ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

ГРИНІВ ОЛЕНА ІЛЛІВНА

Гриф
Прим. № _____

УДК 616-08+616.12-008.331.1+615.225

ДИСЕРТАЦІЯ
ШЛЯХИ ПОЛІПШЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І-ІІ СТАДІЇ: ОБҐРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ МАГНІЮ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ

14.01.11 – кардіологія

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.І. Гринів

Науковий керівник Глушко Любомир Володимирович,
доктор медичних наук, професор

Івано-Франківськ – 2020

АНОТАЦІЯ

Гринів О. І. Шляхи поліпшення результатів лікування артеріальної гіпертензії І-ІІ стадії: обґрунтування можливостей використання препаратів магнію та психоемоційної корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 кардіологія (14 – медичні науки) – Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, Івано-Франківськ, 2020. Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Івано-Франківського національного медичного університету, Івано-Франківськ, 2020.

Дисертація присвячена оптимізації та підвищенню ефективності діагностики та лікування хворих на артеріальну гіпертензію на підставі комплексної оцінки психовегетативних порушень, соматоформних проявів, нейрогуморальної регуляції в їх взаємозв’язку з показниками артеріального тиску та гемодинаміки й розробка на цій основі ефективних методів лікування хворих на артеріальну гіпертензію ранніх стадій із включенням препаратів магнію та анксіолітиків, що дасть можливості уповільнити прогресування артеріальної гіпертензії й серцевої недостатності та створює профілактику ускладнень серцево-судинної системи.

Обгрунтування вибору теми дослідження. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – провідна причина смертності в усьому світі, що призводить до 17,7 мільйона смертей щорічно (ВООЗ, 2017). Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найбільш поширених захворювань і провідним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця, зокрема інфаркту міокарда, інсульту,судинних уражень, хронічної хвороби нирок та передчасної смерті. На даний час АГ розглядається як складний комплекс нейрогуморальних, гемодинамічних і метаболічних факторів, взаємовідношення яких трансформується в часі, що визначає можливість переходу одного варіанту перебігу АГ в інший. Негативний прогноз перебігу АГ та неналежна ефективність базових антигіпертензивних препаратів істотно зростає при наявності основних кардіоваскулярних факторів ризику, включаючи

вік, паління, порушення толерантності до глюкози, гіперхолестеринемію, абдомінальне ожиріння, гіподинамію. Численні популяційні дослідження вказують на важливу роль психоемоційного стресу в якості фактора ризику серцево-судинних захворювань і АГ. Найбільш несприятливим ефектом володіє хронічний вплив стресорів, що призводить до стану тривалої психоемоційної напруженості, підвищеної тривоги, фізичного й психічного дискомфорту й депресії. В умовах хронічного стресу відбувається стійка й тривала активація симпатоадреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісей. Наявність вегетативних і ментальних розладів у хворих на АГ зумовлюють, незалежно від наявності іншої коморбідності, формування несприятливого прогнозу перебігу хвороби як на етапі стабілізації, так і на етапі прогресування. Цей феномен у теперішній час викликає особливий інтерес фахівців. Вважається, що стосовно впливу на АТ найважливішими нейромедіаторними системами ЦНС є адреналін/норадренегічна та серотонінергічна системи поряд із системою γ-аміномасляної кислоти, допамінергічними та гістамінергічними системами [17]. Регуляторний дисбаланс цих систем у хворих на АГ часто проявляється тривожністю, моторною напругою, вегетативною гіперактивністю та когнітивною настороженістю. Більшість сучасних публікацій про АГ звертають увагу на значення активації симпатичної нервової системи (СНС), а саме ефект, обумовлений дією нейромедіаторів (адреналін і норадреналін) на адренергічні рецептори у судинній стінці, що супроводжується впливом на стінки гладком’язових клітин з наступним підвищенянм АТ. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь і симпатоадреналова система є основними нейроендокринними компонентами, що можуть відігравати провідну роль формуванні АГ. Хронічний стрес призводить до дисрегуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі, збільшення секреції кортизолу й зниження секреції дегідроепіандростерону, який також синтезується в корі надниркових залоз і має загального попередника з кортизолом – прегненолон.

Основною умовою зменшення ймовірності ускладнень АГ є досягнення цільового рівня АТ, що часто вимагає поєднання декількох антигіпертензивних

засобів [26]. Однак застосування антигіпертензивних препаратів першої лінії та корекція традиційних факторів ризику не завжди дозволяє досягти цільового артеріального тиску в пацієнтів із артеріальною гіпертензією.

З огляду на це існує доцільність пошуку препаратів, які б оптимізували традиційну антигіпертензувну терапію шляхом впливу на деякі патогенетичні ланки дестабілізації регуляторних систем.

Залишаються недостатньо вивченими питання впливу нейрогуморальних та вегетативних порушень на розвиток і прогресування АГ. Виявлення додаткових факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та інструментально-лабораторних критеріїв валідності таких маркерів дозволяє покращити діагностику та перебіг АГ. Використання комбінованої гіпотензивної терапії разом із препаратами магнію та мебікару дозволить більш ефективно контролювати АТ та вплинути на ключові ланки патогенезу АГ.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадії на підставі комплексної оцінки психовегетативних порушень, соматоформних проявів, нейрогуморальної регуляції в їх взаємозв’язку з показниками артеріального тиску та гемодинаміки й розробка на цій основі ефективних методів лікування хворих на артеріальну гіпертензію з включенням препаратів магнію та мебікару.

Завдання дослідження

1. Вивчити клініко-функціональні особливості перебігу АГ I-II стадії в обстежених пацієнтів.
2. Провести аналіз добового моніторування АТ у хворих на АГ I-II стадії.
3. Вивчити стан варіабельності серцевого ритму і добового моніторингу артеріального тиску та вегетативного статусу, їхнє прогностичне значення та наслідки в лікуванні хворих на АГ I-II стадії.
4. Дослідити рівень медіаторного забезпечення функціонування вегетативної нервової системи, залежно від особливостей перебігу АГ та стану регуляторних систем.
5. Вивчити взаємозв′язок вегетативних та психоемоційних порушень у хворих на АГ із показниками АТ та гемодинаміки.

6. Розробити комплекс лікувально-діагностичних заходів для покращення діагностики та ефективності корекції клінічного перебігу структурно-функціонального стану серця з включенням препаратів магнію та анксіолітика.

Нами використано такі **методи дослідження:** загальноклінічні (анамнез захворювання, скарги, об'єктивне обстеження), лабораторні та біохімічні (креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), електроліти); інструментальні (ЕКГ, ЕхоКГ, Холтер-ЕКГ-моніторинг; 24-годинний добовий моніторинг АТ (ДМАТ), імуноферментний аналіз (концентрація в сироватці крові адреналіну, норадреналіну, серотоніну, кортизолу); психометричне тестування (шкали реактивної і особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна (1978); шкала самооцінки депресії Цунга (Zung WWK, 1965); Торонтська алекситемічна шкала (Taylor GJ et al., 1985), голландський опитувальник харчової поведінки, скринінґ-тест CAGE, психометричний тест MAST (Michigan Alcoholism Screening Test), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test); тесту Фагерстрема; тест із реактивною гіперемією D Celemayer, K Sorensen (1992) – ЕЗВД та ЕНВД; статистичні методи.

Наукова новизна. Розширено відомості щодо вагомості додаткових факторів ризику (патологічна харчова поведінка, куріння, надмірне вживання алкоголю, недостатня фізична активність) розвитку серцево-судинних ускладнень АГ I-II ст.

Вивчено роль стресу й психоемоційного напруження в розвитку перебігу АГ, розроблено диференційований підхід до профілактики та комплексного лікування психовегетативних порушень. Встановлено, що пацієнти з АГ I-II ст. характеризувались значною зміною співвідношення норадреналін /адреналін, підвищеним рівнем кортизолу й серотоніну. Пріоритетними є результати щодо доповнення базової антигіпертензивної терапії препаратами магнію і мебікару, що сприяло позитивній динаміці середньодобових значень систолічного та діастолічного АТ. Досліджувані препарати також справили позитивний вплив на варіабельність серцевого ритму (ВСР). Доведено, що поєднання препарату магнію та мебікару з базовою терапією протягом 4 тижнів у хворих з АГ I-II ст., має

позитивний вплив на емоційний стан, сприяє зниженню ступеня психологічного напруження, що виражалося в зменшенні проявів депресії (Д), алекситимії (А) та тривожності, відновленню синергійності вегетативної регуляції й ендотеліальної дисфункції, медіаторного забезпечення емоційно-вегетативної вісі, за рахунок нормалізації рівнів норадреналіну, серотоніну та кортизолу.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що запропоновані нові діагностично-прогностичні критерії і новий алгоритм обстеження хворих для ранньої діаґностики несприятливого перебігу АГ на ранніх стадіях, які полягають у скринінговому обстеження на предмет виявлення патологічних варіантів харчової поведінки, тестування алкогольної та тютюнової залежності, психометричне тестування з визначенням рівнів особистісної й реактивної тривожності, рівня депресії та алеситимії, дослідження рівнів адреналіну, норадреналіну, серотоніну, кортизолу з метою виявлення додаткових факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Поєднане застосування комбінованої антигіпертензивної терапії згідно запропонованої методики є патогенетично обґрунтованим раціональним способом лікування з метою зменшення побічних явищ і більшої прихильності хворих на АГ до лікування. Комплексна терапія із застосуванням препаратів магнію і мебікару у хворих на АГ I-II стадії 1-3 ступенів показана для підвищення ефективності лікування, корекції показників ДМАТ, ВСР, покращання емоційного статусу, відновлення синергійності регуляторних медіаторів вегетативної регуляції.

