1,5±0,33*	1,8±0,51	1,3±0,22**
ЛПНП ммоль/л	3,03±0,07	3,32±0,05	3,74±0,08	3,14±0,05	3,96±0,08	3,58±0,07
ЛПВП ммоль/л						
	Показатели гемокоагуляции					
Фибриноген ммоль/л	4,25±0,61	3,75±0,42**	3,85±0,33	3,72±0,22	4,15±0,62	3,75±0,25**
Протромбиновый индекс, %	80,5±1,5	85,7±2,2	80,1±2,5	84,8±1,5	78,3±2,3	84,5±1,5
	Электролиты крови					
Калий, ммоль/л	4,44±0,22	4,76±0,26*	4,83±0,18	4,52±0,13**	4,12±0,15	4,06±0,18
Кальций, ммоль/л	2,27±0,02	2,22±0,03*	2,37±0,05	2,24±0,04	2,02±0,09	2,07±0,03

Примечание: * статистически значимые различия с исходными показателями (P<0,05). ** - статистически значимые различия с исходными показателями (P<0,001).

Основное внимание при этом нами уделялось общему холестерину, показателям гемокоагуляции, липидному и углеводному обмену. В динамике проводимой терапии обращает внимание тенденция снижения уровня глюкозы крови, а также липопротеидов низкой плотности. При этом наибольший уровень сахара крови был отмечен в группе пациентов с 2 и 3 стадией ГБ (таблица 4.1.).

Также у пациентов данных стадий имеются высокие уровни показателя фибриногена крови, достигая максимальных значений в 3 стадии ГБ, а также низкое содержание калия и кальция. У пациентов на 3 стадии заболевания также регистрируется незначительный подъём уровня гемоглобина. Также у пациентов на данной стадии заболевания регистрируются повышенные уровни холестерина, уровня сахара крови. Результаты полученных исследований позволяют предположить, что у пациентов на поздних стадиях заболевания развиваются метаболические нарушения, связанные не только с основным заболеванием, но коморбидностью состояний, сопутствующей патологией, что в конечном итоге усугубляет качество жизни пациентов.

Для практической кардиологии остаётся важным в прогностическом плане показателем улучшения или ухудшения состояния сердечно-сосудистой системы является степень снижения артериального давления в целом по группе, а также степень снижения цифр ночного АД. Так, нормальное и адаптированное понижение артериального давления в ночное время суток более чем на 10 мм. рт. ст. для систолического и диастолического давления из всех 73 обследованных пациентов было зарегистрировано у 45 (56,2%) пациентов. У остальных пациентов 28(35,0%) пациентов значимого снижения АД не регистрировалось (таблица 4.2.).

Таблица 4.2.- Динамика изменения артериального давления в процессе лечения по стадиям ГБ (n=80)

Стадии	Исходные значения	В Динамике
ГБ I ст мм рт ст (13) САД	149,5±2,5	131,0±2,0*
ДАД	93,5±2,0	84,0±1,5*

Продолжение таблицы 4.2

ГБ II ст мм рт ст (56) САД	157,5±1,5	140,0±2,5*
ДАД	95,0±2,5	90,5±1,0*
ГБ III ст мм рт ст (11) САД	162,5±1,5	143,5±3,0*
ДАД	109,5±1,0	95,5±2,5*

Примечание: * статистически значимые различия с исходными показателями (P<0,05).

В сопоставлении с кардиальными событиями и неблагоприятными факторами следует указать, что большая часть кардиальных событий 18(22,5%) регистрировалась при недостаточном понижении артериального давления в ночное время суток «non-dipper», что следует рассматривать как неблагоприятный прогностический признак. Также выявлена и обратная зависимость, того что при нормальных цифрах снижения артериального давления ночью «dipper», риск формирования кардиальных катастроф и сложных событий был снижен на 42,2%, по сравнению с пациентами «non-dipper» (p=0,001; рисунок 4.1). Практический опыт работы с данными пациентами указывает, что более усугубляющим фактором ГМЛЖ является недостаток целевого снижения АД в ночные часы - «non-dipper» и это повышает риск формирования осложнений.

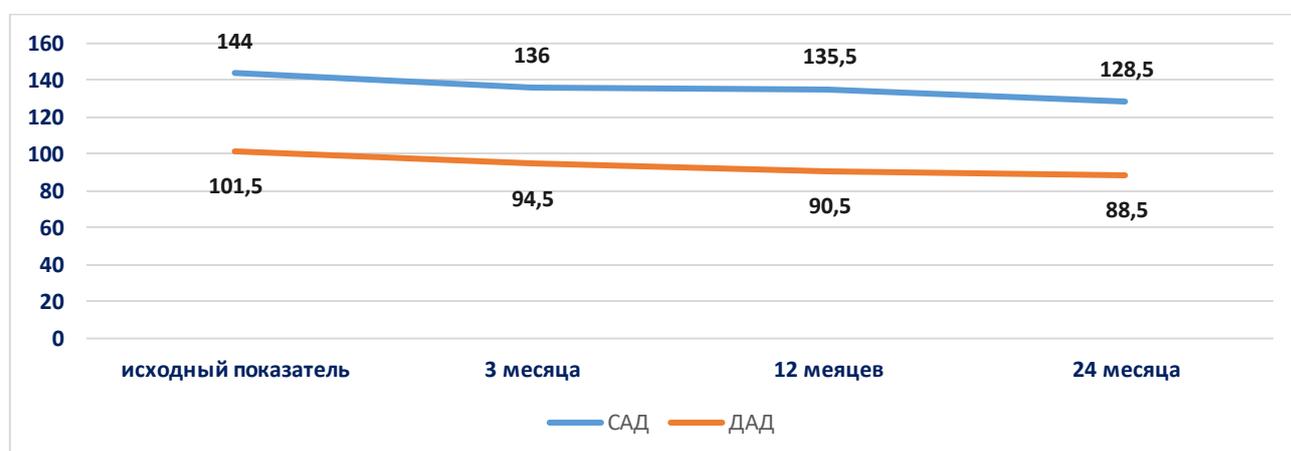


Рисунок 4.1. - Динамика изменения средних показателей АД

В данном плане необходимо указать, не только на фармакологическую эффективность препаратов, но и влияние факторов риска. Среди факторов риска у наших пациентов нередко регистрировалось повышение индекса массы тела, высокая коморбидность на фоне пожилого возраста и длительности заболевания. Так, возрастной диапазон больных составил в среднем 70,5±0,5

лет, средняя продолжительность заболевания АГ составила $16,0 \pm 1,0$ лет. По данным клинического обследования и клинико-инструментальных методов исследования ГБ 1 -й стадии продолжала оставаться только у 10 пациентов, тогда как увеличивается число пациентов со 2 стадией ГБ до 60 (75,0%), а количество пациентов с 3 стадией имело тенденцию к снижению до 3 (3,7%) пациентов. При этом необходимо отметить, что общее число пациентов, находящихся под наблюдением было 73 человека, поскольку за 5-летний период 7 пациентов с 3 стадией ГБ скончались от сердечно-сосудистой недостаточности.

Таблица 4.3.- Распределение пациентов по степени тяжести ГБ

ГБ	Исходные		в динамике	
	Число	Процент	Число	Процент
1 стадия	13	16,2%	10	12,5*
2 стадия	56	70,0%	60	75,0*
3 стадия	11	13,7	3	3,7%*

Примечание: процентное отношение вычислено по отношению к 80 пациентам.

*статистически значимые различия с исходными показателями ($P < 0,05$).

Обращает внимание, что за наблюдаемый период количество пациентов с тяжёлыми формами ГБ не увеличилось т.е. мы не наблюдаем перехода пациентов из 2 группы в 3. Следовательно, конечный результат лечения имеет положительную динамику. В этой связи рассмотрим другие факторы и аспекты, влияющие негативно или положительно на динамику основного заболевания. Динамика изменения факторов риска изменилась в положительную сторону уменьшения: курение снизилось с 24 (30,0%) до 11 (13,7%); отягощённая наследственность по ССЗ – с 48(60%) по-прежнему не изменилась составляя 44(55%); депрессия с 13 (16,2%) до 7 (8,7%), повышенный уровень холестерина с 24 (30%) до 8 (10%), повышенный сахар крови с 10 (12,5%) до 4 (5,0%), признаки энцефалопатии не регистрировались, тогда как исходно регистрировалось у 4 пациентов, психоэмоциональные перегрузки регистрировались - у 97 (53,9%) больных, избыточная масса тела регистрировалась у 61(76,2%) больных понижаясь до 44 (55,0%). Среди обследованных преобладали пациенты было 23 (28,7%) пациента, которые

имели умственный характер, тогда как умеренный физический труд присутствовал в активной жизни 17 (21,2%) тяжёлым физическим трудом из обследованных пациентов никто не занимался. Признаки и наличие симптомов ХСН по-прежнему беспокоили 10 (8%) пациентов, а было у 12 (15,0%). Если учитывать, что 7 пациентов с ХСН умерло, то можно предположить, что несмотря на проводимую терапию у части больных заболевание прогрессирует. В данном плане проведено обследование на наличие сопутствующей патологии, которая по всей вероятности, снижает качество жизни и повышает риск формирования ХСН.

Следовательно, среди модифицируемых факторов риска можно отнести, вредные привычки, повышенные показатели индекса массы тела и ожирение. Среди наших пациентов по показателю характера труда большая часть имела умственную работу в пенсионном возрасте. Данные факторы можно отнести к неблагоприятным факторам прогноза, поскольку именно они усугубляли качество жизни пациентов и нередко провоцировали различные осложнения кардиоваскулярного осложнения.

Среди сопутствующих заболеваний, усугубляющих качество жизни пациента на первый план регистрировалась различная патология желудочно-кишечного тракта у 61 (76,2%) пациента, (хронический гастродуоденит, хронический панкреатит и холецистит, язвенная болезнь желудка), тромбоэмболические сосудистые расстройства и флебиты вен конечностей у 13(16,2%), заболевания мочеполовой сферы и особенно мочекаменная болезнь - у 23(28,7%), эндокринная патология и заболевания щитовидной железы - у 11 (13,7%), неврологические расстройства у 9(11,2%) пациентов, сахарный диабет и повышенные уровни глюкозы крови у 28(35,0%), бронхолегочная патология у 21(26,2%). Наиболее неблагоприятным прогностическим фактором является формирование клинических симптомов ХСН. Из всех 73 обследованных пациентов у 10 пациентов наблюдались клинические симптомы хронической недостаточности сердца, что подвергалось более углубленным инструментальным методам исследования. Все пациенты с ХСН были

распределены по классам согласно Национальным рекомендациям ВНОК. Так, функциональные степени ХСН у 3(3,7%) пациентов соответствовали I ФК; у 3 (3,7%) пациентов также - II ФК; 4(5,0%) пациента - III ФК ХСН по ВНОК. Продолжительность течения симптомов ХСН составила в среднем 4,5 года (3,0;5,0) года. Из оставшихся 63 пациентов только 56 смогли пройти тест с 6 минутной ходьбой на расстоянии более 500 метров, а 7 из них менее 350 метров. Следовательно, среди больных ГБ не имеющих явных клинических симптомов ХСН было 56 (70,0%), у 10 пациентов регистрировались и наблюдались выраженные клинические симптомы ХСН и 7 пациентов имели скрытые формы скрытые признаки ХСН без клинических симптомов. Обращает внимание, что пациентов с клиническими признаками ХСН на момент исходного обследования было 12 человек и за 3 года наблюдения их число увеличилось до 17. Учитывая, что 7 пациентов мужского пола умерло и большинство из них имели ХСН, то можно предположить о прогрессировании данного симптома на фоне проводимой терапии. Из основных жалоб, которые предъявляли пациенты с ХСН были одышка при умеренной нагрузке и ходьбе, появление учащённого сердцебиения и чувства замирания сердца, массивные отёки нижних конечностей. Пациентов с одышкой наблюдалось 17 (т.е. все 100%), общая слабость и утомляемость была 11 пациентов, отёки нижних конечностей и пастозность зарегистрирована у 11 пациентов, тахикардия наблюдалась - у 17 пациентов. Пациенты с ХСН и без неё не различались по возрастно-половому признаку, длительности АГ, характеру труда, психоэмоциональными перегрузками, ИМТ, коморбидности и сопутствующим заболеваниям (таблица 4.4.). При сопутствующих клинических признаках ХСН регистрировались повышенные уровни систолического АД в ночные и дневные часы, которые даже под влиянием комбинированной терапии не приходили в нормальные состояния в течение суток. Индекс времени гипертензии по систолическому показателю был увеличен в 2 раза у пациентов с наличием ХСН, тогда как у пациентов не имеющих выраженных симптомов ХСН индекс гипертензии по ночным и дневным часам соответствовал нормальным

показателям. Таким образом, у пациентов с наличием выраженных симптомов ХСН регистрировались более высокие цифры АД с высокими показателями систолического артериального давления. При этом у данных пациентов регистрируются высокие цифры АД как в дневные, так и в ночные часы.

Таблица 4.4.- Сравнительная характеристика обследованных пациентов с зависимости от наличия ХСН

Показатель		ГБ без проявлений ХСН 7 человек	ГБ с клиникой ХСН 10 человек
Возраст (средний)		59,5±0,5	61,5±1,0
Пол	Мужской	2	8
	женский	5	2
Длительность ГБ		7,5	11,5
Характер труда	Умственный	7	4
	физический	2	1
Отягощённая наследственность		4	9
Вредные привычки		3	2
Стрессы	Нет	9	-
	Умеренные	7	6
	Постоянные	2	4
ГБ	1 ст	1	4
	2 ст	4	2
	3 ст	2	4
Регулярная терапия		4	5
Сопутствующие заболевания	ЖКТ	7	10
	МКБ	3	3
	Бронхолёгочные	4	6
	Эндокринные	1	3
	Прочие	1	2
САД мм рт ст		135	140
ДАД мм рт ст		81,0	92,0
ЧСС в минуту		75,0	88
ИМТ (кг/м ²) >25 (кол-во пациентов)		8	9
Тест 6 минутный ходьбы (метры) >400 метров		11	3

По анализу ЭКГ картины пациентов с ХСН у большей части (9 пациентов) была зарегистрирована ГМЛЖ, соответственно критериям Соколова-Лайона была выявлена и индексу Корнельскому. В группе пациентов без выраженных клинических проявлений ХСН такая картина ГМЛЖ

регистрировалась по данным критериям только - у 3 пациентов. Учитывая вышеизложенные аспекты, нами проведены эхокардиографические исследования для установления достоверной ГМЛЖ. Так, исследования показали, что у 3 больных ГБ без клинических проявлений ХСН и у 9 больных ГБ с клиническими проявлениями ХСН присутствует наличие ГМЛЖ. Анализ геометрии сердца для пациентов с ХСН показал, что частота выявления концентрической (КГЛЖ) превалировала в группе пациентов ГБ, имеющих клинические признаки хронической недостаточности сердца, составив 2 случая против одного. Эксцентрические изменения (ЭГЛЖ) статистически значимо ($p < 0,001$) чаще регистрировались у пациентов ГБ с клиническими признаками хронической сердечной недостаточности, составляя 8 случаев против одного. Эхокардиографические показатели нормальной геометрии сердца и ЛЖ с достоверностью ($p = 0,004$) встречались у 5 пациентов не имеющих клинических проявлений ХСН, тогда как у пациентов с наличием ХСН нормальных геометрических показателей сердца выявлено не было. Отличительными показателями пациентов без признаков ХСН также было сохранение сократительной способности миокарда и колебались эти показатели в пределах 57-61%. Данный показатель в группе пациентов с ХСН был снижен до 51% и составляя в среднем 55%. Анализ общей картины изменения геометрических показателей для всех обследованных пациентов показал, что за 3 последних года наблюдения частота концентрической гипертрофии незначительно уменьшилась. Аналогичная тенденция регистрируется и со стороны эксцентрической гипертрофии. Более благоприятным фактором является увеличение числа пациентов с нормальной и близко к нормальной геометрии сердца и составила 34 пациента. Следовательно, при нормальной и адекватной терапии с достижением целевого уровня снижения АД и профилактикой ХСН геометрические показатели могут изменяться в лучшую сторону. Общая картина изменения геометрии сердца за три года претерпела существенные изменения (рисунок 4.2.).