Дисертаційно робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії та сімейної медицини інституту післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету «Гемодинамічні, нейрогуморальні, імунні та структурні фактори розвитку серцево-судинного континууму» (номер держреєстрації 0113U006148), співвиконавцем якої є дисертантка.

За результатами дисертації опубліковано 14 наукових праць, у тому числі: 5 статей (із них одноосібних – 2) у фахових наукових виданнях України, 1 стаття в

іноземному журналі (The Pharma Innovation Journal), 7 – у матеріалах наукових конгресів, з'їздів та конференцій, 1 інформаційний лист.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія I і II ступеня, вегетативна регуляція, психоемоційні розлади, варіабельність ритму, ендотеліальна дисфункція, мебікар, препарати магнію.

ANNOTATION (ABSTRACT)

Hryniv O.I. Ways to improve the results of treatment of arterial hypertension stage I-II: substantiation of the possibilities of using magnesium drugs and psycho-emotional correction. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences (doctor of philosophy) on a specialty 14.01.11 "Cardiology". - Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, 2020. Training was carried out at the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, 2020.

The dissertation is devoted to optimization and increase of efficiency of diagnostics and treatment of patients with arterial hypertension on the basis of a complex estimation of psychovegetative disturbances, somatoform displays, neurohumoral regulation in their interrelation with indicators of arterial pressure and hemodynamics and development on this basis of effective methods with the inclusion of magnesium supplements and anxiolytics, which will slow the progression of hypertension and heart failure and create prevention of complications of the cardiovascular system.

The issues of the influence of neurohumoral and autonomic disorders on the development and progression of hypertension remain insufficiently studied. Identification of additional risk factors for the development of cardiovascular complications and instrumental and laboratory criteria for the validity of such markers can improve the diagnosis and course of hypertension. The use of combination antihypertensive therapy together with magnesium and mebicar drugs will allow more

effective control of blood pressure and affect key links in the pathogenesis of hypertension.

The purpose of the study: was to increase the effectiveness of treatment of patients with hypertension on the basis of a comprehensive assessment of psychovegetative disorders, somatoform manifestations, neurohumoral regulation in their relationship with blood pressure and hemodynamics and development of effective methods for treating patients with hypertension and mebicar.

Objectives of the study

1. To study the clinical and functional features of the course of arterial hypertension stages I-II in the examined patients.

2. To analyze daily blood pressure monitoring in patients with stage I-II hypertension.

3. To study the state of heart rate variability and autonomic status and their prognostic value and consequences in the treatment of patients with stage I-II hypertension.

4. To investigate the level of mediator support of the functioning of the autonomic nervous system depending on the peculiarities of the course of arterial hypertension and the state of regulatory systems.

5. To study the relationship between autonomic and psychoemotional disorders in patients with hypertension with indicators of blood pressure and hemodynamics.

6. To study the predictors of the development of arterial hypertension stages I-II and to develop a set of therapeutic and diagnostic measures to improve the diagnosis and effectiveness of correction of the clinical course of the structural and functional state of the heart with the inclusion of magnesium and anxiolytics.

We used the following **research methods**: general clinical (collection of complaints, medical history and life, physical research methods, chest radiography, general blood and urine tests), questionnaires: Spielberger-Khanin, scales of self-esteem of Tsung depression, Torontovalska shcholakshila food, Alexite the International Questionnaire on Physical Activity (IPAQ), which identified individuals with hypodynamics, the CAGE, AUDIT, and MAST questionnaires for alcohol dependence,

calculated smoking experience and nicotine dependence using a test. Fagerström, to assess the quality of life used a questionnaire MOS 36-Item Short-Form Healh Survey (MOS SF-36), developed by J. E. Ware in 1992

All patients underwent anthropometric, instrumental, ultrasound of abdominal organs, electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG), Holter round-the-clock ECG monitoring, 24-hour daily blood pressure monitoring (DMAT)); biochemical (blood bilirubin, protein, albumin, cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL), urea, creatinine, fibrinogen, prothrombin index, transaminase activity, gammaglutamyltranspeptidase) content of low-density lipoprotein (LDL), glomerular filtration rate (GFR), enzyme-linked immunosorbent assay with the determination of adrenaline, norepinephrine, serotonin, cortisol in the blood, statistical.

Scientific novelty of the results is that it was found that patients with hypertension of I-II degrees were characterized by a significant change in the ratio of norepinephrine / adrenaline, elevated levels of cortisol and serotonin. At psychoemotional imbalance stress reactions which are followed by metabolic changes (mediator mechanisms) are started. The study of the psychosomatic continuum is important for the discovery of the mechanisms of influence of stress and psycho-emotional stress on the development of the disease, the development of an integrated approach to the prevention and comprehensive treatment of hypertension.

Priority is given to the results of supplementation of basic antihypertensive therapy with magnesium and mebicar drugs showed the best positive dynamics of blood pressure stabilization, which was characterized by a steady decrease in the average daily values of systolic and diastolic blood pressure. The studied drugs had a positive effect on heart rate variability.

New is the result of the use of magnesium and mebicar for 4 weeks in patients with hypertension I-II, as a result of optimization of emotional state, reducing the degree of psychological stress, which was expressed in reducing depression, alexithymia and anxiety, endothelial dysfunction. coordination of the functioning of the mediator support of the emotional-vegetative axis, which was expressed by the normalization of the levels of norepinephrine, serotonin and cortisol.

The practical significance of the obtained results is that new diagnostic and prognostic criteria and a new algorithm for examination of patients for early diagnosis of early-stage hypertension, which are screening examination to identify pathological variants of eating behavior, alcohol testing and alcohol testing, are proposed. with the determination of levels of personal and reactive anxiety, the level of depression and alesithymia, the study of levels of adrenaline, norepinephrine, serotonin, cortisol in order to identify additional risk factors for cardiovascular complications. The combined use of combination antihypertensive therapy according to the proposed method is a pathogenetically sound rational method of treatment to reduce side effects and greater adherence of patients with hypertension to treatment. Complex therapy with the use of magnesium and mebicar in patients with hypertension I-II stage 1-3 degrees is indicated to increase the effectiveness of treatment, correction of DMAT, HRV, improving emotional status, restoring the synergy of regulatory mediators of autonomic regulation.

The dissertation is a fragment of research work of the Department of Therapy and Family Medicine of the Institute of Postgraduate Education of Ivano-Frankivsk National Medical University "Hemodynamic, neurohumoral, immune and structural factors of cardiovascular continuum" (state registration number 113U006148), co-author.

According to the results of the dissertation 14 scientific works were published, including: 5 articles (including individual - 2) in professional scientific publications of Ukraine, 1 article in a foreign journal (The Pharma Innovation Journal), 6 - in the materials of scientific congresses, congresses and conferences, 1 information letter.

Key words: arterial hypertension of I and II degree, autonomic regulation, psychoemotional disorders, rhythm variability, endothelial dysfunction, mebicar, magnesium preparations.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, у яких опубліковано основні результати досліджень:

1. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Вплив хронічного психоемоційного напруження на стан вазадилатаційного резерву у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.Україна здоров′я нації 2017; 4/3 (46): 33–8. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Співавтор професор Глушко ЛВ надавав консультативну допомогу).*
2. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Взаємозв′язок варіабельності серцевого ритму з добовим профілем артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія 2017; Т.16; 4(62): 31–6. *(Здобувачем самостійно проведено обстеження хворих, проаналізувано результати дослідження, статистично опрацювано отримані результати, підготовлено текст статті. Співавтор професор Глушко ЛВ. надавав консультативну допомогу).*
3. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Особливості психоемоційного стану, нейромедіаторного та гормонального статусу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Прикарпатський вісник НТШ, Пульс, 2017; 8 (44): 35–41 *(Здобувачем самостійно проведено обстеження хворих, проаналізувано результати дослідження, статистично опрацювано отримані результати, підготовлено текст статті. Співавтор професор Глушко ЛВ. надавав консультативну допомогу).*
4. Гринів ОІ. Патогенетичні механізми формування стійкої артеріальної гіпертензії при хронічному психоемоційному напруженні та щляхи корекції – Art of medicine, 2018; 1 (5): 35–41.
5. Гринів ОІ. Корекція хронічного психоемоційного напруження та стану вазодилатаційного резерву у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Південноукраїнський медичний науковий журнал, 2018; 20: 26–9.

6. Gryniv OI. The effect of combined pharmacotherapy on the dynamics of cardiog hemodynamics and cardiac pacing variability in patiens with arterial hypertension. The Pharma Innovation Jornal, 2018; 7; 507–11.

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Гринів ОІ, Глушко ЛВ, Позур НЗ. Оцінка ефективності препаратів магнію у хворих на артеріальну гіпертензію ІІ стадії. Матер. XVI з'їзду всеукраїнського лікарського товариства 2017; Кам′янець Подільський; 2017, 150. *(Здобувачем підготовлено матеріал. Співавтори професор Глушко ЛВ, доцент Позур НЗ надавали консультативну допомогу).*
8. Гринів ОІ, Романуха ВВ. Лікування артеріальної гіпертензіїї І- ІІ стадіїї не тільки антигіпертензиними препаратами. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю 2017; Дніпропетровськ; 2017, 22. *(Здобувачем підготовлено матеріал до друку. Співавтор асистент Романуха ВВ оформила тези до друку)*.
9. Гринів ОІ, Романуха ВВ. Корекція вегетативної функції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією І-ІІ стадії. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю 2018; Одеса; 2018, 12. *(Здобувачем підготовлено матеріал тез. Співавтор асистент Романуха ВВ оформила тези до друку)*.
10. Гринів ОІ, Романуха ВВ, Григоришин РС. Стан вазодилатаційного резерву у пацієнтів з АГ та вплив на нього хронічного психоемоційного напруження. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю 2018; Квіт. 26–27. Івано-Франківськ, 17-20. *(Здобувачем підготовлено матеріал. Співавтори асистенти Романуха ВВ, Григоришин РС оформили тези до друку)*.
11. Гринів ОІ, Романуха ВВ. Корекція вегетативної функції у пацієнтів з АГ І-ІІ стадії. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Південна фундація медицини. Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоровя світового співтовариства. 2018; Одеса; 2018, 21-4. *(Здобувачем підготовлено матеріал. Співавтор асистент Романуха ВВ оформила тези до друку)*.

12. Гринів ОІ, Григоришин РС. Шляхи поліпшення результатів лікування АГ І-ІІ стадії в поєднанні з коморбідною патологією. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2018; Бер 2-3. Київ, 36-40. *(Здобувачем підготовлено матеріал. Співавтор асистент Григоришин РС оформила тези до друку)*.
13. Гринів ОІ. Дисбаланс нейромедіаторних систем у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. 8th International youth conference «Perspectives of science and education», 29th March 2019, New-York.

Наукові праці, що додатково відображають наукові результати дисертації:

14. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Шляхи поліпшення результатів лікування артеріальної гіпертензії: обґрунтування можливостей використання препаратів магнію та мебікару. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я 2014 №351 – Випуск 7 з проблеми «Кардіологія та ревматологія». К.; 2014. 4с. *(Здобувачем самостійно проведено обстеження хворих, проаналізувано результати дослідження, статистично опрацювано отримані результати, підготувлено текст статті. Співавтор професор Глушко ЛВ. надавав консультативну допомогу)*.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ꜧ ʂ ʃ ʈ ʃ ʏ ʈ ʅ ʔ ……. 16

ВСТУП…… 18

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ Й ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) …… 25

1.1 Поширеність, етіологічні чинники та патогенетичні механізми розвитку артеріальної гіпертензії …… 25

1.2 Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація факторів ризику …….. 32

1.3 Особливості взаємодії регуляторних систем при формуванні та прогресування артеріальної гіпертензії 38

1.4 Сучасні досягнення в лікуванні артеріальної гіпертензії …… 43

1.5 Доцільність застосування мебікару та препаратів магнію з метою корекції вегетативної та психосоматичної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію……. 46

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ…….. 54

2.1 Характеристика обстежених хворих……. 54

2.2 Методи дослідження…… 60

2.3 Розподіл когорти обстежених пацієнтів і схеми застосування лікувальних комплексів…… 71

РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА РАННІХ СТАДІЯХ…… 74

3.1 Оцінка факторів ризику та особливості перебігу артеріальної гіпертензії I-II стадії…….. 74

3.2 Результати добового моніторування артеріального тиску в пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії…….. 84

3.3 Особливості кардіогемодинаміки, вазодилятації та ремоделювання серця в пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії ……..... 96

3.4 Особливості психоемоційного стану, нейромедіаторного та гормонального статусу в пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії….. 103

РОЗДІЛ 4 ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МАГНІЮ, МЕБІКАРУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ I-II СТАДІЇ…… 124

4.1 Вплив комплексного лікування із застосуванням магнію, мебікару на основні показники гемодинаміки й фактори ризику в пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії…… 125

4.2 Вплив комплексного лікування із застосуванням магнію, мебікару на психоемоційний стан у пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії …… 148

4.3 Вплив комплексного лікування із застосуванням магнію, мебікару на показники діяльності вегетативної системи в пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії…… 151

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ……..... 156

ВИСНОВКИ……... 182

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……... 185

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……. 186

ДОДАТКИ…….. 234

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	Артеріальна гіпертензія
АТ	Артеріальний тиск
варДАТд	Варіабельність середньоденного діастолічного артеріального тиску
варДАТдб	Варіабельність середньодобового діастолічного артеріального тиску
варДАТн	Варіабельність середньонічного діастолічного артеріального тиску
варСАТд	Варіабельність середньоденного систолічного артеріального тиску
варСАТдб	Варіабельність середньодобового систолічного артеріального тиску
варСАТн	Варіабельність середньонічного систолічного артеріального тиску
ВСР	Варіабельність серцевого ритму
ВТСЛШ	Відносна товщина стінки лівого шлуночка
ДАТ	Діастолічний артеріальний тиск
ДАТд	Денний діастолічний артеріальний тиск
ДАТдб	Добовий діастолічний артеріальний тиск
ДАТн	Нічний діастолічний артеріальний тиск
ДМАТ	Добове моніторування артеріального тиску
ЕЗВД	Ендотелійзалежна вазодилятація
ЕНВД	Ендотелійнезалежна вазодилятація
ІММЛШ	Індекс маси міокарду лівого шлуночка
ІМТ	Індекс маси тіла
ІЧ ДАТдб	Індекс часу гіпертензії за добовим діастолічним артеріальним тиском
ІЧ САТдб	Індекс часу гіпертензії за добовим систолічним артеріальним тиском
ХСЛПВЩ	ХС Ліпопротеїни високої щільності
ХСЛПНЩ	ХС Ліпопротеїни низької щільності
СТ	Ситуативна тривожність
ОТ	Особистісна тривожність
РД	Рівень депресії
САТ	Систолічний артеріальний тиск
САТд	Денний систолічний артеріальний тиск

САТдб	Добовий систолічний артеріальний тиск
САТн	Нічний систолічний артеріальний тиск
ТГ	Триацилгліцерини
ТЗСЛШ	Товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	Товщина міжшлуночкової перетинка
УО	Ударний об’єм
ФВ	Фракція викиду
ХС	Холестерин
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації
ЯЖ	Якість життя
AUDIT	Тести для ідентифікації порушень, обумовлені вживанням алкоголю
CAGE	Скринінговий тест на діагностику алкогольної залежності
DT	Час уповільнення раннього діастолічного наповнення
$D_{нг}$	Діаметр плечової артерії через 5 хв. Після прийому нітрогліцерину
$D_{рг}$	Діаметр плечової артерії в умовах реактивної гіперемії
GH	Загальний стан здоров'я
HF	High frequency – високочастотні коливання в діапазоні 0,15-0,4 Гц
IVRT	Час ізоволюмічного розслаблення
LF	Low frequency – низькочастотні коливання в діапазоні 0,04-0,15 Гц
MAST	Тест на алкогольну залежність Університету штату Мічіган
MH	Психічне здоров'я
MH1	Психологічний компонент здоров'я
PF	Фізичне функціонування
PH	Фізичний компонент здоров'я
RE	Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом
RP	Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом
SF	Соціальне функціонування
VLF	Very low frequency – коливання дуже низької частоти в діапазоні 0,003-0,04 Гц

ВСТУП

Обгрунтування вибору теми дослідження. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – провідна причина смертності в усьому світі, що призводить до 17,7 мільйона смертей щорічно (ВООЗ, 2017) [402]. Артерільна гіпертензія (АГ) розглядається як складний комплекс нейрогуморальних, гемодинамічних і метаболічних факторів, взаємовідношення яких трансформується в часі, що визначає можливість переходу одного варіанту перебігу АГ в інший. [7, 71] Численні популяційні дослідження вказують на важливу роль психоемоційного стресу в якості фактора ризику ССЗ і АГ [48, 86]. Найбільш несприятливий ефект має хронічний вплив стресорів, що призводить до стану тривалої психоемоційної напруженості, підвищеної тривоги, фізичного і психічного дискомфорту і депресії. В умовах хронічного стресу відбувається стійка й тривала активація симпатоадреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісей [130]. Вважається, що стосовно впливу на артеріальний тиск (АТ) найважливішими нейромедіаторними системами ЦНС є адреналін/норадренегічна та серотонінергічна [39]. Регуляторний дисбаланс цих систем у хворих на АГ часто проявляється тривожністю, моторною напругою, вегетативною гіперактивністю та когнітивною настороженістю [132]. Більшість сучасних публікацій про АГ звертають увагу на значення активації симпатичної нервової системи (СНС), а саме ефект обумовлений дією нейромедіаторів (адреналін і норадреналін) на адренергічні рецептори в судинній стінці й супроводжується впливом на стінки гладком’язових клітин із наступним підвищенням АТ [17, 65]. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь і симпатоадреналова система є основними нейроендокринними компонентами, що можуть відігравати провідну роль формуванні АГ. Значний інтерес являє взаємозв’язок серотонінергичної системи і добового профілю АТ [41].

Основним завданням лікування АГ є досягнення цільового рівня АТ, максимальне зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності, що часто вимагає поєднання декількох антигіпертензивних засобів [69, 70]. З огляду на це існує доцільність пошуку препаратів, які би оптимізували традиційну

антигіпертензивну терапію шляхом впливу на деякі патогенетичні ланки дестабілізації регуляторних систем.

Привертає увагу неоціненність ролі магнію (Mg^{2+}) у лікуванні пацієнтів із початковою та прогресуючою стадіями АГ [247].

Особлива роль у лікуванні магнійдефіцитних станів належить комбінованим препаратам, що містять магній і піридоксин. Також у комплексному лікуванні хворих на АГ доцільно застосовувати препарати, що мають транквілізуючу дію, сприяють зниженню відчуття тривоги [329].