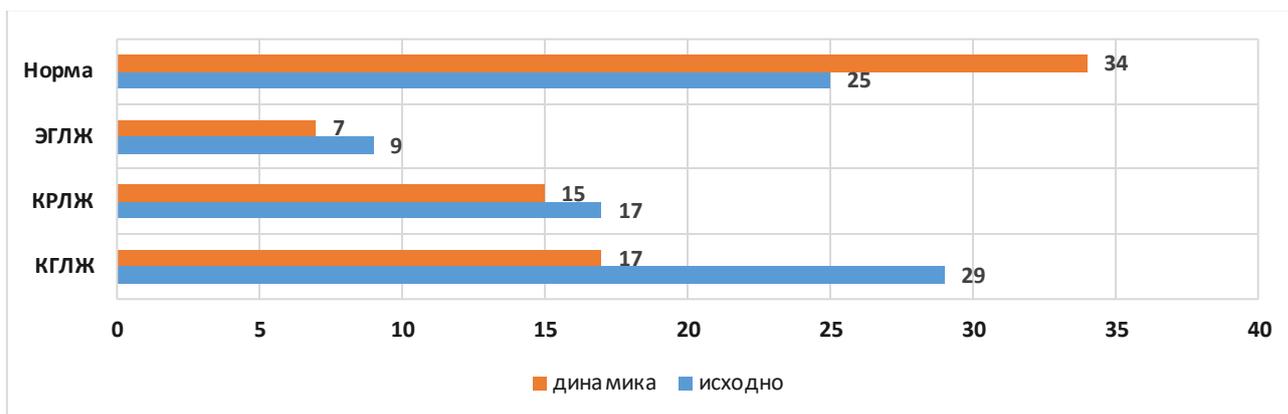


Рисунок. 4.2.- Частота изменений геометрии ЛЖ у обследованных пациентов в динамике за 3 года

Результаты исследования показали, что прямые и косвенные признаки ремоделирования сердца на фоне 3-ёх летнего планового лечения частично уменьшаются, что сказывается на увеличении признаков миокарда к нормальной геометрии сердца, составляя 34 человека. Исходные значения показали, что у большей части пациентов ГМЛЖ регистрировалась с частотой (55 чел. 68,7%), что было в 0,8 раза чаще, чем по данным ЭКГ.

В этой связи важно указать, что на необходимость правильной диагностики наличия симптомов ХСН, поскольку именно они определяют значимость прогноза ГБ и позволяют предположить степень геометрических нарушений, что определяет тактику диагностического процесса. На основании клиничко-лабораторных данных, показателей инструментальных методов исследования (эхокардиографических) из общего числа пациентов (73 пациента) с предполагаемой ХСН выявлено 10 человек. Однако, при дополнительном обследовании на основе инструментальных методов исследований диагноз был выявлен ещё у 7 пациентов. Сравнительный анализ пациентов ГБ с документированным подтверждением ХСН и пациентов без клинических признаков ХСН отмечен более старший возрастной диапазон больных с длительным и продолжительным течением заболевания. Среди них в большей степени пациенты женского пола. На фоне ХСН у пациентов ХСН присутствует более частая коморбидность и сопутствующие заболевания (бронхолёгочные заболевания, заболевания мочеполовой сферы и желудочно-

кишечного тракта). Как показали результаты эхокардиографических исследований длительная и адекватная терапия способствует понижению показателя ИММ ЛЖ и уменьшению степени ГМ ЛЖ на ранних стадиях заболевания и при наличии нормальной ДФ ЛЖ. Следовательно, для практической медицины этот факт является наиболее важным и требует достижения целевого уровня снижения АД. С другой стороны, при наличии ДД ЛЖ ИММ ЛЖ не изменялся, а частота ГМЛЖ оставалась прежней. В тоже время в динамике даже у пациентов с ХСН, но сохранением ФВ ЛЖ ИММЛЖ имел тенденцию к уменьшению, что также подчёркивает необходимость достижения целых уровней снижения АД.

За 3-летний период наблюдения нами насчитано 27 кардиальных события, связанных с основным заболеванием, или патологическими состояниями, усугубляющими гипертоническую болезнь (таблица 4.5.). Так, в пожилом возрасте наиболее часто регистрируется осложнения у лиц старше 65 лет. Среди таких осложнений и кардиальных событий наиболее часто возникали гипертонические кризы 2 порядка, а также формирование ИБС и ИМ. Как было отмечено ранее у 7 пациентов за период наблюдения в различные годы произошёл смертельный случай. Среди умерших пациентов были все лица мужского пола.

За 3-ёх летний период в общей сложности произошло 27 кардиальных события у наблюдаемых пациентов, которые косвенно имели отношение и зависели напрямую от гипертонической болезни. Так, среди всех осложнений общее число летальных случаев составило 7 пациентов из числа лиц мужского пола. Далее по частоте осложнений и кардиальных событий явились нарушения ритма и проводимости сердца.

Таблица 4.5.- Сопоставление факторов риска и кардиальных событий за 3-ёх летний период

Показатель	Развитие кардиальных событий в 3- летний период		P
	Есть 27	Нет 53	
Возраст	65,5+1,5	61,0+1,0	<0,001

Продолжение таблицы 4.5

Пол м/ж		М-13, 14-ж	11 42	<0,001
Длительность ГБ		8,5	5,5	<0,001
ГБ	1 ст	2	11	<0,001
	2 ст	18	38	<0,001
	3 ст	7	4	<0,001
Курение		14	2	<0,05
ИМТ средняя величина		32,8	29,3	<0,05
Тест 6-минутной ходьбы (метры)		451,4	527,2	<0,05
СКФ мл/мин		85,6	92,2	<0,05
ЧСС (в минуту)		71,0+2,0	73,0+2,5*	<0,05
САД мм рт ст		152,2+2,2	144,1+2,1	<0,001
ДАд мм рт ст		93,3+3,3	85,2+1,6	<0,001

Среди них наиболее жизнеугрожающими были приступы пароксизмальной тахикардии, которые стали появляться у 2 пациентов, а также АВ-блокада (2 пациента). На фоне прогрессивного течения гипертонической болезни у 5 пациентов развивалась почечная недостаточность, которая регистрировалась у 5 пациентов (рисунок 4.3.). Так, из числа этих пациентов большая часть отмечала высокие показатели артериального давления на протяжении длительного времени по поводу чего не лечились и к врачам не обращались. При этом все эти пациенты нарушали режим питания и соблюдение контроля приёма лекарственных препаратов. Одним из самых неблагоприятных в прогностическом плане кардиальных событий явилось формирование острого коронарного синдрома с формированием острого инфаркта миокарда у 3 пациентов. Все эти пациенты своевременно были госпитализированы с дальнейшим проведением стентирования коронарных артерий.

У 2 пациентов на фоне проводимой терапии произошли эпизоды нарушения в сосудистом русле мозгового кровообращения с признаками неврологической симптоматики. Как показали результаты проведённого анализа, несмотря на проводимую терапию риск формирования различных осложнений остаётся высоким и причём с развитием жизнеугрожающих

кардиальных событий. Причинами формирования осложнений могут являться различные аспекты, среди которых на первый план выступает отсутствие приверженности к лечению, нарушение режима питания и приёма лекарственных препаратов. Также не последнее место отводится к тому, что большая часть этих пациентов не обращалась в к врачам при появлении первых симптомов заболевания.

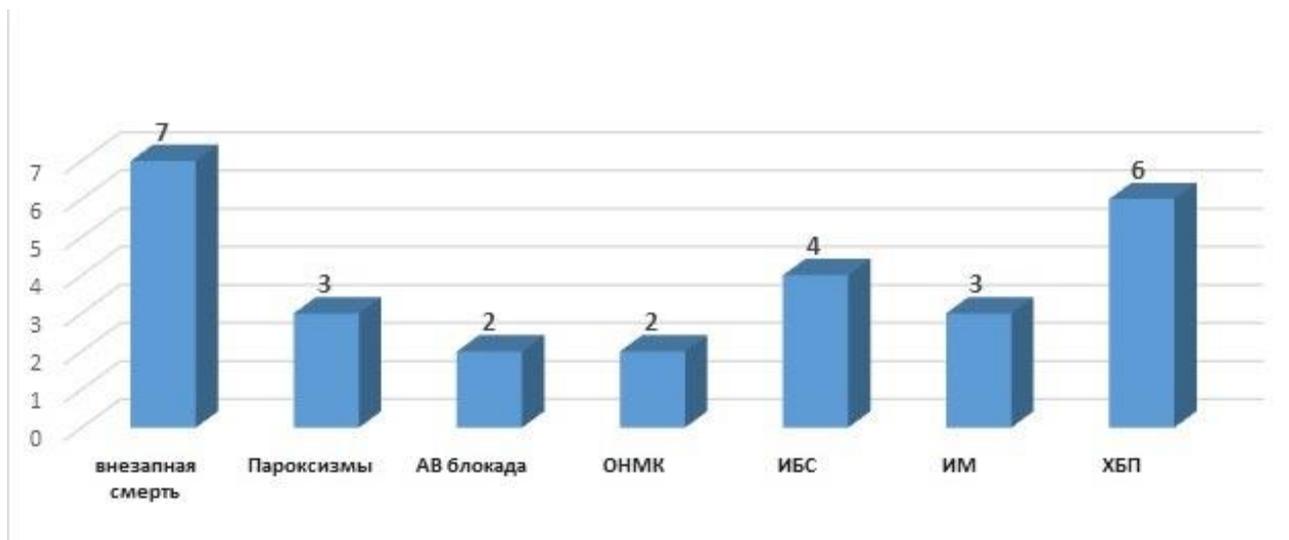


Рисунок 4.3.-Частота основных осложнений и кардиальных событий за период наблюдения

Анализ смертных случаев за 3-летний период показал, что среди умерших пациентов были 7 человек мужского пола. Кроме того, все эти пациенты на момент обследования имели ГБ 3 стадии с прогрессивным течением и различными кардиальными осложнениями. Основную причину смерти данных пациентов нам установить не удалось. Однако, учитывая, что тяжесть течения заболевания этих пациентов была высокая и прогрессивное течение заболевания можем предполагать формирование стойкой сердечно-сосудистой недостаточности. Анализ времени и частоты формирования осложнений показал, что в группе больных с 1-й стадией ГБ их число было на 42,0% меньше, чем у больных с 3 стадией ГБ. Для пациентов, перенесших какие-либо кардиальные события и осложнения достоверного понижения артериального давления в ночное время регистрировалось с меньшей частотой составив 37

(35,6%) против 67 (64,4%) для пациентов, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых осложнений. При этом надо указать, что данный аспект является характерным прогностическим критерием для пациентов, поскольку определяет эффективность терапии. При анализе эхокардиографических показателей структурно-функциональных параметров правых и левых отделов сердца регистрировал достоверные изменения в левых отделах, указывая на неблагоприятные типы ремоделирования сердца.

Таблица 4.6.- Прогностические независимые неблагоприятные факторы ГБ и ХСН у обследованных пациентов (многофакторный анализ)

Показатель	В коэффициент	95% ДИ	ОШ	Р
Возраст	-0,0455	-0,1233; 0,0121	0,9312	0,0012
Тест 6-минутной ходьбы	-0,0132	0,0066; 0,0149	1,0121	<0,001
Толщина стенки ПЖ	-2,6122	-6,1244; 0,3228	0,0533	0,0014
Объём ЛП мл/м ²	-0,1164	-0,1844; -0,0454	0,8867	0,0088
Объём ПП мл/м ²	-0,1212	0,0261; 0,2028	1,1212	0,0087
Е/а	-0,1987	-0,3523; -0,0502	0,8159	0,0111
Мужской пол	-0,6342	-1,1054; -0,1521	0,5317	0,0131
ГМЛЖ	0,5478	0,1059; 0,9888	1,7112	0,0009

Из результатов анализа неблагоприятных прогностических факторов из показателей структурных и функциональных изменений, важное значение определяет толщина свободной стенки ПЖ. В тоже время, недостаточное понижение артериального давления в ночное время также является неблагоприятным прогностическим критерием даже при сохранении сократительной способности миокарда ЛЖ. Результаты полученных исследований показали, что у пациентов с недостаточным понижением артериального давления и особенно в ночные часы - «non-dipper» вероятность формирования осложнений в 2,4 раза чаще по сравнению с пациентами с

нормальным (dipscr) профилем АД. Учитывая все вышеизложенные аспекты и проведённые клинико-инструментальные методы исследования в динамике 3-летнего наблюдения, можно утверждать, что влияние некоторых факторов риска (модифицированных) существенно снижают качество жизни пациента, а также эффективность проводимой терапии. В тоже время некоторые факторы риска при строгом соблюдении приверженности к лечению помогают пациентам избежать жизнеугрожающих состояний. Следовательно, строго для каждого пациента возникает вопрос для практического врача о прогнозной оценки состояния больного. Для этого необходимым условием является определение и выявление независимых предикторов и факторов риска неблагоприятных исходов, которые могут возникнуть в любое время заболевания. Для формирования представления о прогнозе неблагоприятных факторов нами проведен регрессионный анализ с построением и анализом рядов факторов риска. Среди них конечно же могут быть клинические, лабораторные, а также изменения инструментальных показателей. Так, результаты регрессионного многофакторного анализа, основанных на результатах 3-летнего наблюдения показали, наиболее неблагоприятные факторы такие как половая принадлежность, возрастной диапазон в сторону пожилого возраста, ГМЛЖ являются наиболее неблагоприятными в прогностическом плане. Среди инструментальных методов исследования, усугубляющими факторами, определяющими прогноза заболевания могут быть тест 6-минутной ходьбы, изменение толщины стенки ПЖ, систолические и диастолические объёмы предсердий, а также эхокардиографические расчёты скоростных соотношений E/a для ЛЖ.