Актуальність проблеми визначають відсутність стандартів діагностики та скринінгу нейрогуморальних та вегетативних порушень на розвиток і прогресування АГ, потреба у вивченні додаткових факторів ризику виникнення вказаних розладів, а також зберігається невизначеність щодо відсутності впливу базової терапії на основні компоненти нейровегетативної регуляціі, як на модифіковані фактори формування та прогресування АГ. Використання комбінованої гіпотензивної терапії разом із препаратами магнію та мебікару дозволить більш ефективно контролювати АТ та вплинути на ключові ланки патогенезу АГ.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових робіт Івано-Франківського національного медичного університету і є фраґментом науково-дослідної роботи (НДР) на тему: «Гемодинамічні, нейрогуморальні, імунні та структурні фактори розвитку серцево-судинного континууму» (реєстраційний номер 0113U006148). Здобувач є співвиконавцем цієї НДР.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на артеріальну гіпертензію на підставі комплексної оцінки психовегетативних порушень, соматоформних проявів, нейрогуморальної регуляції в їх взаємозв’язку з показниками артеріального тиску та гемодинаміки й розробити на цій основі ефективні методи лікування хворих на артеріальну гіпертензію з включенням препаратів магнію та мебікару.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-функціональні особливості перебігу АГ I-II стадії в обстежених пацієнтів.
2. Провести аналіз добового моніторування АТ у хворих на АГ I-II стадії.
3. Вивчити стан варіабельності серцевого ритму і добового моніторингу артеріального тиску та вегетативного статусу, їхнє прогностичне значення та наслідки в лікуванні хворих на АГ I-II стадії.
4. Дослідити рівень медіаторного забезпечення функціонування вегетативної нервової системи, залежно від особливостей перебігу АГ та стану регуляторних систем.
5. Вивчити взаємозв′язок вегетативних та психоемоційних порушень у хворих на АГ із показниками АТ та гемодинаміки.
6. Розробити комплекс лікувально-діагностичних заходів для покращення діагностики та ефективності корекції клінічного перебігу структурно-функціонального стану серця з включенням препаратів магнію та анксіолітика.

Об'єкт дослідження: – Особливості перебігу АГ I-II ст. 1-3 ступеня у хворих із вегетативним дисбалансом.

Предмет дослідження: Клініко-анамнестичні дані, добовий моніторинг АТ, добовий моніторинг ВСР, визначення ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилятації в тесті реактивної гіперемії Celemayer), визначення особливостей кардіогемодинаміки й ремоделювання серця, визначення рівнів особистісної та реактивної тривожності, рівня депресії, алекситимії, показників ліпідного спектру крові, рівнів адреналіну, норадреналіну, серотоніну, кортизолу при застосуванні антигіпертензивних препаратів першої лінії в поєднанні з препаратом магнію й мебікаром у хворих на АГ I-II стадії 1-3 ступеня.

Методи дослідження. загальноклінічні (анамнез захворювання, скарги, об'єктивне обстеження), лабораторні (креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), електроліти); біохімічні (білірубін, холестерин, триацилгліцериди, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), активность амінотранфераз, γ-глутамілтранспептидази (ГТП);

інструментальні (ЕКГ, ЕхоКГ, Холтер-ЕКГ-моніторинг; 24-годинний добовий моніторинг АТ (ДМАТ), імуноферментний аналіз (концентрація в сироватці крові адреналіну, норадреналіну, серотоніну, кортизолу); психометричне тестування (шкали реактивної і особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна (1978); шкала самооцінки депресії Цунга (Zung WWK, 1965); Торонтська алекситемічна шкала (Taylor GJ et al., 1985), голландський опитувальник харчової поведінки, скринінґ-тест CAGE, психометричний тест MAST (Michigan Alcoholism Screening Test), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test); тесту Фагерстрема; тест із реактивною гіперемією D Celemayer, K Sorensen (1992) – ЕЗВД та ЕНВД; статистичні методи.

Наукова новизна роботи. Розширено відомості щодо вагомості додаткових факторів ризику (патологічна харчова поведінка, куріння, надмірне вживання алкоголю, недостатня фізична активність) розвитку серцево-судинних ускладнень АГ I-II ст.

Вивчено роль стресу й психоемоційного напруження в розвитку перебігу АГ, розроблено диференційований підхід до профілактики та комплексного лікування психовегетативних порушень. Встановлено, що пацієнти з АГ I-II ст. характеризувались значною зміною співвідношення норадреналін /адреналін, підвищеним рівнем кортизолу й серотоніну. Пріоритетними є результати щодо доповнення базової антигіпертензивної терапії препаратами магнію і мебікару, що сприяло позитивній динаміці середньодобових значень систолічного та діастолічного АТ. Досліджувані препарати також справили позитивний вплив на варіабельність серцевого ритму (ВСР). Доведено, що поєднання препарату магнію та мебікару з базовою терапією протягом 4 тижнів у хворих з АГ I-II ст., має позитивний вплив на емоційний стан, сприяє зниженню ступеня психологічного напруження, що виражалося в зменшенні проявів депресії (Д), алекситимії (А) та тривожності, відновленню синергійності вегетативної регуляції й ендотеліальної дисфункції, медіаторного забезпечення емоційно-вегетативної вісі, за рахунок нормалізації рівнів норадреналіну, серотоніну та кортизолу

Практичне значення одержаних результатів. Проведений аналіз результатів ДМАТ та ВСР розкриває широкі можливості діагностики та вибору лікувальної тактики. Хворим на АГ рекомендовано проводити, крім ДМАТ та ВАС, скринінгове обстеження на предмет виявлення патологічних варіантів харчової поведінки, тестування алкогольної та тютюнової залежності, психометричне тестування з визначенням рівнів особистісної й реактивної тривожності, рівня депресії та алеситимії, дослідження рівнів адреналіну, норадреналіну, серотоніну, кортизолу з метою виявлення додаткових факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Поєднане застосування комбінованої антигіпертензивної терапії згідно запропонованої методики є патогенетично обґрунтованим раціональним способом лікування з метою зменшення побічних явищ і більшої прихильності хворих на АГ до лікування. Комплексна терапія із застосуванням препаратів магнію й мебікару у хворих на АГ I-II стадії 1-3 ступенів показана для підвищення ефективності лікування, корекції показників ДМАТ, ВСР, покращання емоційного статусу, відновлення синергійності регуляторних медіаторів вегетативної регуляції.

Упровадження в практику результатів дослідження. Отримані результати дисертаційного дослідження впроваджені в практичну роботу терапевтичного відділення КНП «Івано-Франківської міської клінічної лікарні №1, м. Івано-Франківська (05.11.2019), Лікувально-діагностичного підприємства «Джерело», м. Долина, Івано-Франківської обл. (15.01.2019), терапевтичного та неврологічного відділення КНП «Теребовлянська ЦРЛ» м. Теребовля, Тернопільської обл. (14.01.2019) , відділення артеріальної гіпертензії КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради», м. Івано-Франківська (16.03.2018), кардіологічного відділення КНП «Міська клінічна лікарня № 3», м. Чернівці (01.08.2019), відділення кардіології КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради» м. Червоногад, Львівської обл. (11.09.2018).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Здобувачем самостійно проведено патентно-

інформаційний пошук, огляд літератури з досліджуваної теми. Разом із науковим керівником проведено вибір напрямку, встановлено актуальність, сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, обговорено отримані результати, сформульовано висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові статті. Автором здійснено відбір тематичних хворих, проведено анкетування з використанням скринінґ-тесту CAGE, психометричного тесту AUDIT, тесту на алкоголізм MAST, розподіл їх на групи, проведено клінічне обстеження та спостереження пацієнтів. Дисертантом проаналізовано результати клінічних, інструментальних, функціональних, біохімічних, імуноферментних методів досліджень, проведено статистичне опрацювання, узагальнення та аналіз отриманих результатів. Автором самостійно написано розділи роботи, визначальною є роль автора в підготовці до друку статей і тез доповідей. Дисертант не використовував ідеї та розробки співавторів опублікованих наукових праць. Права співавторів публікацій порушені не були, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дослідження доповідалися та обговорювалися на наукових форумах: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини. Від клінічних досліджень до клінічної практики» (Дніпро 2017), «Сучасні стандарти діагностики та лікування внутрішніх органів» (Івано-Франківськ, 2018), «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров’я світового співтовариства» (Одеса, 2018), «Сучасні аспекти діагностики та лікування внутрішніх органів» (Івано-Франківськ, 2019), перериристих курсах підвищення кваліфікації лікарів терапевтів і кардіологів Івано-Франківської області (2017, 2018).

Публікації. За темою дисертації надруковано 14 наукових праць, у тому числі: 5 статей (із них одноосібних – 2) у фахових наукових виданнях України, 1 стаття в іноземному журналі (The Pharma Innovation Journal), 7 – у матеріалах наукових конгресів, з'їздів та конференцій, із них у 5 міжнародних, 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 239 сторінках комп’ютерного набору, з яких 144 сторінок займає основний текст і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох основних розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 418 посилань, із них 90 – кирилицею та 328 – латиницею. Робота ілюстрована 43 таблицями, 19 рисунками.

РОЗДІЛ 1.
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ І ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Поширеність, етіологічні чинники та патогенетичні механізми розвитку артеріальної гіпертензії

У даний час в Україні, як і в усьому світі, приділяється підвищена увага захворюванням системи кровообігу. Це обумовлено тим, що дана патологія є основною причиною смерті дорослого працездатного населення [402]. В Україні рівень смертності внаслідок серцево-судинних захворювань (ССЗ) – один з найвищих в Європі – понад 60 %, що в 2–4 рази вище, ніж у розвинених країнах світу [285]. За прогнозами ВООЗ, до 2020 р. ССЗ витіснять інфекційні, при цьому ішемічна хвороба серця (ІХС) займе друге місце, а цереброваскулярні захворювання – четверте місце в світі [160].