Несмотря на современные инструментально-диагностические методы диагностики и лечения ГБ, вопросы улучшения качества жизни пациентов, прогноза заболевания по-прежнему, заболевание остаётся в числе лидеров по заболеваемости и смертности. Хотя реальная клиническая практика в комбинации с медикаментозной терапией и санаторно-курортными методами реабилитации гарантируют хороший результат, то с практической точки зрения

мы наблюдаем только ухудшение состояния части пациентов. Одной из главных причин такого несоответствия является низкая приверженность к лечению. Согласно определению специалистов ВОЗ приверженность лечению – это степень соответствия поведения человека, рекомендациям врача, предписанные для улучшения состояния пациента [15.]. Вполне понятно, что низкая приверженность к лечению может являться основной причиной формирования осложнений и снижения качества жизни. Часть современных источников в научных исследованиях отражают взаимосвязь приверженностью к терапии и показателями качества жизни больных пациентов [74]. В тоже время необходимо отметить, что параметры качества жизни определяются не только уровнем физической и социальной активности, но и психологическим состоянием человека, социальными и эмоциональными факторами, которые оказывают на него непосредственное влияние. Для оценки приверженности к назначенной терапии были привлечены все пациенты, проходившие обследование. В результате опроса пациентов нами исследовались исключительно основные параметры степени приверженности к лечению. Весь состав исследуемой группы составил 73 пациента, из которых основную массу составили больные с ГБ, а также коморбидными состояниями и ХСН. Для определения параметров приверженности нами применялась шкала комплаентности Мориски-Грина [177], в которой пациенты должны были ответить на вопросы о режиме приёма препаратов и факторов его несоблюдения.

Анализ полученных результатов показал, что основной причиной неправильного соблюдения приёма препаратов оказался факт забывчивости, который составил 12 (16,4%). По данному факту большинство пациентов указывало, на нормальное состояние здоровья и уровня артериального давления, отсутствия контроля со стороны родственников, что служило основной причиной этой забывчивости.

Следующей причиной несоблюдения правил приёма препаратов оказалась боязнь пациентов длительного применения препаратов. Таких

пациентов оказалось 6 (8,3%), и они наиболее часто объясняли отмену или пропуски применения лекарственных средств боязнью, что при длительном приёме могут возникнуть какие-либо другие заболевания, которые впоследствии ухудшат общее состояние здоровья. По этой причине большинство из этих пациентов делали осознанный перерыв в лечении или пропуск применения одного или нескольких препаратов на неопределённый срок. Третьей причиной несоблюдения приверженности к лечению оказался факт отсутствия достаточных финансовых средств у 5(6,1%). Многие из пациентов являются лицами пенсионного возраста, а поддержки со стороны родственников не было. По этой причине часть больных нерегулярно лечилась адекватными препаратами. Более того, из числа всех опрошенных пациентов 7 (9,6%), старались заменить брендовые препараты на дженерики. В таких случаях пациенты сами отмечали, что эффективность действия в разы снижалась и более того с истечением времени они переставали вообще действовать. Одним из наиболее главных факторов нарушения режима приёма препаратов явился факт полипрагмазии, который присутствовал у 9 (12,3%) опрошенных (рисунок 4.4.). В виду того большинство наших пациентов имела разнообразные коморбидные и сопутствующие заболевания количество применяемых препаратов увеличивалось за сутки до 10-12 таблеток. При этом риск появления побочных эффектов и нежелательных симптомов увеличивался, что служило причиной самостоятельной отмены и сокращению числа препаратов. Вполне понятно, что адекватной терапии такие пациенты не получали и более того часть больных отменяла более нужные в патогенетическом плане терапии препараты. Часть пациентов при отсутствии фармакологического эффекта самостоятельно прекращала терапию, отменяя все назначенные препараты и таких пациентов оказалось 7 (9,5%), используя их только по необходимости.

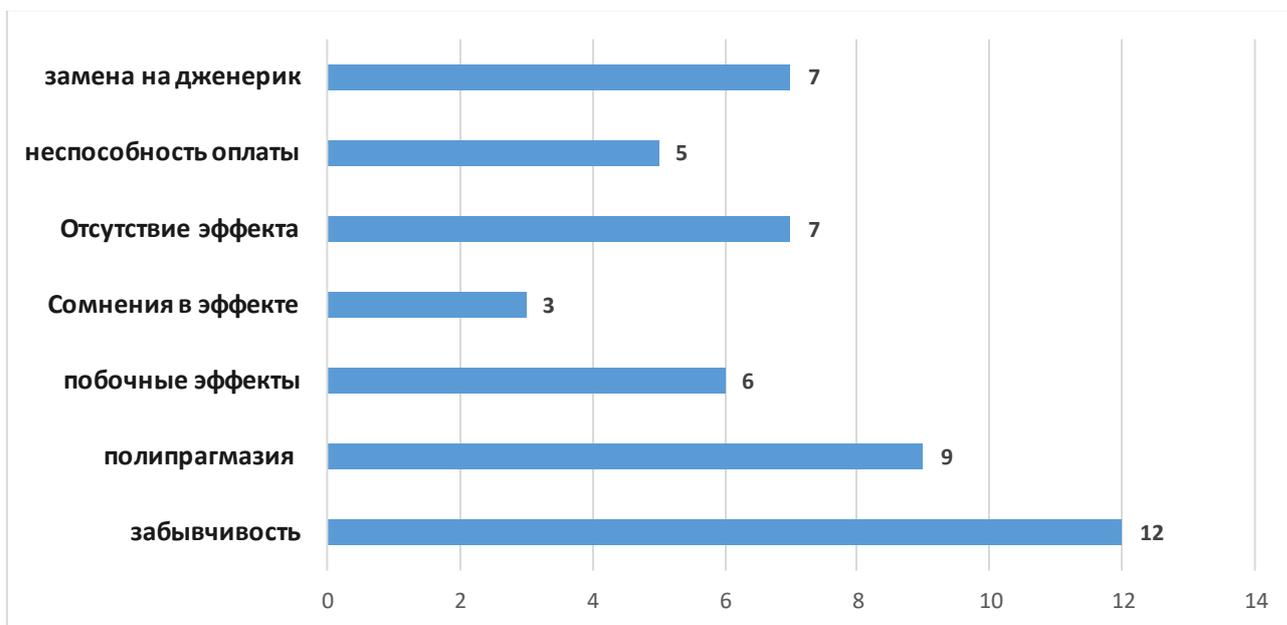


Рисунок 4.4.-Основные причины несоблюдения приверженности к лечению

Необходимо также отметить, что причиной нерегулярной и или пропуска, отмены являлся факт недоверия к врачу и сомнения в правильности назначений, составляя 3 (4,1%) случаев. Из числа всех опрошенных 8 пациентов к дополнительной назначенной медикаментозной терапии нередко дополняли лекарственной терапией (гирудотерапия, травы, массаж, бальнеологические и физиотерапевтические процедуры, сероводородные ванны). Как показали результаты опроса 46(63,0%) пациентов нарушали приверженность к лечению и только 27(36,9%) соблюдают правильность применения лекарственных препаратов. Следовательно, каждый второй пациент в процессе лечения нарушает правила приёма препаратов.

Всесторонний опрос пациентов, а также совместная беседа позволила установить нам некоторые аспекты низкой приверженности к лечению. К сожалению, на первый план выступает факт недостаточно полученной информации о препаратах, лечении, диагнозе и прогнозов заболевания со стороны врача. Для получения более подробной информации о заболевании и его исходах пациентам зачастую приходится искать в интернете, социальных сетях и основываться в своих выводах на данных о заболевании от родственников, знакомых. В данном аспекте согласились 44 (60,2%)

опрошенных. На втором плане оказалась неспособность многих пациентов оплатить адекватное лечение. В связи с этим 22 (30,1%) опрошенных стараются заменить препараты на более дешёвые аналоги. Часть пациентов считают целесообразным ежемесячное посещение врача с проведением всех соответствующих анализов и методов исследования, что зачастую не проводится семейными врачами. По мнению пациентов, в повышении их комплаентности очень большую роль играет общение с врачом. Каждый второй опрошенный (47,5%) считает, что более подробная информация о целях и эффектах, назначаемых препаратов будет способствовать их более высокому уровню приверженности лечению. Часть пациентов 16,1% хотела бы знать о более современных методах лечения своего заболевания, 22,0% – хотели бы увидеть снижение цен на медицинские препараты, 11,5% пациентам необходим контроль со стороны родственников, врача, 8,5% пациентов находят решение проблем повышения комплаентности в более качественном оказании медицинских услуг и 3,2% пациентов негативно настроены ко всем медицинским услугам и оказанию медицинской помощи. Следовательно, 62,1% пациентов с низкой приверженностью к лечению необходимо более внимательное отношение со стороны лечащего врача, контролем за качеством терапии и разъяснением основных аспектов заболевания.

Глава 5. Обзор результатов исследования

Современные демографические сдвиги характеризуются прогрессивным старением населения, в связи, с чем в экономически развитых странах количество людей старших возрастов достигло 1/3. По данным экспертов ООН, в 2009г. доля лиц в возрасте 60 лет и старше в странах Западной Европы, США и Японии составляла 18-30%, а в возрасте 80 лет и старше более 20%. По данным экспертов ВОЗ предполагается, что эти показатели к 2050г. возрастут до 27-44 и 29-35% соответственно [12, 13]. Увеличение удельного веса данных возрастных групп в общей демографической структуре населения приводит к относительному росту количества заболеваний, наиболее часто встречающихся у этой категории лиц. Артериальной гипертензии (АГ) в этом отношении отводится одно из важных мест.

АГ - наиболее частых заболеваний и частота её по разным оценкам составляет в общей популяции до 30-45% [5]. Распространенность повышенного АД во многих странах мира имеет отчетливую тенденцию к росту и по официальным данным экспертов ВОЗ к 2019 году данный показатель составляет 29,2% для лиц мужского пола и 24,8 % для лиц женского пола [168]. Проблема АГ становится в современной геронтологии как патология старшего возраста и встречается с частотой более 50% у лиц пожилого и более 80% для лиц старческого возраста, во многом определяя качество жизни [100, 124]. Актуальность данной проблемы в пожилом возрасте становится наиболее актуальной, поскольку прогностическая оценка для таких лиц является сложной и непредсказуемой в связи с наличием высокой коморбидности, и поражения органов-мишеней. В особенности на первый план большинство авторов регистрируют расстройства со стороны нервной системы и психики [16]. Современная медицина в данном аспекте располагает множеством исследований, указывающих на прямое и опосредованное влияние депрессии на течение АГ являясь самостоятельным фактором риска. При её наличии большинство авторов считает высоким риском формирования осложнений и риска внезапной смерти [58]. Так, у более 50% пациентов,

перенесших инфаркт миокарда, инсульта, авторы регистрировали наличие тревожно-депрессивных состояний. В наших исследованиях также отмечается высокая прогностическая значимость тревожных состояний в плане осложнений и кризовых состояний у пациентов. Так, по результатам проспективных многолетних наблюдений авторов можно утверждать, что наличие аффективных расстройств у больных с ГБ в 1,5 2 раза увеличивают риск развития кризовых состояний и других осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [73].

Так, наши результаты оказались схожими с результатами авторов, которые указывают, что индивидуальный прогноз зависит от наличия и степени поражения органов-мишеней и ГМЛЖ. Так, гипертрофия миокарда считается ранним предиктором патологии и поражения сердца, усложняя и увеличивая риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Следующим фактором в наших исследованиях, так и в исследованиях других авторов служит повышение ММЛЖ. Так, по данным литературы увеличение массы на каждые $10\text{г}/\text{м}^2$ повышает внезапную смерть 20-25%. По результатам наших исследований наиболее неблагоприятный тип ремоделирования по типу концентрического ремоделирования ЛЖ встречается у тяжелых пациентов с недостижением целевых уровней АД на протяжении многих лет. Так, данный аспект по результатам исследований увеличивает риск внезапной смерти в 2-2,5 раза, эксцентрической тип ГЛЖ – в 3,1 раза и концентрический тип ГЛЖ - в 5,5 раза [80].

В данном плане современная медицина изучает процессы ремоделирования миокарда в аспекте экстракардиальных факторов и прежде всего психовегетативных расстройств. Так, результаты исследований показали, что в данном плане даже при достижении и нормализации АД регистрируются случаи отклонения объёмных показателей размеров сердца и гипертрофии миокарда ЛЖ [45, 64]. Негативное влияние тревожно-депрессивных расстройств на морфофункциональные параметры сердца в некоторой степени

связано с изменением тонуса симпатической нервной системы, повышением выброса катехоламинов и глюкокортикоидов [54, 126].

Современные гипотензивные препараты, кроме эффективного снижения АД, должны обеспечивать органопротекторное действие. По данным клинических исследований [106], регресс ГЛЖ признан как благоприятный прогностический маркер. Получены результаты крупного многоцентрового исследования LIFE, при котором установлено, что при уменьшении выраженности ГМЛЖ на фоне антигипертензивной терапии, привело к снижению риска ССО на 14%. Регресс ГМЛЖ зависело не только от степени снижения АД, но и от класса препарата и их комбинации. Ингибиторы АПФ более эффективны чем β -адреноблокаторы и антагонисты Са в коррекции ГЛЖ не зависимо от длительности лечения и степени снижения АД [63]. G. A. Roth, оценив результаты проведённых 10-летних исследований у пациентов с ГБ, констатировал что, регресс ГМЛЖ достоверно снижает риск развития ССО на 64% [167]. Установлено также достоверно значимая взаимосвязь между регрессом ГМЛЖ на фоне длительной антигипертензивной терапии со снижением риска развития аритмий и новых случаев хронической сердечной недостаточности [23].

В настоящем исследовании в качестве антигипертензивного препарата был применён липразид в средней суточной дозе 10 мг. Фармакологическая основа препарата представлена фиксированной комбинацией ИАПФ - липразида 10 мг и мочегонного препарата из группы тиазидов - гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг. Использование липразида 10 в данной категории пациентов основано с нескольких позиций. К сегодняшнему дню, используемая ранее концепция увеличения дозы гипотензивного препарата для снижения АД пересмотрена. Получены результаты мета-анализа 354 рандомизированных исследований, в котором отмечены результаты доказывающие 5 кратное улучшение эффективности терапии при комбинированном применении гипотензивных средств по сравнению с тактикой удвоения дозы препарата при монотерапии [24, 25, 33]. Современные

гипотензивные препараты, кроме эффективного снижения АД, должны обеспечивать органопротективное действие. Последние годы ингибиторы АПФ признаны как эффективные гипотензивные препараты, позитивно воздействующие на морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы [55]. Водорастворимый лизиноприл, не подвергается метаболизму в организме больного, поэтому концентрация его в крови плазмы крови определяет величина дозы, принятой внутрь. Представляя изначально фармакологически активную форму, лизиноприл имеет преимущество перед другими ингибиторами АПФ в отношении применения у лиц пожилого возраста [61]. Исследования на генетическом уровне позволяют нам предполагать единично-нуклеотидный полиморфизм в промоторном регионе АПФ гена (254291), что является пусковым патогенетическим звеном тревожных состояний, депрессии и повышения АД [35, 51]. С клинической точки зрения важными являются исследования о том, что ингибиторы АПФ, являются ключевыми в патогенетическом аспекте при лечении ССЗ, поскольку оказывают антидепрессивное действие из-за общности патогенетических механизмов, лежащих в основе ССЗ и депрессии [52, 187].