Ці причини дуже тісно пов'язані з артеріальною гіпертензією (АГ) – однією з найбільш поширених патологій [183, 262, 333]. Поширеність АГ суттєво коливається в різних країнах [113, 327, 374]. Вона залежить від професійної діяльності населення, характеру живлення, частоти факторів ризику, рівня емоційної напруги, а також від поширеності шкідливих звичок серед населення (паління, зловживання алкоголем тощо). У цілому поширеність АГ знаходиться в діапазоні 30–45% загальної популяції [398]. В Україні за останнє десятиріччя епідеміологічна ситуація з серцево-судинними захворюваннями в цілому значно погіршилася внаслідок зростання захворюваності та смертності населення [19].

В Україні в структурі розповсюдженості хвороб системи кровообігу АГ посідає перше місце [19]. Згідно даних літератури, у кожної третьої дорослої людини відмічається підвищений АТ [19]. За даними офіційної статистики, в

2017 році в Україні зареєстровано більше 10 млн. хворих на АГ, що складає третину дорослого населення [33].

Незважаючи на великі досягнення медичної науки в галузі кардіології, появу сучасних методів діагностики та лікування, показники смертності [403] від АГ залишаються високими. У зв'язку з цим великої актуальності набуває вивчення та модифікація факторів ризику [332, 385]. Діагноз і лікування артеріальної гіпертензії повинні залежати від кількісного визначення сумарного або загального серцево-судинного ризику. Лише невелика частина хворих на АГ мають підвищений артеріальний тиск як єдину ознаку захворювання [378]. Більшість має додаткові серцево-судинні фактори ризику, які пов'язані з АТ і метаболізмом та підсилюють дію один одного [349]. Основним завданням лікування артеріальної гіпертензії за Європейськими та Американськими рекомендаціями є не тільки досягнення цільового рівня артеріального тиску, але й запобігання ураженню органів мішеней [395, 398]. Інтенсивність терапевтичного підходу, стратегія антигіпертензивного та інших видів комплексного лікування повинні бути диференційовані відповідно до сумарного серцево-судинного ризику [258, 395, 398].

Однак наявність полігенної схильності створює лише помірну схильність до гіпертонії [178, 342, 372]. До розвитку самої хвороби призводять зовнішні впливи, які порушують стабільність системи кровообігу (так звані фактори ризику). Цих факторів багато, найбільш істотні з них – особливості харчування (надмірна енергетична цінність їжі, зловживання кухонною сіллю, насиченими жирними кислотами, недостатнє надходження в організм калію, кальцію та магнію); низька фізична активність; надлишкова маса тіла; негативні емоції, стресові ситуації, перевтома, особистісні особливості пацієнта; імунологічні конфлікти; зловживання кавою, паління; хронічна алкоголізація [120]. Ризик розвитку АГ прямо пропорційний числу факторів ризику та ступеню їх вираженості [118, 142, 234]. В українській популяції тільки в 1 % з підвищеним АТ не виявлено інших факторів ризику. У кожного восьмого АГ поєднується з одним, а у кожного четвертого – з двома, у 61 % – з трьома й більше факторами

ризику. У 46 % пацієнтів з підвищеним АТ виявляється ожиріння, у 67 % – гіперхолестеринемія, 23 % хворих з АГ курять, 83 % – вживають алкогольні напої, 46 % – ведуть малорухливий спосіб життя [66, 69].

До теперішнього часу отримано велику кількість даних, що свідчать про роль порушень нейрогенної регуляції кровообігу в патогенезі ессенціальної АГ [199, 200]. Численні дані свідчать про підвищення тонусу симпатичної нервової системи (СНС) при цій патології [228]. При використанні методу спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму у хворих на ГХ спостерігалося збільшення потужності симпатичного компоненту [204]. В інших дослідженнях не відзначено збільшення потужності низькочастотного компоненту спектру, однак виявлено зниження парасимпатичного компоненту, що призводило до відносного домінування симпатичної активності [201]. Роль змін нейрогенної регуляції особливо істотна на етапі становлення захворювання, коли в більшості хворих мають місце клінічні (схильність до тахікардії, гіперкінетичний тип гемодинаміки) і лабораторні (підвищення в крові норадреналіну) ознаки, що свідчать про симпатикотонію [310]. У хворих на АГ І стадії підвищена секреторна й метаболічна активність СНС з одночасним порушенням обміну дофаміну [164]. Характерно збільшення співвідношення норадреналін/дофамін. Вміст у крові норадреналіну й адреналіну підвищено лише в 30–40 % хворих з ессенціальною АГ. Підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи може викликати розлад центральних механізмів регуляції кровообігу, зміни чутливості барорецепторів, порушення зворотнього захвату норадреналіну [45, 49].

Прояви симпатикотонії можуть бути пов'язані зі збільшенням кількості та/або чутливості адренорецепторів і зменшенням парасимпатичних впливів на серцево-судинну систему [35, 93]. Результатом цих змін є збільшення серцевого індексу внаслідок зростання числа серцевих скорочень і посилення скорочувальної активності міокарда. Підвищення тонусу гладком'язових клітин судин збільшує венозне повернення крові до серця (підвищення тонусу вен) і опір кровотоку (підвищення тонусу дрібних артерій і артеріол) [129].

Таким чином, дисрегуляторні порушення симпатоадреналової системи, порушення вегетативного статусу відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні АГ [133]. Вони супроводжуються ендотеліальною дисфункцією з порушенням активності синтезу вазодилятуючих факторів і підвищенням активності (або чутливості до) судинозвужувальних факторів [101].

Хоча погіршення настрою й депресивні розлади не є патологію, несумісною з життям, показники інвалідизації, непрацездатності та погіршення якості життя при цих станах не поступаються соматичним захворюванням [188, 202, 284]. За даними літератури жінки з депресією частіше траплялися в старших вікових групах, і ризик розвитку АГ у них був майже в 1,7 рази вище, ніж у чоловіків [12, 91, 98]. Зростання депресії в чоловіків середнього віку викликаний не тільки патофізіологічною реакцією на стрес в умовах тривалого соціально-економічної кризи, а й впливом внутрішніх і зовнішніх чинників, які сприяють психологічним девіаціям [130, 151, 305].

На сьогодні не викликає сумнівів той факт, що між підвищенням АТ і депресивними розладами існує складний патофізіологічний взаємозв’язок, який може вносити вагомий внесок у формування неконтрольованої АГ і створювати серйозні труднощі в її лікуванні [131, 150, 191, 373]. Депресія й пов’язані з нею душевні страждання й хвилювання можуть привести до розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) як у чоловіків, так і в жінок [196]. Депресія підвищує ризик розвитку АГ майже у 2 рази в чоловіків у віці 45-64 років [344]. Є і зовсім протилежна думка, наприклад, дослідження Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) в Норвегії. Згідно з його результатами високий рівень тривоги й депресії є предиктором зниження артеріального тиску через 11 років від моменту обстеження, а тривалий високий комбінований рівень тривоги й депресії знижує ризик розвитку АГ через 22 роки на 20% [213].

Як відомо, при наявності депресії має місце дефіцит серотоніну в міжсинаптичній щілині нейронів окремих структур головного мозку, що може сприяти виникненню гіперсимпатикотонії [127, 147, 265]. Крім того, депресивні розлади досить часто асоційовані з гіперактивацією гіпоталамо-гіпофізарно-

надниркової системи, яка підсилює серотонінову дисфункцію й також сприяє надмірній активації симпато-адреналової системи [238]. Можна припускати, що дані механізми мають певний внесок у підтримку високого рівня артеріального тиску в пацієнтів з АГ як незалежні фактори ризику [155].

У дослідженні T. T. Van Sloten і співавторів (2015) встановлено прямий зв’язок між тривалістю, важкістю депресивних розладів і показниками артеріальної ригідності [384]. Передбачається, що на тлі депресії знижується вироблення оксиду азоту, підвищується синтез прозапальних цитокінів, що сприяє підвищення жорсткості судинної стінки. Крім того, одним з патогенетичних механізмів розвитку атеросклерозу при депресивних станах є оксидативний стрес, який бере участь в ініціації запалення в судинній стінці. Відомо, що одним із маркерів окисного стресу є 3,4-метілендіоксіамфетамін (SerumMDA) [105, 205, 355]. Згідно з даними деяких клінічних досліджень селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну сприяють значному зниженню SerumMDA у осіб з депресією та АГ [110, 299]. Також відомо, що VCAM1 (суперсімейство імуноглобулінів) беруть участь у міграції лейкоцитів і ендотеліальних клітин, збільшення рівня цитокінів і розвитку запалення в судинній стінці, що призводить до мікро- і макросудинних пошкоджень і зменшують пружно-еластичні властивості артерій [145]. Важливо й те, що СІЗЗС сприяють синтезу оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, забезпечуючи тим самим не тільки вазодилатацію, але й інгібування агрегації й адгезії тромбоцитів [168, 269]. Не виключено, що ці ефекти антидепресантів можуть вносити значний внесок в забезпечення регресу ригідності судинної стінки і зниження ЦАТ [331, 417].