В новых версиях рекомендации Европейского общества по изучению артериальной гипертензии (ЕОАГ) и Европейского кардиологического общества (ЕОК) доказательная база для применения гидрохлортиазида расценена как достаточная [84, 85]. При достижении клинического эффекта и понижения АД до целевого уровня у пациентов на фоне применения ингибитора АПФ в комбинации с диуретиками повышалась приверженность к лечению на протяжении длительного времени [110]. В данном плане исследования авторов показали, что ежедневный прием 2 и более таблеток вызывает у пациента снижение приверженности к лечению и тем самым увеличивается риск кардиальных осложнений [32]. В этой связи в начале нового века в рекомендациях и протоколах лечения ВНОК и Европейского общества кардиологов рекомендуется комбинированная фиксированная терапия [121].

Ранее используемые трициклические антидепрессанты применялись широко в психиатрической практике, поскольку для соматических пациентов имели ряд побочных эффектов в виде кардиотоксического влияния, несовместимости применения с блокаторами, антиаритмическими препаратами, сердечными гликозидами, ограничивая их широкое применение в кардиологических отделениях.

Фармакологической особенностью антидепрессантов с действием обратного захвата серотонина является отсутствие у них побочных эффектов, которые были ранее характерны для трициклических антидепрессантов, а также возможность их длительного применения. Имеются сообщения, согласно которым СИОЗС не оказывают отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему [89]. В этой связи их применение в современной медицине стало возможным не только в кардиологической практике, но и других широкопрофильных отделениях [126]. С учётом вышесказанного, нами в качестве антидепрессанта был использован препарат из группы СИОЗС - пароксетин (рексетин).

В наше исследование включены 80 больных (24 мужчин и 56 женщин) пожилого возраста ГБ I- III стадии с коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами. Из них: 16 пациентов АГ I (лёгкой) степени тяжести, 33- II (умеренной) ой и 31- III (тяжёлой) степени по уровню АД (классификация ВОЗ/МОГ,1999г.). Для возможности сравнения и получения достоверных результатов о состоянии изучаемых систем и эффективности терапии все пациенты были подразделены на 2 группы в количестве по 40 человек в группе. Согласно критериям включения, все пациенты соответствовали по характерным клинико-лабораторным показателям. Также пациенты были сопоставимы по исходно полученным результатам анкетирования по шкале HADS и эхокардиографическим показателям. Показатели психоэмоционального статуса и морфофункциональные параметры сердца пациентов обеих групп изучались в динамике терапии т.е. в начале и по окончании курса 12 недельной терапии.

При включении в исследование было получено письменное согласие пациентов об их участии в запланированном лечении.

Исследуемые больные кроме жалоб, обусловленных повышением АД, предъявляли массу других субъективных жалоб. Для верификации диагноза пациентам в некоторых случаях использовали критерии «несоответствия динамики соматовегетативных расстройств характеру клинического течения соматического заболевания» предложенным Смулевичем А.Б. (2000) [103]. Выявление аффективного расстройства, наблюдаемые при расспросе больных, в основном нашли своё подтверждение в дальнейшем и результатах проведённого анкетирования по шкале депрессии HADS.

Всем пациентам в качестве антигипертензивного средства использовался комбинированный препарат липразид10 в среднесуточной дозе 1,5 таб. Для пациентов основной группы был использован антидепрессант нового поколения – рексетин в среднесуточной дозировке 10 мг, а при необходимости доза была увеличена до 15 мг. В контрольную группу были включены пациенты, которые по тем или иным причинам отказались от приёма антидепрессанта. В основном отказ был мотивирован боязнью к привыканию, страхом от побочных действий препарата.

К концу 12- недельного курса лечения в исследуемых группах со стороны больных отмечалось существенное улучшение самочувствия. Однако при индивидуальном анализе психоэмоционального статуса пациентов были констатированы существенные различия в исследуемых группах.

В основной группе комбинированное назначение лекарственных средств, способствовало существенному улучшению общего состояния больных. Почти у всех пациентов повысилась приверженность к лечению, у большинства уменьшились раздражительность, чувство тревоги, улучшился сон. Многие исследуемые оптимистически оценивали исход своего заболевания, появился интерес к окружающим. Субъективно отмечена положительная динамика нашло своё подтверждение и в результатах проведённого анкетирования по шкале HADS. К концу курса лечения суммарный балл депрессии достоверно

снизился на 52,6% от исходного, достигнув 7,2 балла. Комбинированное лечение антидепрессантом способствовало и к снижению сопутствующей тревожной симптоматики – суммарный балл которого также снизился на 57,9%. Полная редукция тревожно-депрессивной симптоматики до нормальных величин (< 8 баллов) была достигнута у 80% случаев. К концу лечения у 7 больных сохранялись признаки субклинической и только у одного пациента клинически выраженные тревожно-депрессивные расстройства.

По окончании курса лечения у пациентов контрольной группы в меньшей степени регистрировались положительные сдвиги в психологическом состоянии на фоне монотерапии липразидом по сравнению с группой пациентов, получавших антидепрессант. Во многих случаях больные продолжали предъявлять жалобы на раздражительность, плохое настроение. Не отмечалось существенной динамики со стороны приверженности к лечению, больные не соблюдали диету питания и другие рекомендации медперсонала. Суммарный балл депрессии снизился на 29,4% от исходного, тревоги на 34,5%. Полная редукция аффективных расстройств была достигнута лишь у 5 больных. Несмотря на проведенное лечение у 15 пациентов сохранялись клинически значимые и у 20 субклинически выраженные тревожно-депрессивные расстройства. Положительную субъективную клиническую динамику со стороны пациентов контрольной группы мы связываем не столько гипотензивным действием ингибитора ИАПФ, сколько его воздействием на депрессию. О наблюдаемых антидепрессивных и анксиолитических эффектов антидепрессантов сообщалось и ранее [120, 124].

Полученные данные настоящего исследования согласуются результатами других работ по изучению эффективности применения современных антидепрессантов - СИОЗС в лечении кардиологических больных [89, 91]. В частности, в терапевтической части программы «КОМПАС» (1189 больных) приведены результаты 6-ти недельной терапии СИОЗС у пациентов старше 70 лет, которая привела к существенному улучшению психологического состояния больных с ССЗ. В наших исследованиях получены выраженное снижение

суммарного балла, что соответствует также и исследованиям авторов по программе «Компас», где было обследовано более 1200 пациентов с депрессивными состояниями и применён в течение 6 недель препарат рексетин. Так, результаты показали снижение суммарного балла депрессии на 41,8%, а полная редукция депрессивного состояния регистрировалась у 64,8% пациентов с ГБ [28].

Результаты нашего исследования также сопоставимы и рядом других исследований, в которых сообщается о более значимых положительных клинических эффектах при лечении АГ на фоне антидепрессантов нового поколения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [127,23,68]. Не менее важным является, что авторами подтверждена клиническая эффективность СИОЗС и при назначении их лицам пожилого возраста страдающих сердечно-сосудистой патологией [57], данной возрастной категории, которой относятся и исследований нами лица.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать заключение о высокой клинической эффективности комбинированной терапии с рексетином у пожилых больных ГБ с коморбидной депрессией по сравнению с монотерапией липразидом [69].

В клинической практике кардиологического и других отделений важным аспектом является отсутствие побочных влияния препаратов. Так, согласно международным критериям наличие или отсутствие побочных влияний на состояние организма оценивалось по следующим критериям: «отлично» - переносимость препарата полная и отсутствие побочных влияний на протяжении 12 недельного курса лечения; «хорошо» - единичные побочные краткосрочные влияния, без применения коррекции дозы и лечения побочных эффектов; «удовлетворительно» - наличие побочных эффектов, требующие медицинского вмешательства и коррекции дозы препаратов; «неудовлетворительно» - более двух выраженных побочных эффектов, требующие коррекцию и медицинского вмешательства с отменой препарата. Следует отметить хорошую переносимость антидепрессанта рексетина

пациентами. Число пациентов, у которых переносимость препаратов оценена как «отлично» и «хорошо» в группах существенно не отличались. Количество больных, которым из-за побочных реакций дозы препаратов были уменьшены в основной группе, было на одного пациента больше, чем в контрольной группе. Не менее важным моментом является и то, что 75% больных получавших рексетин, выразили желание продолжить его приём и после проведенного исследования. Полученные нами данные совпадают результатами исследования Е.Г. Костюковой. Автор провела сравнительный анализ СИОЗС - пароксетина, флуоксетина, сертралина, флувоксамина. В итоге пароксетин оказался на первом месте по числу пациентов, ответивших на терапию. Из 41 пациента, получавших пароксетин только у одного (2%) наблюдались побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы. Ряд авторов сообщают о незначительных побочных эффектах при применении пароксетина – антидепрессанта из группы СИОЗС у лиц пожилого возраста, которые нивелировались уменьшением дозы препарата. Хорошая переносимость СИОЗС при лечении лиц старших возрастов подтверждена и результатами других проведённых исследований, посвящённых данной проблеме [57, 135].

По окончании курса терапии в основной группе пациентов на фоне улучшения общего самочувствия констатировано существенное снижение исходных величин АД. Так, САД статистически значимо уменьшилось с $169,4 \pm 1,8$ мм.рт.ст. до $133,5 \pm 0,8$ мм.рт.ст. Комбинированное назначение лекарственных средств способствовало и статистически значимое снижение ДАД с $105,0 \pm 0,8$ до $83,1 \pm 0,7$ мм.рт.ст. На фоне проводимой терапии антидепрессантами нового поколения положительный эффект и снижение артериального давления на 10% от исходных цифр был достигнут в 82,5% случаев. САД на 21,2% и ДАД на 20,8%. Незначительные проявления ортостатической гипотонии наблюдались у 3 пациентов, которые нивелировались при снижении дозы препаратов.

В контрольной группе пациентов динамические сдвиги со стороны определённых показателей гемодинамики на фоне монотерапии липразидом

были менее выраженными. Отмечалось снижение величины систолического артериального давления в среднем с $170,1 \pm 1,7$ мм. рт.ст. до $146,5 \pm 0,7$ мм. рт.ст., а диастолического с $108,2 \pm 1,1$ мм.рт.ст до $97,2 \pm 0,6$ мм.рт.ст. Позитивный эффект от проведенной терапии отмечен 62,5% больных.

Таким образом, сопоставляя полученные результаты со стороны показателей гемодинамики, следует отметить существенное предпочтение комбинированного применения препаратов у пожилых пациентов, страдающих ГБ с коморбидной депрессией. На фоне комбинированной терапии в основной группе САД снизилось на 21,2%, а ДАД на 20,8%, тогда как, в контрольной группе больных на фоне монотерапии липразидом САД снизилось на 13,9%, а ДАД всего на 10,2%. Также количество пациентов, у которых отмечен позитивный эффект от проводимой терапии в основной группе, было на 20% больше, чем в контрольной. Результаты нашего исследования сопоставимы с результатами других за последние годы, проведенных научных работ, посвящённых данной проблеме [50, 31]. Авторы исследований, используя современные антидепрессанты из группы СИОЗС при лечении больных АГ констатировали существенный дополнительный гипотензивный эффект. Важно отметить, что аналогичные результаты со стороны показателей гемодинамики отмечены и при использовании препаратов данной группы у лиц пожилого возраста [53, 64, 33, 76].

Как известно, в уменьшении риска развития ССО помимо нормализации АД необходимо по возможности устранить другие модифицируемые факторы риска, защитив органы мишени. Последние годы многими проспективными, многоцентровыми научными исследованиями установлена тесная связь между частотой возникновения ССО и ремоделированием миокарда у больных АГ [40, 46, 188]. Показано, что сочетание АГ и аффективных расстройства оказывает большой отрицательный эффект на морфо-функциональную структуру ЛЖ, чем каждые в отдельности. В связи с чем, одной из поставленных задач нашего исследования, было изучение влияния антидепрессанта рексетина на процессы ремоделирования миокарда левого

желудочка у пожилых больных АГ с коморбидной депрессией. Как указывалось, выше, при включении в исследование было проведено сравнение полученных исходных данных структурно-функциональных параметров сердца, обследованных пациентов.

В результате проведенного исходного исследования у обследованных больных, установлена тенденция к увеличению объёмных показателей ЛЖ. Полученные нами данные совпадают результатами других проведенных исследований по изучению влияния аффективных расстройств на структурно-морфологические показатели сердца у кардиологических больных [79, 140]. Научные исследования прошлых лет позволяют утверждать, что наличие тревожно-депрессивных расстройств способствует значительному увеличению объёмных показателей миокарда ЛЖ по сравнению с пациентами без сопутствующих аффективными расстройствами [92, 115,].

При индивидуальном анализе показателей внутрисердечной гемодинамики в изучаемых группах, отмечены однонаправленные их изменения. Между функциональными показателями характеризующих как систолическую (ФВ), так и диастолическую функцию миокарда ЛЖ (Е/А) также статистически значимых различий не установлено. Отсутствие достоверных различий между полученными результатами свидетельствовали о сопоставимости исследуемых групп больных.

Как было указано, если до назначения лечения препаратами не было установлено существенных различий в группах со стороны морфофункциональных показателей сердца, то к концу лечения констатированы существенные отличия.

В основной группе больных в процессе комбинированного лечения отмечалось положительные изменения показателей, отражающих наличие и выраженность гипертрофии ЛЖ. КСО уменьшилось на 9,8%, КДО на 5,5%, отмечались тенденция к повышению КСР, на фоне практически неизменной величины КДО ЛЖ. На фоне лечения с рексетином наблюдалась значительная

позитивная динамика и величин ТМЖП ТЗСЛЖ и ИММЛЖ, которые уменьшились на 14,7; 12,8% и 13,7% соответственно.

В контрольной группе со стороны приведенных показателей также были статистически значимыми и сопровождалась значительным улучшением клинической симптоматики, но менее выраженными по сравнению с лицами основной группы. Так разница между показателями КДР, КСР, КДО и КСО полученными до и после лечения колебались всего в пределах от 1 до 2,9%. При монотерапии липразидом ТЗСЛЖ и ТМЖП уменьшились на 5,1%, ММЛЖ на 2,2%, ИММ ЛЖ на 3,4% и ИОТС ЛЖ на 3,6%.

Большинство авторов считают критерием правильного обратного ремоделирования миокарда является уменьшение ИОТС, что достигнуто и в наших исследованиях. Однако, в сравнении с данными литературы данный показатель был снижен намного меньше [7, 8]. В наших исследованиях это обстоятельство мы можем объяснить более тяжелыми формами ГБ у пациентов, наличием тяжелых осложнений и низкой приверженностью к лечению.

Как свидетельствует полученные результаты исследования, при добавлении рексетина к гипотензивной терапии наблюдались благоприятные сдвиги со стороны кардиогемодинамических показателей более выражены, чем при монотерапии с липразидом. Наши данные подтверждают полученные результаты других авторов, утверждающих более полезности комбинированной терапии с антидепрессантами из группы СИОЗС при лечении больных АГ [23, 56, 68].

Учитывая то, что течение и прогноз у больных ГБ наряду с уровнем АД значительно зависит и от поражения органов мишеней, в настоящей работе изучены морфологические изменения со стороны сердца. До начала лечения препаратами нормальная геометрия ЛЖ установлена у 31,3% пациентов, в остальных 68,3% случаев были выявлены различные типы гипертрофии и ремоделирования.