За даними наукових джерел порушення нейрогуморальної регуляції кровообігу тісно пов'язано з розвитком і прогресуванням серцево-судинних захворювань, перш за все АГ [3]. У даний час АГ розглядається як складний комплекс нейрогуморальних, гемодинамічних і метаболічних факторів, взаємовідношення яких трансформується в часі, що визначає можливість переходу одного варіанту перебігу АГ в інший [79]. Давно доведено, що ризик

серцево-судинних ускладнень у хворих з АГ залежить не тільки від абсолютного рівня артеріального тиску, а й від коливань АТ протягом різних проміжків часу, так званої варіабельності АТ [359]. Уже кілька десятиліть обговорюється значення феномена варіабельності АТ (ВАТ) при АГ. Феномен варіабельності АТ відомий досить давно: вже в 70-х роках минулого століття обговорювалося клінічне значення цього показника для пацієнтів з АГ. ВАТ – нормальна фізіологічна характеристика серцево-судинної системи, але підвищення варіабельності може бути додатковим фактором серцево-судинного ризику й одним з механізмів патогенезу серцево-судинних захворювань. ВАТ є не випадкове явище, а результат складної взаємодії зовнішніх екологічних і поведінкових факторів і внутрішніх серцево-судинних регуляторних механізмів, які ще не до кінця вивчені [44, 232]. Вважається, що короткострокова ВАТ тісно пов’язана з підвищеною жорсткістю артерій і дисфункцією барорецепторів, тоді як причини довгострокової варіабельності менш вивчені і до них відносять сезонні коливання артеріального тиску, неадекватну антигіпертензивну терапію або низьку прихильність до лікарських призначень [311]. Довгострокова ВАТ не є наслідком одних лише спонтанних коливань АТ і, можливо, регулюється іншими фізіологічними механізмами контролю серцево-судинної системи, ніж короткострокова ВАТ [137]. При цьому варіабельність можна оцінювати протягом хвилин, днів, тижнів і навіть місяців [343]. Ведуться суперечки щодо того, який тип варіабельності АТ найкраще пророкує подальші серцево-судинні події: давно відома роль варіабельності добового АТ (дослідженні Finn-Home Study), але в даний час на перший план по прогностичній значимості виходить варіабельність клінічного АТ або так звана міжвізитна варіабельність АТ [227, 300]. У літературі є нечисленні докази значення міжвізитної ВАТ для серцево-судинних наслідків у пацієнтів. Незалежний зв’язок між високою варіабельністю АТ і клінічними результатами виявлено в клінічних і епідеміологічних дослідженнях [296, 400]. Показано взаємозв’язок довгострокової варіабельності САД з підвищеним ризиком судинної й загальної смертності й інфаркту міокарда [298, 360]. Вважається, що короткострокова ВАТ настільки тісно пов’язана з

жорсткістю артерій, що може бути корисною для її оцінки [347]. З іншого боку, варіабельність клінічного АТ або міжвізитна варіабельність, найбільшою мірою пов'язана зі складною взаємодією різних регуляторних механізмів і необхідністю організму реагувати на «виклики» навколишнього середовища; доводиться також мати на увазі відмінності в умовах вимірювання артеріального тиску [20, 257]. Аналіз варіабельності ритму серця (ВРС) дозволяє об’єктивно оцінити стан різних ланок вегетативної регуляції, у тому числі і ланок, що беруть участь у регуляції частоти серцевих скорочень і артеріального тиску. Як правило, прогресування АГ супроводжується зниження показників ВРС [46, 59]. Детермінанти варіабельності АТ були вивчені в декількох популяційних дослідженнях: найчастіше до них відносять вік, артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, стать і зміну регуляції з боку центральної й периферичної нервової системи, супутні захворювання [415]. Експериментальні дані свідчать про те, що симпатична нервова система (СНС) тісно взаємодіє з ендотелієм судин [390]. У літературі є відомості про взаємодію ендотеліальної дисфункції і ВРС при різних захворюваннях, що супроводжуються зміною структурно-функціональних властивостей судинної стінки [189]. Частота розвитку ендотеліальної дисфункції істотно зростає при наявності основних кардіоваскулярних факторів ризику, включаючи вік, паління, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, абдомінальне ожиріння та АГ [396]. І навпаки, ендотеліальна дисфункція сама по собі підвищує ризик розвитку АГ, будучи, таким чином, не тільки наслідком, але і ключовою причиною формування і становлення АГ [338].

Дослідження механізмів, відповідальних за вираженість змін АТ, підтвердили провідну роль нервової регуляції (вплив центральної нервової системи, барорецепторної рефлекс) в цьому процесі [306]. Вважається, що динаміка АТ протягом доби відбувається під впливом центральної і вегетативної нервової системи і пов’язана з різними видами повсякденної активності [392]. Одним з методів, що дозволяють оцінити регуляторний вплив автономної нервової системи, є вивчення варіабельності серцевого ритму (ВСР) [41, 171, 226]. При цьому слід зазначити, що спектральний аналіз ВСР має особливу перевагу,

надаючи можливість оцінки абсолютного внеску симпатичних і парасимпатичних моделюючих впливів у регуляцію синусового вузла [156, 309].

Механізми, що регулюють баланс між вазодилятуючими, антикоагулянтними й антитромботичними факторами, з одного боку, і вазоконстрикторними, протромботичними і промітогенними факторами, з іншого боку, а також процеси, в ході яких ендотелій втрачає свої протективні властивості, до сих пір залишаються предметом наукових дискусій. Генетична схильність, похилий вік, паління, гіподинамія, надлишкова маса тіла і психоемоційний стрес – усі вони в сукупності або окремо можуть брати участь в активації процесів проліферації, ремоделювання і трансформації судинного ендотелію в проатеросклеротичну структуру [144, 369].

1.2. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація факторів ризику

Властива АГ вегетативна дисфункція проявляється у вигляді суб'єктивних порушень "неспецифічного" характеру: слабкості, стомлюваності, зниження працездатності, порушення сну, вираженої емоційної лабільності, нестійкості до психологічного стресу; тяжкості в голові, запаморочення, метеозалежності [72, 125].

Більшість пацієнтів з АГ на сьогодні лікується неефективно як в Україні, так і у світі. У Європі 60–80 % пацієнтів контролюють свій АТ [43]. Серед всіх пацієнтів, які приймають антигіпертензивне лікування, тільки половина реально контролює рівень АТ. За даними звіту JNC в США 68 % хворих знають про наявність АГ, 58 % лікуються, 27 % досягають цільового тиску [129]. В Україні тільки 58,9 % хворих АГ знають про те, що в них підвищений артеріальний тиск, з них 21,6–46,7 % отримують лікування, а ефективне воно лише в 5,7–17,5 % [222, 255].

Негативний вплив психоемоційного стресу на серцево-судинну систему також реалізується за рахунок зміни способу життя й набутих людиною

шкідливих звичок, таких як паління, надмірне вживання алкоголю, гіподинамія, переїдання, що несе за собою появу надлишкової маси тіла, тобто тих чинників, які здатні ще більше посилювати ендотеліальну дисфункцію й збільшувати кардіоваскулярний ризик [122, 307]. При цьому окремо слід звернути увагу на ожиріння, яке є одним з найбільш значущих чинників ризику АГ і характеризується включенням власних специфічних патогенетичних механізмів, що сприяють формуванню стійкого підвищення артеріального тиску, у тому числі й за рахунок впливу на ендотеліальну функцію [266, 368]. Що стосується взаємин між ожирінням і психоемоційним статусом пацієнтів, то, незважаючи на досить велику кількість досліджень, у даному питанні залишається багато неясного, у тому числі щодо впливу на стан серцево-судинної системи [157, 317, 328].

Однією з найбільш революційних ідей у сучасній медицині стало розуміння ролі епігенетичної регуляції й можливості передачі з покоління в покоління епігенетичних змін, які опосередковані способом життя і впливом навколишнього середовища [50]. Вивчення даних механізмів відкрило нові перспективи розуміння походження цілого ряду неінфекційних хронічних захворювань, таких як патологія опорно-рухового апарату, аутоімунні захворювання, пухлини, психічні розлади, нейродегенеративні захворювання. В останні роки показана роль епігенетичних змін у розвитку захворювань серцево-судинної системи й цукрового діабету [117, 148, 330, 376]. За останні три десятки років здійснений серйозний прорив у вивченні генетики есенціальніої гіпертензії [264, 316]. Однак стандартний підхід, заснований на вивченні послідовності нуклеотидів ядерної ДНК, може лише частково пояснювати залученість генома людини в регуляцію рівня артеріального тиску. Сьогодні стало очевидно, що не менше, а, можливо, і більше значення мають епігенетичні механізми, які, незважаючи на їх успадковану природу, можуть бути модифіковані під впливом навколишнього середовища й способу життя [264].

Існуючі можливості оцінки серцево-судинного ризику, в основі яких лежать хронологічний вік індивідуума й класичні фактори ризику, мають ряд обмежень і часто призводять до недооцінки ризику в загальній популяції, особливо серед

молодих осіб [79]. У результаті частина пацієнтів, яким необхідно проводити агресивну корекцію факторів ризику, залишається без необхідного лікування. Можливими альтернативами можуть служити визначення відносного ризику (співвідношення між абсолютним ризиком для конкретного пацієнта й «ідеальним ризиком», розрахованим для пацієнта того ж віку без факторів ризику) і оцінка ризику на більш тривалих тимчасових інтервалах [94, 278].

Вік людини розглядається як немодифікований фактор ризику ССЗ. З віком стінки великих артерій еластичного типу зазнають ряд змін, серед яких: розширення просвіту, підвищення жорсткості (за рахунок підвищення вмісту колагену і зниження еластину) ендотеліальна дисфункція, дифузне потовщення інтими (накопичення ліпідів, збільшення утримання гладком'язових клітин, макрофагів), атеросклероз, дерегуляція роботи ферментів (↑ молекули клітинної адгезії, ↑ трансформуючий ростовий фактор-β, ↑ НАДФН оксидаза, ↓ біодоступність оксиду азоту, ↓ фактор росту ендотелію судин та інші) [31].

Виявлений на початку XXI століття EVA-синдром (Early Vascular Aging) послужив новою відправною точкою у вивченні параметрів артеріального тиску [203, 380].