В основной группе после распределения нормальные размеры сердца зарегистрированы у 32,5% больных. Число пациентов с КГЛЖ составило 35%,

ЭГЛЖ 10% и КРЛЖ 22,5%. К концу курса лечения антидепрессантом наблюдалась существенная динамика в структуре распределения больных в зависимости от типа ремоделирования. Количество лиц с прогностически неблагоприятным типом – КГЛЖ уменьшилось на 15%, в основном за счёт увеличения числа больных КРЛЖ (на 10%). По окончании курса терапии эхокардиографические показатели свидетельствовали о увеличении количества пациентов на 2,5% по ЭГЛЖ и нормальными формами геометрии ЛЖ. До начала лечения в контрольной группе пациентов число больных с КГЛЖ было зарегистрировано в количестве 37,5% человек, ЭГЛЖ у 12,5% человек, КРЛЖ и НГЛЖ по 30% обследованных. В динамике, проводимой 12-недельной терапии показатели ремоделирования миокарда ЛЖ в данной группе были менее выраженными по сравнению с больными, получившими сочетанную терапию, что выражалось следующими изменениями: уменьшения число пациентов с КГЛЖ на 7,5%, увеличение количества пациентов с КРЛЖ на 5,0% и НГЛЖ на 2,5%. Лечение липразидом не повлияло на численность больных категории ЭГЛЖ.

Исходя из выше сказанного, становится очевидным, что при комбинированном лечении с применением антидепрессанта наблюдаемые эффекты, связанные с регрессом ГЛЖ достоверно превосходят таковых показателей контрольной группы.

Результаты наших исследований во многом совпадают аналогичным исследованиям других авторов, которые также выявили положительное влияние комбинированной гипотензивной терапии с антидепрессантами на морфологические и геометрические показатели миокарда при наличии аффективных расстройств у пациентов [16]. Схожие результаты, подтверждающие положительное влияние комбинированной терапии современными антидепрессантами и гипотензивными препаратами на функциональное состояние миокарда у данной категории лиц получены и в других исследованиях.

Учитывая существенные возрастные особенности, трудно было ожидать существенные структурно-морфологические изменения у обследованного контингента больных. Однако, полученные результаты свидетельствовали о более благоприятном влиянии комбинированного назначения лекарственных средств на процессы ремоделирования сердца. Данное утверждение нашло свое подтверждение и со стороны других полученных результатов. Согласно дизайну исследования, кроме выявления гипертрофии левого желудочка уточнялась и её категория. Как было указано выше, в основной группе у 52,5% больных ИММЛЖ превышали общепринятые нормативные показатели. Из них в 58% случаев установлена «умеренная гипертрофия», в 42% «выраженная гипертрофия». К концу лечения число лиц увеличенным ИММЛЖ снизилось на 14,3%. При этом, был отмечен и качественный сдвиг, из общего количества больных с ГЛЖ у 72,2% пациентов была констатирована «умеренная» и у 27,8% «выраженная» ГЛЖ. В контрольной группе исходно у 50% больных выявлена ГЛЖ, из них 60% случаев она была «умеренная» и у 40% «выражена». После проведенного курса лечения число больных ГЛЖ уменьшилось всего на 5%. Из них у 57,9% пациентов она была «умеренная» и у 42,1% «выраженная». Полученные результаты свидетельствуют о том, что при комбинированном лечении с рексетином, в отличие от монотерапии липразидом, кроме количественного отмечается и существенная качественная динамика.

Наблюдаемые положительные эффекты со стороны эхокардиографических показателей, обследованных пациентов с одной стороны был обусловлен достигнутым гипотензивным действием лекарственных средств. Однако, наблюдаемое различие в полученных конечных результатах в группах, свидетельствуют о более благоприятном действии антидепрессанта на процессы ремоделирования сердца.

К настоящему дню многими авторами, признана реальная возможность связи обратного развития ГЛЖ у больных АГ не только снижением АД. Предполагается, что снижение патологической активности симпатико-

адреналовой системы, также способствует обратному развитию ГМЛЖ и ремоделированию миокарда [46,105]. Установлено, что антидепрессанты из группы СИОЗС, оказывая сложное фармакологическое влияние симпатическую нервную систему опосредовано регулируют выработку активных катехоламинов. Снижение избыточного уровня катехоламинов, наблюдаемое у большинства больных с аффективными расстройствами, благоприятно действуют на состояние сердечно-сосудистой системы. Положительная динамика со стороны процессов ремоделирования отмеченные в нашем исследовании вероятно, также можно объяснить этими механизмами.

В ряде работ изучалось влияние сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств на функциональное состояние сердца пациентов сердечно-сосудистой патологией [20]. Обращаясь к сведениям литературе по поводу диастолической дисфункции можно утверждать сведения авторов о том, что у пациентов с аффективными расстройствами регистрируется высокая степень активности симпато-адреналовой системы, которая усугубляет нарушения сократительной способности миокарда [7]. Об ухудшении сократительной функции миокарда у лиц старших возрастов с АГ и без неё сообщается в исследованиях многих авторов [177, 182]. Немаловажное значение особенно при лечении кардиологических больных придаётся влиянию лекарственных препаратов на сократительную функцию миокарда. У лиц старших возрастов в связи с возрастными физиологическими особенностями сердечно-сосудистой системы данное обстоятельство приобретает особо важное практическое значение. Учитывая, всё вышесказанное в задачу настоящего исследования было включено изучение влияния применяемых препаратов на сократительную способность сердца у данной категории больных.

Диастолическую функцию левого желудочка оценивали по скорости диастолического наполнения и соотношению пиковых скоростей раннего и позднего кровенаполнения во время диастолы (Е/А). До назначения лекарственных препаратов в изученных группах пациентов со стороны данного показателя существенной разницы не выявлено. К концу лечения в основной

группе констатировано существенное (на 25%) увеличение единиц Е/А. Улучшение диастолической функции ЛЖ на фоне комбинированной терапии с антидепрессантом сопровождалось и повышением её систолической функции. Подтверждением чего являлось достоверно значимое возрастание ФВ на 10,6%.

В контрольной группе больных на фоне 12 недельного курса лечения также наблюдалась положительная динамика со стороны изученных параметров функциональной деятельности ЛЖ. По многим клинико-лабораторным показателям отмечались положительные статистически значимые изменения, однако, они были менее выраженными по сравнению с таковыми показателями пациентов основной группы. Показатель процесса релаксации ЛЖ - Е/А увеличился всего на 9,3%. Отмечалась тенденция к улучшению инотропной функции ЛЖ, ФВ увеличилась всего на 2,5%.

При статистической обработке нами определены коэффициенты корреляции между полученными результатами исследования.

Таким образом, анализируя полученные результаты ЭХО-кардиографических показателей, характеризующих функциональное состояние сердца обследованных больных, следует отметить большую положительную динамику их на фоне комбинированной терапии с антидепрессантом. Отмеченные нами эффекты подтверждают ранее полученные данные о позитивном влиянии терапии современными антидепрессантами на функциональные показатели ЛЖ сердца, выявленные в других работах [131, 95]. Есть основания полагать, что препараты из группы СИОЗС воздействуют на активность симпато-адреналовой системы благоприятно влияют на сократительную функцию миокарда [68, 69].

За 3-ёх летний период в общей сложности произошло 27 кардиальных события у наблюдаемых пациентов, которые косвенно имели отношение и зависели напрямую от гипертонической болезни. Так, среди всех осложнений общее число летальных случаев составило 7 пациентов из числа лиц мужского пола. Далее по частоте осложнений и кардиальных событий явились нарушения ритма и проводимости сердца.

Анализ смертных случаев за 3-летний период показал, что среди умерших пациентов было 7 человек мужского пола. Кроме того, все эти пациенты на момент обследования имели ГБ 3 стадии с прогрессивным течением и различными кардиальными осложнениями. Основную причину смерти данных пациентов нам установить не удалось. Однако, учитывая, что тяжесть течения заболевания этих пациентов была высокая и прогрессивное течение заболевания, можем предполагать формирование стойкой сердечно-сосудистой недостаточности. Анализ времени и частоты формирования осложнений показал, что в группе больных с 1-й стадией ГБ их число было на 42,0% меньше, чем у больных с 3 стадией ГБ. Результаты исследований показали, что у пациентов, перенесших какие-либо кардиальные события и осложнения понижение артериального давления в ночное время суток регистрировалось в меньшей степени составив 37(35,6%) против 67 (64,4%). Следовательно, прогноз заболевания и степень снижения АД во многом определяется не только качеством медикаментозной терапии, но и показателями приверженности к лечению, наличием фактором риска и осложнений.

С практической точки зрения у части пациентов мы наблюдаем ухудшение состояния. Одной из главных причин такого несоответствия является низкая приверженность к лечению. Для оценки приверженности к назначенной терапии были привлечены все пациенты, проходившие обследование. Анализ полученных результатов показал, что основной причиной неправильного соблюдения приёма препаратов оказался факт забывчивости, который составил 12 (16,4%). Следующей причиной несоблюдения правил приёма препаратов оказалась боязнь пациентов длительного применения препаратов. Таких пациентов оказалось 6 (8,3%) и они наиболее часто объясняли отмену или пропуски применения лекарственных средств боязнью, что при длительном приёме могут возникнуть какие либо другие заболевания, которые впоследствии ухудшат общее состояние здоровья. По этой причине большинство из этих пациентов делали осознанный перерыв в лечении или пропуск применения одного или нескольких препаратов на

неопределённый срок. Третьей причиной несоблюдения приверженности к лечению оказался факт отсутствия достаточных финансовых средств у 5 (6,1%). В этой связи часть опрошенных пациентов 7 (9,6%), пациентов старались заменить брендовые препараты на дженерики. Одним из наиболее главных факторов нарушения режима приема препаратов явился факт полипрагмазии, который присутствовал у 9 (12,3%) опрошенных. Часть пациентов при отсутствии фармакологического эффекта самостоятельно прекращала терапию, отменяя все назначенные препараты и таких пациентов оказалось 7 (9,5%), используя их только по необходимости. Необходимо также отметить, что причиной нерегулярной и/или пропуска, отмены являлся факт недоверия к врачу и сомнения в правильности назначений, составляя 3 (4,1%) случаев. Из числа всех опрошенных 8 пациентов к дополнительной назначенной медикаментозной терапии нередко дополняли лекарственной терапией (гирудотерапия, травы, массаж, бальнеологические и физиотерапевтические процедуры, сероводородные ванны). Как показали результаты опроса 46(63,0%) пациентов нарушали приверженность к лечению и только 27(36,9%) соблюдают правильность применения лекарственных препаратов. Следовательно, каждый второй пациент в процессе лечения нарушает правила приёма препаратов. Часть пациентов считают целесообразным ежемесячное посещение врача с проведением всех соответствующих анализов и методов исследования, что зачастую не проводится семейными врачами. По мнению пациентов, в повышении их комплаентности очень большую роль играет общение с врачом. Каждый второй опрошенный (47,5%) считает, что более подробная информация о целях и эффектах назначаемых препаратов будет способствовать их более высокому уровню приверженности лечению. Следовательно, 62,1% пациентов с низкой приверженностью к лечению необходимо более внимательное отношение со стороны лечащего врача, контролем за качеством терапии и разъяснением основных аспектов заболевания.

Выводы

1. У 37,3% пациентов пожилого возраста регистрируются нарушения структуры миокарда в виде КРЛЖ у 9(22,5%), КГЛЖ у 14(35,0%) и ЭГЛЖ у 4(10,0%) пациентов, что сопровождается на высоком уровне депрессии и тревоги, составляя 16,0 и 19,0 соответственно по шкале HADS [1-А,4-А,17-А,18-А,19-А]

2. Комбинированная антигипертензивная терапия, включающая антидепрессанты с эффектом обратного захвата серотонина, способствует более оптимальному достижению целевого уровня артериального давления, снижению корреляционных связей, а также снижению уровня депрессии и тревоги до 7,0 по шкале HADS [3-А, 5-А,6-А,8-А,11-А,16-А,]

3. Комбинированная антигипертензивная терапия с коррекцией психоэмоциональных расстройств в течение 3-ёх месяцев способствует достижению целевого уровня артериального давления, улучшению эхокардиографических показателей: уменьшение ММЛЖ на 2,2%, ИММЛЖ на 3,4%, ИОТСЛЖ на 3,6%, КСО на 2,4%, увеличение КДР на 2,9% и КСР на 2,1%. Улучшение систолической функции миокарда характеризуется усилением ФВ увеличилась на 2,3%. Улучшение диастолической функции миокарда характеризуется усилением скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А) на 9,3%, что свидетельствует об улучшении процессов релаксации миокарда [2-А,7-А,12-А,13-А]

4. Частота неблагоприятных кардиальных событий составила 33,7% случаев в основном у пациентов с низкой приверженностью к лечению. Мужской пол, возраст пациента старше 65,0 лет на фоне ГМЛЖ являются неблагоприятными в прогностическом плане, а из инструментальных методов исследования миокарда такими факторами являются увеличение толщины свободной стенки ПЖ, ГМЛЖ, увеличение скорости наполнения (Е/а) для ЛЖ и снижения теста 6-минутной ходьбы менее 300 метров [9-А,10-А,14-А,15-А]

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. Наряду с клинико-лабораторными и инструментальными методами исследования всем пациентам с гипертонической болезнью рекомендован анализ психологического статуса и тревожных состояний, которые необходимо учитывать в процессе лечения как важный патогенетический фактор.

2. С ранних стадий гипертонической болезни необходим учёт коморбидных состояний и динамическое наблюдение за структурно-функциональными показателями миокарда.

3. Применения селективных антидепрессантов (рексетин) в отличие от трициклических продиктована эффективностью при лечении обсессивно-компульсивных, панических расстройств со специфическим ингибированием обратного захвата серотонина в нейронах головного мозга, что даёт им преимущество в назначении его пожилым пациентам в течение длительного времени.

4. Наличие двух и более неблагоприятных прогностических факторов повышает риск формирования жизнеугрожающих состояний и требует от врача строго динамического контроля.

5. Анализ приверженности к лечению показал, что каждый второй пациент нарушает правила и нормы приёма препаратов по различным причинам. В этой связи повышению приверженности к лечению пациенты считают необходимостью большей осведомлённости о болезни, прогнозах, побочных эффектах препаратов и снижения случаев полипрагмазии.

Список литературы

Список использованных источников

1. Авдеева Т.И. Оптимизация шкалы оценки поздних депрессий и разработка рекомендаций к её практическому применению [Текст] /Т.И Авдеева, М.А. Кинкулькина, Н.Н. Иванец// Журнал неврологии и психиатрии. - 2012.-№12.- С.11-18.
2. Адашева Т.В. Современная тактика антигипертензивной терапии: место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [Текст] / Т.В. Адашева // Кардиология – 2014. - №4. – С.84-89.
3. Амлаев К. Р. Артериальная гипертензия как проблема медицинской профилактики [Текст] / К. Р. Амлаев // Vrach (Doctor). - 2021. - №. 1 - С. 13-18.
4. Андрюшенко А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике [Текст] / А.В. Андрюшенко, М.Ю. Дробижев, А.В. Добровольский// Жур. Невр. и психиат. - 2003. - Т.103. - №5. - С. 11-15.
5. Артериальная гипертензия у очень пожилых: значение биологического возраста [Текст] / Ю.В. Котовская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017. - Т. 16. № 3. - С. 87-96.
6. Арутюнов Г. П. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации [Текст] /Г.П. Арутюнов// Российский кардиологический журнал. - 2020.- №25(3).-С. 149-217
7. Арутюнов Г.П. Мониторинг диастолической дисфункции левого желудочка и микроальбуминурии, как критерий эффективности коррекции «мягкой» гипертензии [Текст] / Г.П. Арутюнов, Т.К. Чернявская, А.В. Розанова // Сердечная недостаточность. - 2000. - № 2. – С. 56-60.
8. Ассоциация артериальной гипертензии, осложнённой гипертрофией миокарда и сердечной недостаточностью, с более низкими уровнями фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A165) в сыворотке крови [Текст]/О.С.Чумакова, [и др.]// Кардиология. – 2015. - №10. С.14-18.