Під судинним віком розуміють хронологічний вік «ідеального» пацієнта з таким же рівнем серцево-судинного ризику, як і в реального пацієнта, але за відсутності в нього модифікованих факторів ризику [268]. У результаті абстрактна величина абсолютного ризику трансформується в більш зрозумілий параметр, що дозволяє краще донести до пацієнта необхідність змін і покращує прихильність до лікування. Перевагою даного підходу є наочна демонстрація зниження судинного віку в міру корекції факторів ризику. Це є надзвичайно важливим для пацієнтів із артеріальною гіпертензією й факторами ризику як для вибору оптимального лікування, так і для підвищення прихильності до лікування. Наприклад, у 50-річного курця чоловіка із загальним холестерином 7 ммоль/л і систолічним артеріальним тиском (САТ) 160 мм рт. ст. абсолютний серцево-судинний ризик становить 4 %, проте його судинний вік дорівнює 69 рокам, тобто його ризик смерті від серцево-судинних подій є таким, як і в пацієнта 69 років без

факторів ризику. Іншими словами, у разі зберігання колишнього способу життя він втрачає 19 років життя свого серця і судин. При цьому коригування рівня АТ, холестерину й відмова від паління дозволяє знизити судинний вік на 10 років [149, 289]. Таким чином, мотивація «знизити свій судинний вік на кілька років» за допомогою відмови від паління, модифікації харчування й постійного медикаментозного лікування може виявитися більш дієвою, ніж рекомендація «зменшити свій абсолютний ризик на кілька відсотків» [43, 352]. Позиція про необхідність розрахунку судинного віку пацієнта й обговорення отриманих результатів для кращого контролю АТ та ліпідів включена в Рекомендації ЕАК з профілактики ССЗ [320] і Канадські рекомендації по діагностиці та лікуванню дисліпідемій [102].

Еволюція підходів до оцінки судинного віку така: у 2004 році був розроблений підхід оцінки судинного віку на підставі вимірювання товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій [357]. Однак широке обговорення концепція отримала в 2008 році після появи роботи D'Agostino, у якій обговорювалася можливість оцінки серцевого віку на підставі Фрамінгемскої шкали ризику [152]. Подальший розвиток концепція отримала в 2010 році, коли Cuende з співавторами запропонували алгоритм оцінки судинного віку в пацієнтів молодше 65 років (максимальний хронологічний вік у таблицях SCORE) на підставі шкали SCORE для країн із низьким і високим ризиком серцево-судинних подій. Даний алгоритм був включений до рекомендацій ЕАК з профілактики ССЗ [76] як інструмент, що дозволяє пацієнтам (особливо молодим) краще зрозуміти шанси розвитку ускладнення навіть при невисоких значеннях абсолютного ризику. У 2013 році на підставі результатів 5-річного спостереження за учасниками дослідження ASCOTBPLA (N = 15955) без анамнезу попередніх ССЗ був розроблений новий алгоритм оцінки ризику в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують АГТ, який отримав назву ASCORE [324]. Також розроблено спрощену шкалу, що дозволяє не враховувати лабораторні показники (ASCORE-S). Для оцінки судинного віку за шкалою ASCORE необхідно врахувати демографічні параметри, статус паління, рівень САТ, наявність АГ і

цукрового діабету, рівень загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності, глюкози й креатиніну. Отриманий бал вноситься в кольорову розрахункову таблицю 5-річного ризику серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда або інсульту, де йому відповідає відсоток низького, помірного, високого або дуже високого ризику. Раннє судинне старіння – це прискорений розвиток відповідних змін у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком. При цьому паралельно відбуваються процеси артеріосклерозу, що виражається в дегенерації еластичних волокон і накопиченні колагену в медії й атеросклерозу. Основні вимірювані показники судинного старіння включають у себе параметр артеріальної ригідності в аорті й сонних артеріях, центральний тиск, діаметр просвіту аорти й сонних артерій, ендотеліальну дисфункцію й ТІМ сонних артерій. Саме вони на даний час розглядаються як артеріальні тканинні біомаркери, можливо, більш специфічні та значущі для оцінки серцево-судинного ризику, ніж циркулюючі біомаркери. У концепції судинного старіння артеріальна ригідність відображає сумарний вплив факторів ризику й дозволяє оцінити істинне пошкодження артеріальної стінки, на відміну від класичних факторів ризику [253].

Для оцінки судинного віку можна використовувати основні критерії, які застосовуються для оцінки структури й функціонального стану артерій: товщина комплексу інтима-медіа (ТІМ), наявність або відсутність ендотеліальної дисфункції (визначення потік-опосередкованого розширення плечової артерії або оклюзійна проба); гомілково-плечовий індекс систолічного артеріального тиску; оцінка в’язко-еластичних властивостей артерій (визначення жорсткості судинної стінки й основних характеристик пульсової хвилі) [121]. Комбінація цих методів може дозволити комплексно оцінити ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів із АГ [6].

Ультразвукове дослідження екстракраніального відділу брахіоцефальних артерій з вимірюванням ТІМ слугує методом вибору при неінвазивному скринінгу для виявлення субклінічних проявів атеросклерозу [5].

Швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ), або індекс жорсткості (м/с), відображає ступінь жорсткості стінки великих резистентних судин. ШППХ, дорівнює 5-8 м/с, свідчить про збереженої еластичності аорти [32]. ШППХ > 12 м/с свідчить про високий ризик серцево-судинних ускладнень [18].

Каротидно - феморальна швидкість поширення пульсової хвилі ШППХ вважається «золотим стандартом» оцінки жорсткості судин. Вона може бути виміряна за допомогою приладів, що реєструють зміну тиску й розтягнення судини, а також за допомогою доплерографії.

Численні популяційні дослідження вказують на важливу роль психоемоційного стресу в якості фактора ризику серцево-судинних захворювань і АГ [12, 197, 358]. Найбільш несприятливим ефектом володіє хронічний вплив стресорів, що призводить до стану тривалої психоемоційної напруженості, підвищеної тривоги, фізичного й психічного дискомфорту й депресії [274]. Останнім часом обговорюється теорія про те, що довготривалий стан психоемоційного напруження призводить до розвитку стійкого підвищення АТ через погіршення ендотелійзалежної вазодилятації (ЕЗВД) [335]. В умовах хронічного стресу відбувається стійка тривала активація симпатоадреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осей. У результаті збільшується секреція основного гормону стресу – кортизолу, який, згідно з даними деяких досліджень, пригнічує експресію ендотеліальної NO-синтетази й знижує продукцію NO [212]. Крім того, під дією симпатичної нервової системи відбувається активація ренін-ангіотензин-альдостеронового механізму, що призводить до зростання периферичного опору й збільшення напруги зсуву, що діє на ендотеліоцити кровоносних судин і в кінцевому підсумку сприяє формуванню ЕД [367].

Порушення фазовості сну і, особливо, виникнення нічного апное (СОАС) згідно з численними дослідженнями, у тому числі таким проспективним, як Sleep Heart Health Study (SHHS) і Wisconsin Sleep Cohort (WSH), визнається чітко доведеним предиктором виникнення й обтяження кардіоваскулярних і ендокринних захворювань, у тому числі й АГ [53, 186, 255]. На сьогоднішній день весь каскад патогенетичних подій, що відбуваються в організмі пацієнта, що

страждає СОАС, розглядається крізь призму хронічної інтермітучої гіпоксемії [55], яка змінює функцію хеморецепторів сонних артерій, індукує секрецію катехоламінів мозковою речовиною надниркових залоз, що призводить до підвищення тонусу симпатичної нервової системи, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи зі зниженням чутливості нирок до передсердного натрійуретичного пептида. Усе це в кінцевому підсумку здатне викликати стабільну АГ та інші ураження серцево-судинної системи [408, 409].

1.3. Особливості взаємодії регуляторних систем при формуванні та прогресуванні артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найбільших поширених хвороб у світі. Численні дослідження свідчать про необхідність раннього виявлення АГ та її своєчасної корекції [37] для запобігання несприятливих серцево-судинних подій [240, 361]. Сучасний фармакологічний прогрес дозволяє досягти нормальний рівень артеріального тиску у більшості випадків. З іншого боку, серцево-судинні захворювання, які супроводжуються стійким підвищенням АТ, мають вагомий вплив на структуру захворюваності та смертності у всьому світі [93]. Саме тому проблема стійкої артеріальної гіпертензії потребує подальшого наукового дослідження в розумінні патогенезу хвороби та розробки нових варіантів лікування.

Більшість сучасних публікацій про АГ звертають увагу на значення активації симпатичної нервової системи (СНС), а саме ефект, обумовлений дією нейромедіаторів (Адреналін і Норадреналін) на адренергічні рецептори в судинній стінці що супроводжується підвищеням АТ [209]. Це призводить до погіршення кровопостачання нефронних клубочків, активації юкстагломерулярного апарату та активації ренінгангіотензинальдостеронової системи (РААС). Остання посилює і подовжує дію ефекту катехоламінів на артеріальну стінку, тонізує його [272]. Механізми, відповідно до сучасних концепцій місця імунної системи в регулюванні АТ формуються із каскаду

розуміння того, що судинна стінка складається з інтими, імунних складових елементів, макрофагів, Т-лімфоцитів, тучних клітин [208-209, 223]. Гіперактивність СНС підвищує судинний тонус і призводить до ангіоспазму, в той же час модулює вільне радикальне окислення та слугує тригером активації макрофагів і дендритних клітин артеріальної стінки. Це призводить до синтезу прозапальних цитокінів [фактор некрозу пухлини-α (TNF), інтерлейкіни (IL-1α, IL-6, IL-17)] [55, 76]. Нуклеарний фактор каппа В (NF-kB) є одним з цих внутрішньоклітинних посередників [218, 353], що посилює стресіндуковане окислення й може призвести до ускладнень АГ [126]. Окис азоту (NO) відіграє важливу роль у вільно радикальному окисленні та прогресуванні АГ [95, 261]. У певних реакціях вплив імуноендокринної системи залежить від місця розташування й кількості [218, 353]. Насправді активація NF-kB є одним з основних факторів, що викликають індукованість транскрипції нітрооксисинтетаз [95, 261, 416]. Це призводить до надмірного продукування NO та вільних радикалів супероксидних аніонів [169]. Утворення в ендотелії і зв’язування надмірного NO впливає на вазодилятацію. Пероксинітрит виробляється в результаті процесу, який блокує ендотеліальну NO-синтетазу (eNOS) і запобігає переносу електрона до L-аргініну з наступним утворенням NO. Транспортування електронів пероксинітриту до молекулярного кисню посилює цитотоксичні ефекти супероксидного аніона [252, 308].