9. Ачева Г.А. Неконтролируемая и резистентная артериальная гипертензия в возрастном и половом аспектах [Текст] / Г.А. Ачева, Г.М. Негматова, Х.Я.Шарипова, Р.Г. Сохибов// Вестник Авиценны –2016-№1- С.54-59.
10. Баланова Ю.А. Качество жизни лиц с артериальной гипертензией в России - есть ли связь со статусом лечения (по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ). [Текст] /Ю.А. Баланова //Российский кардиологический журнал. - 2016.-№(9).- С. 7-13.
11. Берштейн Л. Л. и др. Оценка точности прогнозирования сердечно-сосудистых событий с помощью шкалы SCORE и ультразвуковой визуализации атеросклеротической бляшки среди пациентов многопрофильного стационара Санкт-Петербурга: данные среднесрочного наблюдения [Текст] //Российский кардиологический журнал. - 2019. - №. 5. - С. 20-25.
12. Бойцов С. А. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в РФ [Текст] / С.А. Бойцов, С.А. Шальнова, А. Д. Деев // Терапевтический архив. - 2020. - Т. 92. - № 1. - С. 4-9.
13. Бойцов С.А. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ [Текст] /С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014.-№13(4).-С. 4-14.
14. Бочкарев И.Н. Артериальная гипертензия: современный взгляд на проблему [Текст] / И.Н. Бочкарев // Клиническая медицина: - 2015. - №8. – С. 65-70.
15. Бочкарева Е.В. Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 гг. [Текст] //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2020. - Т. 16. - №.5. - С 16-23.
16. Васюк Ю.А. Особенности патогенетической взаимосвязи депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Ю.А. Васюк, Т.В. Довженко, Е.Л. Школьник// Психические расстройства в общей медицине. – 2007.–№1.- С. 8–12.

17. Верткин А. Л. Коморбидность [Текст] /А. Л. Верткин, А. С. Скотников. // Лечащий врач. - 2013. - №. 8.- С.23-30
18. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно - сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте [Текст] / А. А. Кастанаян, Е. И. Железняк, А. К. Хагуш [и др.]// Артериальная гипертензия. - 2016. - 22(4). - С. 389-400.
19. Винокуров Е.В. Взаимосвязь депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] /Е.В. Винокуров // Acta biomedical scientifica. -2017.-Т.2(5).- С.124-128.
20. Винокуров Е.В. Депрессия и кардиологические заболевания (обзор литературы)" [Текст] /Е.В. Винокуров, В.С. Собенников // Acta Biomedica Scientifica. -2017.- № 24 (116).- С.. 63-67.
21. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска) [Текст] / И. В. Долгалёв, Н. Г. Бразовская, А. Ю. Иванова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2019. - № 1. - С. 32-37.
22. Влияние гемодинамических факторов и структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка на суточный профиль артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / Ю.Э. Терегулов, [и др.]// Практическая медицина. -2018. - № 1 (112). - С. 7-14.
23. Влияние депрессивного состояния на показатели вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца, и коррекция выявленных нарушений с помощью терапии антидепрессантом тианептином [Текст] / Соболева Г.Н. [и др.]// Кардиология. - 2006. - №11.- С. 4-6.
24. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и периндоприлом на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функцию у пациентов с гипертонической болезнью [Текст] /Е.А. Железных и др.// Кардиология. - 2016. - №3 – С. 19-24.

25. Влияние комбинированной гипотензивной терапии, включающей блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, на показатели оксидативного стресса и ремоделирования артериальной стенки у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на фоне артериальной гипертензии [Текст] /З.М. Ахильгова и др //Российский кардиологический журнал.-2021.-Т. 26. №5.-С. 130-137.
26. Вологодина И. В. Качество жизни и приверженность терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью, коморбидными когнитивными и аффективными нарушениями [Текст] /И.В. Вологодина, В.И. Симаненков, Е.Г. Порошина // ВестникСеверо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2016.- Т. 8 (1).- С. 45–49.
27. Воробьев П.А. Депрессия в пожилом возрасте [Текст] / П.А. Воробьев, А.В. Власова // Клиническая геронтология. -2007.-Т.13,- №3.- С.22-33.
28. Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общемедицинской практике (по результатам программы «КОМПАС») [Текст] / О.В. Воробьева // CONSELIUM-medicum. - 2004.- Т. 6.- №2 - С.154-158.
29. Гаврилов Д. В. и др. Правильность оценки сердечно-сосудистого риска в повседневной клинической практике [Текст] //Профилактическая медицина. - 2021. - Т. 24. - №. 4. - С. 69-75.
30. Галяутдинова В.Р. Депрессия у больных ишемической болезнью сердца , и терапевтическая коррекция /В.Р. Галяутдинова, Э.Г. Муталова, З.Я. Рустямова [Текст] // Кардиология и сердечно сосудистая хирургия. -2012.-№4.-С.25-33.
31. Гараев А.Т. Применение комбинированных лекарственных препаратов при лечении артериальной гипертензии [Текст] /А.Т. Гараев, Сахипов М.А.//Материалы 92-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых учёных. Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера. 2019. С. 144-145.

32. Гатауллина З.К. Гемодинамические особенности у пациентов с артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста: автореф. дисс. ... канд. мед. наук [Текст] / Гатауллина Залия Камилевна. - Казань, 2020. - 24 с.
33. Гинтер Ю.Е., Влияние комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии на показатели сосудистой жесткости у больных артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами [Текст] / В.В. Скибицкий, Ю.Е. Гинтер, А.В. Фендерикова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. - Т.20. - № S1. - С. 20.
34. Глущенко В.А. Депрессия у кардиологических пациентов (обзор литературы) [Текст] / В.А. Глущенко, Е.К. Иркиенко // Медицина: теория и практика. - 2017. - № 2(3). - С. 23-27.
35. Горшенина Е.И. Ремоделирование левого желудочка у больных гипертонической болезнью [Текст] / Е.И. Горшенина, О.Н. Веряскина, В.А. Тугушева // Бюллетень науки и практики. - 2019. - Т.5. № 5. - С. 89-95.
36. Гридина С.А. Сравнительная оценка влияния свободных и фиксированных комбинаций гипотензивных средств на качество жизни больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / С.А.Гридина, С.В.Поветкин // Кардиология – 2016 - №3 – С. 25-29.
37. Гринштейн Ю. И. Диагностика и лечение резистентной артериальной гипертензии [Текст] / Ю. И. Гринштейн, В. В. Шабалин // Медицинский алфавит. - 2018. - Т. 1. - № 3. - С. 37-42.
38. Губарева И.В. Новые стратегии комбинированной терапии артериальной гипертензии [Текст] / ИВ. Губарева, Д.В. Дупляков // Кардиология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 7. - № 1 (20). - С. 40-46.
39. Гургенян С. В. Патологические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме [Текст] / С. В. Гургенян, С. Х. Ватинян, П. А. Зелвеян // Терапевтический архив. - 2014. - Т. 86. - № 8. - С. 128-132.

40. Гургенян С.В. Многофакторный генез ремоделирования левого желудочка при эссенциальной артериальной гипертензии [Текст] / С.В. Гургенян // Кардиология. – 2013. - №5. – С. 38-42.
41. Дашиева Е.Б. Артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: основные факторы риска развития [Текст] / Е.Б. Дашиева, М.М. Петрова, Д.С. Каскаева // Сибирское медицинское обозрение. - 2020. - № 4 (124). - С. 12-19.
42. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца [Текст] / Р.Г. Оганов, [и др.] // Кардиология – 2011 – №2. – С. 59-66.
43. Депрессивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / Н.Т. Ватутин [и др.] // Сердце и судина. - 2012.-№2.- С.117-126.
44. Депрессия как возможный фактор неэффективности контроля артериальной гипертензии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [Текст] / О.Н. Крючкова и др // Южно-Российский журнал терапевтической практики. -2021.- Т. 2(3).- С. 72-77.
45. Дзяк Г.В. Особенности деформации и ротации миокарда у мужчин с артериальной гипертензией и разной степенью гипертрофии левого желудочка [Текст] / Г.В. Дзяк, М.Ю. Колесник // Кардиология – 2014. №6 – С. 9-14.
46. Динамика обратного ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью в зависимости от выбора и тактики назначения антигипертензивной терапии со старта [Текст] / Н.А.Коваленская., и др // Системные гипертензии – 2012. – №2. – С.5-10.
47. Драпкина О. М. Толщина эпикардального жира - "визитная карточка" метаболического синдрома [Текст] / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель, Т. А. Деева // Ожирение и метаболизм. - 2018. - Т. 15. - № 2. - С. 29-34.
48. Дружилов М. А. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии [Текст] / М. А. Дружилов, Т. Ю. Кузнецова // Российский кардиологический журнал. - 2019. - № 4. - С. 7-12.

49. Душина А.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка [Текст] /А.Г. Душина и др. // Российский кардиологический журнал. - 2019.- № (2).- С. 7-11.
50. Евсютина Ю.В. Современные возможности контроля артериального давления и снижения сердечно-сосудистых рисков. По материалам xxvi конгресса "Человек и лекарство" 3 кардио саммита [Текст] /Ю.В. Евсютина, И.А. Вальц //Медицинский совет. 2019. № 16. С. 94-96.
51. Ефанов А.Ю. Взаимосвязь депрессивных расстройств с артериальной гипертонией, вероятностью её 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). [Текст] /А.Ю. Ефанов, С.В. Шалаев // Российский кардиологический журнал. - 2022.- Т.27(5).- С. 4972.
52. Ефанов А.Ю. Распространённость тревожно-депрессивных расстройств у больных артериальной гипертонией в тюменской области. [Текст] / А.Ю. Ефанов, И.В. Медведева //Медицинская наука и образование Урала. - 2017.-№ 4.- С. 134-9.
53. Запесочная И.Л. Влияние комбинированной терапии антагонистом кальция с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления у больных с артериальной гипертензией в условиях Крайнего Севера [Текст] /И.Л. Запесочная, А.Г.Автандилов // Клиническая медицина – 2014 - №10 - С. 33-40.
54. Зотов К.Л. Роль тревожных расстройств в развитии гипертонической болезни и возможные варианты её лечения [Текст] / К.Л. Зотов, А.Л. Сятчихин // В сборнике: Естественные и медицинские науки. Студенческий научный форум. Сборник статей по материалам XXVIII студенческой международной научно-практической конференции. Москва, 2020. С. 26-38.
55. Искендеров Б.Г. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на показатели внутрипочечной гемодинамики и функциональное

состояние почек у больных эссенциальной артериальной гипертонией [Текст]/Б.Г.Искендеров, З.М.Будаговская, О.Н.Сисина // Терапевтический архив – 2013 - №5 – С. 78-83.

56. Карпов Ю.А. Новые лекарственные комбинации новые возможности гипотензивной терапии [Текст] /Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин //Атмосфера. Новости кардиологии. -2015.- №1.- С. 2–7.

57. Келехсаева А. Роль антидепрессантов в стабилизации психоэмоционального состояния человека [Текст] / А. Келехсаева //Norwegian Journal of Development of the International Science. -2021.-№55-1.- С. 19-22.

58. Киселева М.Г. Психологические факторы и течение сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / М.Г. Киселева // Национальный психологический журнал. - 2012.- №1.-С.125-130.

59. Климов А. В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения [Текст] / А. В. Климов, Е. Н. Денисов, О. В. Иванова // Молодой ученый. -2018. - № 50. - С. 86-90.

60. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТ): результаты многоцентрового исследования [Текст] / Е.И.Чазов, [и др.]// Кардиология. – 2007 - №3. - С. 28-37.

61. Кобалава Ж.Д. Европейские рекомендации по артериальной гипертонии неизменное, новое, нерешённое [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская // Кардиология. – 2013. – №12. - С.83-95.

62. Кожокарь К. Г. Влияние психосоциальных факторов на развитие ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома [Текст] / К. Г. Кожокарь, И. А. Урванцева, К. Ю. Николаев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2016. - Т. 15. - № 3. - С. 58-62.

63. Козиолова Н.А. Анализ влияния антигипертензивных препаратов на регресс гипертрофии левого желудочка [Текст] /Н.А.Козиолова., И.М. Шатунова // Кардиология – 2014. - №3. – С. 82 – 91.

64. Козиолова Н.А. Клиническое значение гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии [Текст] /Н.А.Козиолова, И.М.Шатунова // Кардиология – 2015. - №8. – С.62-67.
65. Козиолова Н.А. Стратегия, тактические подходы и выбор комбинированной терапии в лечении больных артериальной гипертензией [Текст] / Н.А. Козиолова., И.М. Шатунова. // Кардиология – 2013. – №10. - С. 71-81.
66. Конради А. О. и др. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида [Текст] //Российский кардиологический журнал. - 2020. -Т. 25. - №. 3. - С. 3782.
67. Концевая А. В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей сельской местности по данным эпидемиологических исследований: обзор литературы [Текст] / А. В. Концевая, А. О. Мырзаматова, А. К. Каширин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2016. - Т. 15. - № 6. - С. 66-71.
68. Котов Н.М. Антидепрессанты в кардиологии [Текст] /Н. М. Котов, А.Д. Стацкий, Д.Б. Колесников // Клиническая медицина – 2012. – №10. – С. 11-16.
69. Котова М. Б. и др. Ассоциация психосоциального стресса с социально-психологической средой, образом жизни и факторами риска сердечно -сосудистых заболеваний у мужчин среднего возраста, проживающих в г. Москве [Текст] //Российский кардиологический журнал. -2021. - Т. 26. - №. 5. - С. 34-43.
70. Крючкова О.Н. Оценка вероятности коморбидной патологии: сердечно-сосудистые заболевания и депрессия [Текст] /О.Н. Крючкова //Ульяновский медико-биологический журнал. -2016.-№ 2.- С. 20-26.
71. Кужелева Е. А. Низкая приверженность лечению после перенесенного инфаркта миокарда: причины и способы коррекции с учетом психоэмоционального состояния пациентов [Текст] /Е.А. Кужелева, К.Н. Борель // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. -2016.-Т. 12(3).- С. 291-295.

72. Кужелева Е.А. Приверженность лечению и качество жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи [Текст] /Е.А. Кужелева //Евразийский кардиологический журнал. - 2020.- Т. (2).-С. 34-40
73. Кутликова Г.М. Тревожные состояния у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] /Г.М. Кутликова//Экономика и социум. - 2021.-№ № 6-1 (85). С. 765-768.
74. Лазарева Л.В. Приверженность к лечению больных с артериальной гипертонией в амбулаторных условиях [Текст] /Л.В. Лазарева, И.А. Вальц // В сборнике: Естественные науки и медицина: теория и практика. Сборник статей по материалам X-XI международной научно-практической конференции. 2019. С. 16-22.
75. Лазуткина А. Ю. Гипертрофия миокарда левого желудочка: вероятность развития и срок возникновения [Текст] /А.Ю. Лазуткина, В.В. Горбунов //Тихоокеанский медицинский журнал. - 2017. - №. 1. - С. 52-55.
76. Леонова М.В. Современная стратегия в лечении артериальной гипертонии: комбинированная терапия и фиксированные комбинации [Текст] /М.В. Леонова //Consilium Medicum. 2021. Т. 23. № 6. С. 485-490.
77. Лукина Ю.В. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] /Ю.В. Лукина, м.Л. Гинзбург// Клиницист. - 2012.-№2.- С.41-9.
78. Максимов М.Л. Два препарата — одна цель: рамиприл и фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в лечении артериальной гипертонии [Текст] /М.Л. Максимов, А.Г. Обрезан //Русский медицинский журнал. - 2022.- №9.- С. 22-28.
79. Марханова Е.С. Этнические особенности ремоделирования левого желудочка у больных с артериальной гипертонией [Текст] / Е.С.Марханова // Терапевтический архив – 2015. - №7. – С.30-35.
80. Меньшикова И.Г. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с артериальной гипертонией на фоне комбинированной терапии [Текст] /И.Г.

Меньшикова, Е.В. Магальяс // Амурский медицинский журнал. -2019.-№ 3(27).- С. 9-13.

81. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири [Текст] / Г. И. Симонова, С. В. Мустафина, О. Д. Рымар [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2020. - № 6. - С. 86-94.

82. Минушкина, Л.О. Резистентная артериальная гипертензия [Текст] / Л.О. Минушкина // Медицинский алфавит. - 2014. - Т. 2. № 14. - С. 26-31.

83. Наумова Л. А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение [Текст] / Л. А. Наумова, О. Н. Осипова // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 5. - С. 105-105.

84. Негматова Г.М. Гендерные стереотипы личности и семейные установки у больных резистентной артериальной гипертензией [Текст] / Г.М. Негматова [и др.] // Вестник Авиценны –2017-№4. –С.450-456.

85. Негматова Г.М. Эффективность контролируемой терапии артериальной гипертензии у лиц среднего возраста [Текст] / Г.М. Негматова [и др.] // Вестник Авиценны –2016-№1. –С.67-71.

86. Новые фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов в реальной клинической практике [Текст] / Г.Е.Гендлин, и др // Кардиология – 2015. - №6. – С. 105-108.

87. Обертинская О.Г. Состояние ренин-альдостероновой системы у пациентов с резистентной артериальной гипертензией [Текст] / О.Г. Обертинская // Запорожский медицинский журнал. - 2019. - Т. 21. № 3. - С. 290-294.

88. Оганов Р. Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению [Текст] / Р. Г. Оганов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2015. - Т. 11. - № 1. - С. 4-7.

89. Опольская С.В. Сравнительный анализ результатов применения комбинированной антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения [Текст] / С.В. Опольская, А.В. Фендрикова, В.В. Скибицкий // Кардиоваскулярная

- терапия и профилактика. 2021. Т. 20-№S1.С.64-65.
- Бирюк Я.Ю. Эффективность антидепрессантов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] / Я.Ю. Бирюк, А.Ф. Гараева, А.Н. Кульманова // В сборнике: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ. Сборник статей XI Международной научно-практической конференции. Пенза, 2022. С. 196-198.
90. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике [Текст] / Ю.В. Лукина, [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2020. - Т. 19, № 3. - С. 2562.
91. Опыт клинического применения агомелатина для лечения депрессии у пожилых больных в амбулаторной практике [Текст] / С.И. Гаврилова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. -2014.- №9.- С.43-48.
92. Особенности эхокардиографических показателей у больных острым коронарным синдромом с сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами [Текст] / Н.Ю. Шимохина, [и др.] // Бюллетень сибирской медицины – 2014. – том 13. - №6. – С.27-32.
93. Остроумова О.Д. Комбинированная антигипертензивная терапия: тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов [Текст] /О.Д. Остроумова, Т.Ф. Гусева // Российский кардиологический журнал. -2017.- №2 (142).- С. 92-99.
94. Остроумова О.Д. Эффективность фиксированной комбинации рамиприл/амлодипин в лечении артериальной гипертензии, хронической болезни почек и сахарного диабета [Текст] /О.Д. Остроумова, А.А. Зыкова // Медицинский совет. - 2016.-№13.- С. 16–23.
95. Оценка электрокардиографических и векторкардиографических параметров у пациентов с артериальной гипертензией при различных типах ремоделирования левого желудочка [Текст] / М.С. Максимова, [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. - 2019. - № 1(23). - С. 35-41.

96. Перепеч Н. Б. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии [Текст] / Н. Б. Перепеч, И. Е. Чазова // Системные гипертензии. - 2019. - Т. 16. - № 1. - С. 6-31.
97. Погосова Г.В. Депрессия – фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти [Текст] / Г.В. Погосова // Кардиология. – 2012. - №12. – С. 4-11.
98. Погосова Н.В. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования [Текст] /Н.В. Погосова, Р.Г. Оганов //Кардиология. - 2018.-№58(9).- С. 47-58.
99. Подзолков В.И. Особенности течения артериальной гипертензии и выбор тактики лечения у женщин старшего возраста [Текст] / В.И.Подзолков, А.Е.Брагина, Т.И.Никитина // Терапевтический архив – 2013. - №9. – С. 93-101.
100. Развитие сердечно-сосудистых событий в зависимости от факторов сердечно-сосудистого риска в проспективном исследовании (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области [Текст] / Д. П. Цыганкова, Э. Б. Шаповалова, С. А. Максимов [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - № 6. - С. 141-146.
101. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ -РФ [Текст] / Ю. А. Баланова, [и др.] // [и др.] Профилактическая медицина. - 2014. - Т. 17. - № 5. - С. 42-52.
102. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии: учебно-методическое пособие для врачей [Текст] /М.Л. Максимов // Казань. -2020, ИД «МедДоК». - 97 с.
103. Ремиссии при аффективных заболеваниях: эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика [Текст] / А.Б. Смулевич [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. -2014.-№3.- С.4-12.

104. Самородская Н.А. Комплексная оценка нарушений механизмов регуляции артериального давления у больных гипертонической болезнью II стадии [Текст] / Н.А. Самородская, Елисеева Л.Н. // Евразийское Научное Объединение. - 2018. - № 6-2 (40). - С. 83-85.
105. Сапожникова И.Е. Варианты ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена [Текст] /И.Е. Сапожникова, Е.И.Тарловская, А.К. Тарловский // Кардиология. - 2013. - №8. – С.44-48.
106. Сасонко М. Л. Взаимосвязь между гипертрофией миокарда левого желудочка и ремоделированием микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / М. Л. Сасонко, О. Ю. Атьков, Ю. И. Гурфинкель // Артериальная гипертензия. - 2014. - Т. 20. - № 5. - С. 433-441.
107. Сахаутдинова Г.М. Состояние эндотелия и сочетанная патология: артериальная гипертензия и тревожно-депрессивные состояния у лиц пожилого возраста [Текст] /Г.М. Сахаутдинова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Великой победы.- 2015.- С. 260-263.
108. Скибицкий В.В. Артериальная гипертензия и депрессивные расстройства: возможности использования комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии [Текст] /В.В. Скибицкий // Артериальная гипертензия. - 2016.-Т. 22(5).- С. 505-518.
109. Скибицкий В.В. Комбинированная антигипертензивная и психокорректирующая терапия у больных артериальной гипертонией с тревожно-депрессивными расстройствами: есть ли преимущества? [Текст] /В.В. Скибицкий, Ю.Е. Гинтер, А.В. Фендерикова //Системные гипертензии. 2021. Т. 18. № 1. С. 37-42.
110. Султонов Х.С. Лечение хронической сердечной недостаточности у мужчин среднего возраста с депрессией [Текст] / Х.С. Султонов, Х.Я.Шарипова, Г.М. Негматова // Вестник Авиценны – 2019-№1.-С.48-54.

111. Султонов Х.С. Течение артериальной гипертонии у мужчин среднего возраста [Текст] / Х.С. Султонов, [и др.] // Вестник Авиценны – 2015-№1. -С.55-60.
112. Сысоев К.А. Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни [Текст] / К. А. Сысоев // Артериальная гипертония. - 2017. -Т. 23. - № 5. - С. 447-456.
113. Тарловская Е. И. Проблема лекарственного взаимодействия в кардиологической практике: что должен учитывать врач? [Текст] /Е.И. Тарловская, Н.А. Козиолова, А.И. Чесникова // Российский кардиологический журнал. - 2015.-№12(128).-С. 91-99.
114. Терещенко С. Н. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы [Текст] /С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // Терапевтический архив. -2017.-№9.- С. 4-9.
115. Тревожные расстройства у больных пожилого возраста: психопатологическая характеристика, диагностика, сходство и отличие от тревожных депрессий [Текст] / Н.Н. Иванец [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. - 2014.- №5.- С.4 -11.
116. Факторы, влияющие на приверженность к лечению у пациентов с коронарным атеросклерозом в отдалённом периоде сосудистого события [Текст] / А.В. Нелидова, [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - №4.- С. 364.
117. Фаустова Ю.П. Артериальная гипертония у лиц пожилого возраста [Текст] / Ю.П. Фаустова, [и др.] // Аллея науки. - 2021. - Т. 1. № 5 (56). - С. 58-60.
118. Фендрикова А.В. Резистентная артериальная гипертония: проблемы и возможности индивидуализированной фармакотерапии [Текст] /А.В. Фендрикова и др //вестник. -2020.-Т. 27. № 5.-С. 60-73.
119. Фролов Д.С. Вторичная нефропатия при артериальной гипертонии [Текст] / Д.С. Фролов [и др.] // Лечение и профилактика. - 2015. - №3. - С. 39-45.

120. Хамидов Н.Х. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией [Текст] /Н.Х. Хамидов, Н.М. Хурсанов //Вестник Авицены -2019. -№2. -Т21. - С 321-327.
121. Хамидов Н.Х. Современные антидепрессанты в клинической кардиологии [Текст] / Хамидов Н.Х., Хурсанов Н.М., Шарифова Н.Д. //Вестник Авицены. - 2013. -№ 1 (54). С. 126-131.
122. Чазова И. Е. Артериальная гипертония в свете современных рекомендаций [Текст] / И. Е. Чазова // Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90. - № 9. - С. 4-7.
123. Чазова И. Е. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2018 г.-слово за европейскими экспертами [Текст] / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. - 2018. - Т. 15. - № 3. - С. 6-11.
124. Чазова И.Е. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: артериальная гипертония и COVID-19 [Текст] /И.Е. Чазова // Системные гипертензии. -2020.- Т. 17(3).- С. 35-41
125. Чесникова А. И. Артериальная гипертония и коморбидность: современное состояние проблемы [Текст] / А. И. Чесникова, М. М. Батюшин, В. П. Терентьев // Артериальная гипертония. - 2016. - Т. 22. - № 5. - С. 433-440.
126. Шавловская О.А. Терапия тревожных состояний [Текст] /О.А. Шавловская //Медицинский совет. -2019.-№6.- С. 42-46.
127. Шангина Ю.А. Опыт применения различных антидепрессантов в геронтологической практике [Текст] / Шангина Ю.А. Костин В.И // Клин, медицина. 2006. №9. С.57-61.
128. Шарипова Х.Ё. Нейропсихологический профиль у пациентов с гипертонической энцефалопатией на фоне резистентной артериальной гипертонии [Текст] /Х.Ё. Шарипова, [и др.] //Вестник Авицены. -2022. - Т24. - №4. - С. 442-451
129. Шарипова Х.Ё. Частота ишемической болезни сердца на фоне резистентной артериальной гипертонии у пациентов молодого и среднего возрастов [Текст] /Х.Ё. Шарипова и др. //Вестник Авицены. -2022. - Т24. - №3. - С. 317-323

130. Шафиев Ш.И. О ранних проявлениях отрицательного влияния электромагнитного излучения на организм человека [Текст] /Ш.И. Шафиев, [и др.]//Ж. «Здравоохранение Таджикистана». -Душанбе. -2018.- №2.- С. 52-58
131. Шляхто Е.В. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии [Текст] / Е.В.Шляхто, О.М. Моисеева // Артериальная гипертензия – 2002. - №2. – С. 45-49.
132. Шляхто Е.В. Структурно- функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью [Текст] /Шляхто Е.В, Кондри А.О // Кардиология – 1999. – №2. - С. 49 -55.
133. Штарик С.Ю. Некоторые аспекты коморбидности тревожно-депрессивных расстройств и артериальной гипертензии [Текст] / С.Ю. Штарик, М.М. Петрова, Н.П. Гарганеева // Си. мед. журн. (Томск). 2009. - Т. 24, - № 4-2.- С. 46-48.
134. Штонда М.В. Артериальная гипертензия у пожилых: современные подходы в лечении [Текст] / М.В. Штонда // Рецепт. - 2021. - Т. 24. № 5. - С. 654-661.
135. Юлдашев Р.Н. Депрессивные расстройства и их коррекция у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] /Р.Н., Юлдашев, Юнусова З.В.// Медицина Кыргызстана-2018. - № 1.-С.36-40.
136. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines [Text] / T. Unger [et al.] // J. Hypertension. - 2020. - Vol. 38. - P. 982-1004.
137. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement [Text] / G.S. Stergioua, P. Palatinib, G. Paratic [et al.] // Journal of Hypertension. - 2021. - V.39. - P. 1293-1302.
138. Al Suwaidi J. Is there an increased cardiovascular risk in metabolically healthy obese individuals? Lessons from the HUNT (Nord-Trandelag Health) study [Text] / J. Al Suwaidi [et al.] // Global Cardiology Science and Practice. - 2014. - Vol. 2014. - № 2. - P. 24.

139. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases [Text] / A. Elagizi [et al.] // Progress in cardiovascular diseases. - 2018. - Vol. 61. - № 2. - P. 142-150.
140. Andrikou E. Left ventricular mass index as a predictor of new-onset microalbuminuria in hypertensive subjects a prospective study [Text] / E. Andrikou, C. Tsioufis, C. Thomopoulos // Am J Hypertens. – 2012. – 25(11). – P. 1195-1201.
141. Andrikou E. Left ventricular mass index as a predictor of new-onset microalbuminuria in hypertensive subjects a prospective study [Text] / E. Andrikou, C. Tsioufis, C. Thomopoulos // Am J Hypertens. – 2012. – 25(11). – P. 1195-1201.
142. Angiotensin II increases endoplasmic reticulum stress in adipose tissue and adipocytes [Text] / K. R. Menikdiwela [et al.] // Scientific reports. - 2019. - Vol. 9. - № 1. - P. 1-14.
143. Antonopoulos A. S. The molecular mechanisms of obesity paradox [Text] / A. S. Antonopoulos [et al.] // Cardiovascular research. - 2017. - Vol. 113. - № 9. - P. 1074-1086.
144. Arterial hypertension [Text] / S. Brouwers [et al.] // The Lancet. - 2021. - Vol. 398. - № 10296. - P. 249-261.
145. Barth J. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis [Text] / J. Barth, S. Schneider and R. Von Kanel // Psychosom Med 2010. – 72 – P. 229-238.
146. Berkman L.F. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial [Text] / L.F. Berkman // JAMA. – 2003. - V289. – P. 3106-3116.
147. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1- 25 million people [Text] / E. Rapsomaniki [et al.] // The Lancet. - 2014. - Vol. 383. - № 9932. - P. 1899-1911.
148. Blood pressure trajectories in early adulthood and subclinical atherosclerosis in middle age / N. B. Allen [et al.] // Jama. - 2014. - Vol. 311. - № 5. - P. 490-497.

149. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis [Text] / S. L. Stevens [et al.] // BMJ. - 2016. - Vol. 354.
150. Burnier M. Controversies in the management of patients with arterial hypertension [Text] / M. Burnier // Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). - 2019. - Vol. 77. - № 10. - P. 902-907.
151. Bush D.E. Post-Myocardial Infarction Depression. Evidence report/technology assessment no. 123. Ref Type: Serial (Book, Monograph) [Text] / D.E. Bush // 5-1-2005. Rockville Md, AHRQ publication, US Department of Health and Human Services. 2005.
152. Cardiac sympathetic afferent reflex and its implications for sympathetic activation in chronic heart failure and hypertension [Text] / W. W. Chen [et al.] // Acta Physiologica. - 2015. - Vol. 213. - № 4. - P. 778-794.
153. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities [Text] / G. De Simone [et al.] // J. Hypertens. - 2015. - 33. - P. 745-754.
154. Chen Y. Fat tissues, the bright and the dark sides [Text] / Y. Chen // Pflugers Archiv-European Journal of Physiology. - 2016. - Vol. 468. - № 11. - P. 1803-1807.
155. Chrysant S. G. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension [Text] / S. G. Chrysant // The Journal of Clinical Hypertension. - 2019. - Vol. 21. - № 5. - P. 555-559.
156. Comparative performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc risk scores predicting stroke in patients with atrial fibrillation: results from a national primary care database [Text] / H. A. van den Ham [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2015. - Vol. 66. - № 17. - P. 1851-1859.
157. Depressive symptoms and white blood cell count in coronary heart patients: Prospective findings from the Heart and Soul Study [Text] / H.E. Duivis [et al.]. // Psychoneuroendocrinology 2012 - Aug 18. [Epub ahead of print].
158. Echocardiographic epicardial adipose tissue thickness is associated with symptomatic coronary vasospasm during provocative testing [Text] / S. Nishio [et al.]

// Journal of the American Society of Echocardiography. - 2017. - Vol. 30. - № 10. - P. 1021-1027.

159. Effects of Stress on Blood Pressure-A Survey [Text] / M. I. Reshawn [et al.] // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. - 2021. - P. 2703-2711.

160. Ellulu M.S. Atherosclerotic cardiovascular disease: a review of initiators and protective factors [Text] / M.S. Ellulu // Inflammo pharmacology. - 2016. - T. 24. - №. 1. - C. 110.

161. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial [Text] / M. Azizi [et al.] // The Lancet. - 2018. - Vol. 391. - № 10137. - P. 2335-2345.

162. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project [Text] / R. M. Conroy [et al.] // European heart journal. - 2003. - Vol. 24. - № 11. - P. 987-1003.

163. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring [Text] / G. Parati [et al.] // J. Hypertens. - 2014. - Vol. 32. - P. 1359-1366.

164. Feng W. Novel paradigms of salt and hypertension [Text] / W. Feng // Journal of the American Society of Nephrology. - 2017. - Vol. 28. - № 5. - P. 1362-1369.

165. Fuchs F. D. High blood pressure and cardiovascular disease [Text] / F. D. Fuchs, P. K. Whelton // Hypertension. - 2020. - Vol. 75. - № 2. - P. 285-292.

166. Gauer R. Severe Asymptomatic Hypertension: Evaluation and Treatment [Text] / R. Gauer // American Family Physician. - 2017. - Vol. 95 (8). - P. 492-500.

167. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study [Text] / G. A. Roth [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2020. - Vol. 76. - № 25. - P. 2982-3021.

168. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries [Text] / K. T. Mills [et al.] // Circulation. - 2016. - Vol. 134. - № 6. - P. 441-450.

169. Grace S.L. Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome [Text] / S.L. Grace // Am J Cardiol 2005. - 96. – P. 1179-1185.
170. Gunstad J. Cognitive dysfunction is a risk factor for overeating and obesity [Text] / J. Gunstad // American Psychologist. - 2020. - Vol. 75. - № 2. - P. 219.
171. Hall M. E. Pathogenesis of hypertension [Text] / M. E. Hall // Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease E-Book. Philadelphia: Elsevier, 2017. -33-51 p.
172. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases [Text] / D. Ferrara [et al.] // Journal of cellular physiology. -2019. - Vol. 234. - № 12. - P. 21630-21641.
173. International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines [Text] / T. Unger [et al.] // Hypertension. - 2020. - Vol. 75. - №. 6. -P. 1334-1357.
174. Lang G.F. Hypertension [Text] / G.F Lang // Moscow: Medgiz, 1950. p. 459.
175. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches [Text] / D. Nikolic [et al.] // Nutrients. - 2013. - Vol. 5. - № 3. - P. 928-948.
176. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity [Text] / C. J. Lavie [et al.] // Nature Reviews Cardiology. - 2018. - Vol. 15. - № 1. -P. 45-56.
177. Morisky D.E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence [Text] / D.E. Morisky // Medical Care. 1986; 24(1): 67-74.
178. Musselman D.L. The relationship of depression to cardiovascular disease [Text] / D.L. Musselman // Arch Gen Psychiatry. - 1998. - Vol. 55. - P. 580-592.
179. Myasnikov A.L. Hypertension [Text] / A.L Myasnikov // Moscow: Medgiz, 1954. (In Russ.)
180. New approaches in hypertension management: a review of current and developing technologies and their potential impact on hypertension care [Text] / J. Kitt [et al.] // Current hypertension reports. - 2019. - Vol. 21. - № 6. - P. 1-8.
181. Norlander A. E. The immunology of hypertension [Text] / A. E. Norlander // Journal of Experimental Medicine. - 2018. - Vol. 215. - № 1. - P. 21-33.

182. Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality [Text] / K. R. Sahakyan [et al.] // *Annals of internal med.* - 2015. - Vol. 163. - № 11. - P. 827-835.
183. Nosalski R. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease [Text] / R. Nosalski // *British journal of pharmacology.* - 2017. - Vol. 174. - № 20. - P. 3496-3513.
184. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks [Text] / O. V. Saik [et al.] // *BMC medical genomics.* - 2018. - Vol. 11. - № 1. - P. 61-76.
185. Obesity and hypertension [Text] / S. Z. Jiang [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine.* - 2016. - Vol. 12. - № 4. - P. 2395-2399.
186. On behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study [Text] / S. Yusuf [et al.] // *Published online September 2004* -3.
187. Patterns of left ventricular modeling among patients with essential and secondary hypertension [Text] / D. Radulescu [et al.] // *Rev. Med. Chil.* 2013 - №141 (12). - P. 1520-1527.
188. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy [et al.] // *N. Engl. J. Hypertens.* – 1990 – 322 – P. 1561 -6
189. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [Text] / Lang R.M. // *J Am Soc Echocardiogr.* - 2015 – 28 – P. 1-39.
190. 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) [Text] / T.H. Marwick [et al.] // *J. Am Soc Echocardiogr.* - 2015. - №28 (7). -P. 727-754.

191. Robinson R.G. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment and disease progression [Text] / R.G. Robinson // *Biol Psychiatry* 2003. – 54. – P. 376-387.
192. Serebruany V. Platelet\endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy [Text] / V. Serebruany // *Circulation*. – 2003. – 108. – P. 939-944.
193. Sleeping time blood pressure: prognostic value and relevance as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction [Text] Hermida R.C [et al.] // *Chronobiol. Int.* - 2013. - 30. - P. 68-86.
194. Suarez E.C. Joint Effect of Hostility and Severity of Depressive Symptoms on Plasma Interleukin-6 Concentration [Text] / E.C. Suarez // *Psychosom Med.* - 2003. - Vol. 65.-P. 523-527.
195. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the heinz nixdorf recall study [Text] / R. Erbel [et al.] // *Hypertension*. 2012 - 59(1) – P. 44-53.
196. Sympathetic Neural Mechanisms Underlying Attended and Unattended Blood Pressure Measurement [Text] / G. Grassi, F [et al.] // *Hypertension*. - 2021. - Vol. 78. - № 4. - p. 1126-1133.
197. Waly E. H. Hypertension and dyslipidemia among type ii diabetic patients and related risk factors and complications [Text] / E. H. Waly // *Egypt. J. Community Med.* - 2018. - Vol. 36. - P. 31-43.
198. Wulsin L.R. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review [Text] / L.R. Wulsin // *Psychosom Med* 2003. - 65. – P. 201-210.
199. Young adult exposure to cardiovascular risk factors and risk of events later in life: The Framingham Offspring Study [Text] / M. J. Pletcher [et al.] // *PloS one.* - 2016. - Vol. 11. - № 5. - P. 42-88.
200. Zanchetti A. Hypertension meta-analyses: first rank evidence or second hand information [Text] / A. Zanchetti // *Nat.Rev Cardiol.* - 2011. – 14. – P. 249-251.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А] Халикова, Н.А. Депрессия и сердечнососудистые заболевания. [Текст] / Н.Х.Хамидов., Н.М. Хурсанов., Н.А. Халикова. // Вестник Авиценны. - 2010. - №-1.- С. 126 - 133.

[2-А] Халикова, Н.А. Применение рексетина в терапии больных гипертонической болезнью пожилого возраста с коморбидной депрессией. [Текст] / К.Х Махадова, Н.А. Халикова, Н.Х. Хамидов, Н.М. Хурсанов. // Вестник Авиценны. - 2012. - №-4. - С. 102-105.

[3-А] Халикова, Н.А. Влияние комбинированной терапии на морфофункциональные параметры сердца у больных гипертонической болезнью с коморбидной депрессией. [Текст] / Н.Х. Хамидов, Н.А. Халикова, К.Х. Махадова, Н.М. Хурсанов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. - 2017г. - №2 (22). - С. 67-70

[4-А] Халикова, Н.А. Динамикаи тағйироти морфофункционали нишондиҳандаҳои дил дар табобати беморони гирифтори бемории фишорбаландӣ бо депрессияи ҳамроҳшуда. [Матн] / Н.А. Халикова, Ш.Ф. Одинаев. // Авҷи Зухал. - 2023.- №2 (51). - С. 27-33.

[5-А] Халикова, Н.А. Ислоҳи ҳолатҳои афсурдаҳои беморони гирифтори фишорбаландии шараён. [Матн] / Н.А. Халикова. // Авҷи Зухал. - 2023.- №3 . - С. 29-34.

Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференций

[6-А] Эффективность комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией с коморбидной депрессией. [Текст] / А.А. Умаров, Н.Х. Хамидов, Н.М. Хурсанов, Н.А. Халикова // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» Москва. – 2009. – С. 493-494.

[7-А] Халикова, Н.А. Влияние феварина на сократительную функцию миокарда больных артериальной гипертонией пожилого возраста [Текст] / Н.А. Халикова, [и др.] // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

Москва. – 2009. – №. 1.- С. 495.

[8-А] Халикова, Н.А. Клиническая эффективность рекситина у больных артериальной гипертонией с коморбидной депрессией [Текст] / Н.А. Халикова, С.А. Умарова, Т.М. Саъдуллоева // Годичная научно-практическая конференция молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибн Сино, посвященная 80-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН, заслуженного деятеля науки Таджикистана профессора Гулямова М.- 2009. – С. 203.

[9-А] Тревожно- депрессивных расстройств у больных артериальной гипертонией в старших возрастах [Текст] / Н.М. Хурсанов, [и др.] // Конгресс кардиологов Москва. – 2010. – С. 348-349.

[10-А] Влияние феварина на показатели кардиодинамики у больных артериальной гипертонией пожилого возраста [Текст] / Н.М. Хамидов. [и др.] // Конгресс кардиологов Москва. – 2010. – С. 342.

[11-А] Применение ципралекса в лечение больных гипертонической болезнью пожилого возраста с коморбидной депрессией [Текст] / Н.М. Хурсанов. [и др.] // Сборник научных материалов международного медицинского конгресса «Здравоохранение Российской Федерации, стран СНГ Европы» Москва. - 2011. С. 146-147.

[12-А] Влияние комбинированной терапии на постуральные реакции у больных гипертонической болезнью с коморбидной депрессией [Текст] / Н.М. Хурсанов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 10 (6) Российский научный конгресс кардиологов, Москва. - 2011.- С. 330.

[13-А] Халикова, Н.М. Применение рексетина и липрила при артериальной гипертонии у лиц пожилого возраста с коморбидной депрессией [Текст] / Н.Х. Хамидов, Н.М. Хурсанов, Н.А. Халикова // Профилактическая медицина, 2011, №4. Выпуск 2. Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием, Кабардино-Балкарская Республика.- 2011.- С. 56.

[14-А] Халикова, Н.А. Влияние комбинированной терапии на ремоделирование сердца у больных гипертонической болезнью пожилого возраста с аффективными расстройствами [Текст] / Н.М. Хурсанов, Н.А. Халикова,

К.Х.Махадова, Х.К. Тоиров, // Материалы 63-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием.- 2015.- С. 300-302.

[15-А] Халикова, Н.А. Влияние рексетина на показатели гемодинамики у больных гипертонической болезнью пожилого возраста с коморбидной депрессией [Текст] / К. Х. Махадова. [и др.] // Материалы 63-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием.- 2015.- С.- 224 – 225.

[16-А] Побочные действия антидепрессантов при лечении пожилых больных артериальной гипертензией. [Текст] / Н.М. Хурсанов, Н.А. Халикова, З.А.Таджиева, С.А. Умарова. // Материалы 64-ой научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан, 2016.- С.- 142-143.

[17-А] Khalikova, N.A. Side effects of modern antidepressants in the treatment of cardiac patients [Text] / N. A.Khalikova, S.A. Umarova, N.M. Khursanov. // Материалы 75-ой Международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных; Самарканд. - май-2021. - С. 133.

[18-А] Khalikova, N.A. Influence of fevarin on cardiac hemodynamic indicators in elderly patients with arterial hypertension. [Text]/ N. A. Khalikova, Y.V. Hakimov, N.M. Khursanov. // Материалы 75-ой Международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных; Самарканд. - май-2021. - С. 354-355.

[19-А] Khalikova, N.A. Adverse effects of antihypertensive drugs in treatment of older aged patients with arterial hypertension [Text]/N. A. Khalikova. // Материалы научно-практической конференции (69-й годичной) с международным участием, посвящённо 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел» (2019-2021). - 2021. - С. 388.