Транскрипційна активація eNOS NF-kB є тригером для ендотеліальної дисфункції, і на даний час розглядається як один з основних механізмів стійкої АГ [263]. Ендотеліальна дисфункція супроводжується зміщенням системи вазоконстрикції-вазодилатації з перевагою вазодилатації. Остаточно ендотеліальна дисфункція призводить до структурного та метаболічного виснаження ендотеліоцитів, пов’язаних із їх функціональним виснаженням, десквамацією і гальмуванням регенерації [30]. Крім того, збільшується апоптоз ендотеліоцитів, проникність ендотелію, місцева експресія цитокінів і моноцитів до субендотеліального простору [8, 177].

Описуючи сироваткову систему, слід згадати констриктивні агенти, серед яких Ендотелін-1 є одним із найважливіших прозапальних та судинозвужувальних пептидів, який в основному виробляється ендотеліальними клітинами, але також можуть бути синтезовані судинними гладкими м’язами [135, 109, 198]. Він посилює вираження молекул адгезії, ендотеліальну лейкоцитарну інфільтрацію та активацію прозапальних кіназ, включаючи протеїнкіназу С (вона регулює клітинний цикл, ріст, диференціювання та апоптоз) [9, 219, 354, 386]. Проте головним прозапальним чинником вважають вплив ендотеліну-1 [327, 334, 374]. Негативні судинні ефекти едотеліну-1 на ранніх стадіях АГ обумовлені, активацією каналів Ca^{2+} і подальшою вазоконстрикцією [217, 290, 381].

У першу чергу, цей пептид сприяє звуженню судинного просвіту внаслідок стимуляції гіпертрофії гладких м’язів судин через активацію фібробластів [248, 321, 326]. Фібробласти можуть походити з їх попередників: циркулюючих фіброцитів, або моноцитів-макрофагів, або епітеліальних (ендотеліальних) клітини [53, 237, 336]. Активізація клітин сприяє перетворенню фібробластів на міофібробласти з наступним продукуванням металопротеїназ і синтезом позаклітинного матричного ключа елементів, у тому числі колаген 1, 3, 4, 5 і 7 типів. Вони відіграють важливу роль у міграції клітин і матричному ремоделюаванні [316, 383].

РААС також має потужний прозапальний вплив на гормони серцево-судинного гомеостазу [294, 308]. Опубліковані дані свідчать про існування рецепторів реніну в органах-мішенях (серце, кровоносні судини, нирки, мозок), а також у печінці, жировій тканині, наднирниках, яєчниках, що пов’язують із наявністю місцевого ангіотензину II, який вивільняється в цих органах [413]. Активізація рецептора реніну стимулює мітогенактивну кіназу, яка регулює процеси проліферації та апоптозу, формування судинної дисфункції [83]. Однак найглибші серцево-судинні зміни обумовлені опосередкованою активацією ангіотензину II [393]. Недавні дослідження показали альтернативний спосіб перетворення ангіотензину I до ангіотензину II замість перетворення

ангіотензинфермент-залежного шляху (АСЕ-залежний) [184, 287, 377]. Цей шлях залежить від хімази, катепсину G та інші серинових ендопептидаз [25, 111, 270]. Крім того, у різних органах і тканинах переважає або АСЕ-залежний шлях, або альтернативні способи перетворення ангіотензин II [115, 408]. АСЕ-залежний шлях вважається відповідальним за генерацію циркулюючого у просвіті судин ангіотензину II, а хімази забезпечують його синтез в міокардіальному інтерстиції, медії та адвентіції і модулює симпатичну нервову систему, а також скорочення гладких м'язів [20]. Нещодавно було показано, що хімаза відіграє важливу роль у реконструкції серцево-судинної системи через індукцію матричних металлопротеїназ [31, 412]. Крім того, дегрануляція тучних клітин та серцевих м'язових клітин також супроводжується секрецією хімази [64, 96], пов'язується з трансформацією ангіотензину II і наступними відповідними серцево-судинними змінами.

Маніфест прозапального ефекту ангіотензину II опосередкований його рецепторами типу I (AP-1) та активацією системи комплементу [100, 115, 236]. Каскад імунопатологічних реакцій, спричинених прозапальними сигнальними шляхами (включно з NF-kB) активується через цей рецептор [242, 353]. Таксис імунних клітин до судинної стінки підтримується макрофагами (моноцитарний хемоаттрактант білок-1 і молекули адгезії (VCAM-1, ICAM-1) [413]. Це призводить до ще більш вираженого виділення цитокінів і надмірної стимуляції NF-kB [121, 177, 185]. Підвищений рівень С-реактивного протеїну також вважається ознакою активації імунної системи у пацієнтів з АГ [218, 339]. З одного боку це пов'язують із гальмуванням диференціації ендотеліальних клітин-попередників і пригнічення їх функціонування, а з іншого боку – існує взаємозв'язок з активацією рецепторів AP-1 [256, 410].

Ангіотензин-II стимулює секрецію альдостерону [276]. У високій концентрації він також підвищує антидіуретичну гормональну секрецію й викликає активацію симпатичної нервової системи [243]. Усі ці ефекти сприяють розвитку стійкої АГ. Альдостерон здатний активувати імунні клітини шляхом стимуляції мінералокортикоїдних рецепторів [295]. З одного боку, він діє як

прозапальний і прооксидантний агент, потенціює синтез макрофагів і дендритні клітини прозапальних цитокінів, які викликають NF-kB і фіброз [279, 350]. З іншого боку, альдостерон володіє мітогенним ефектом на мезангіальні і гладкі м’язові клітини, стимулює експресію інсуліноподібного фактору росту 1 (IGF-1) [143, 418]. Таким чином, активація запальних сигнальних шляхів за допомогою RAAS гормонів підтримує запалення судинної стінки і сприяє її реконструкції [256]. Показано, що прозапальні цитокіни, ендотелін-1 та активний кисень відіграють серйозну роль у каскаді дегрануляції клітин серця, яка пов’язана з реконструкцією міокарда при АГ [334]. Виділення TNFα і ферментів хімази та триптази індукують матрицю металопротеїназ, що беруть участь у позаклітинній деградації матриці [211]. Більше того, триптаза сприяє перетворенню кардіальних фібробластів на міофібробласти, що викликають реконструкцію міокарда [168]. Ремоделювання міокарда та судин через ангіосклероз і кардіосклероз (завдяки надмірній активації фібробластів і тучних клітин) можна вважати одним з основних механізмів стійкої АГ [297]. Більш того, надвиробництво прозапальних цитокіни та вазоактивних речовини є основним фактором для пошкодження нирок при АГ [283, 394]. Основні ефекти TNFα, IL-1 та IL-6 – це індукція апоптозу майже всіх видів клітин серця і нирок, порушення гемодинаміки, збільшення продукції активних форм кисню та прокоагулянтів мезангіальними та ендотеліальними клітинами [39, 64].

Проте NF-kB реулює експресію генів, які беруть участь у реплікації мітохондріальної рибонуклеїнової кислоти протизапального ферменту типу 1 11 β-гідроксистероїддегідрогенази [170]. Те, що відбувається в імунних клітинах, адипоцитах і ендотеліальних клітинах, є тригером перетворення неактивного глюкокортикоїдного гормону кортизолу в активний кортизол, утворюючи «внутрішньоклітинний» гіперкортикоїдоз [99, 136, 318]. З одного боку, глюкокортикостероїди принічують запалення, інгібуючи NF-kB і зменшують синтез прозапальних цитокінів, проте, з іншого боку, вони стимулюють рецептори до мінералококтикостероїдів, сприяють важкій АГ [136].

Таким чином, механізми розвитку стійкої АГ можна зрозуміти лише в перспективі інтегративної біомедичної науки. Ідея взаємозалежності трьох регуляторних систем разом: нервової, імунної і ендокринної дозволяє розуміти цілісність формування АГ. Ці знання неминуче призводять до змін в розумінні лікування АГ, попередження ускладнення та розробки профілактичних заходів.

1.4. Сучасні досягнення в лікуванні артеріальної гіпертензії

Первинною метою лікування хворого на артеріальну гіпертензію є максимальне зменшення на тривалий час загального ризику ССЗ і смерті від них [379, 395, 398]. Це передбачає, поряд із впливом безпосередньо на АТ вплив на всі виявлені зворотні фактори ризику та лікування супутніх клінічних станів (цукрового діабету, гіперхолестеринемії тощо) [38, 193]. Рекомендується зниження АТ нижче 140/90 мм.рт.ст. або до ще більш низького рівня, якщо це задовільно переноситься хворим [379, 398]. Виняток зроблено для особливих груп хворих, наприклад з діабетом і літніх людей [379, 395, 398]. Для пацієнтів з цукровим діабетом рекомендують знижувати ДАТ до < 85 мм рт.ст [315]. У хворих старше 80 років цільовий САТ повинен бути від 140 до 150 мм рт.ст., але лікарі можуть опускати його нижче 140 мм рт.ст., якщо пацієнт у формі і здоровий [207, 278].

Рішення про початок антигіпертензивного втручання повинно прийматися шляхом оцінки загального серцево-судинного ризику й рівня систолічного і діастолічного АТ [162, 293]. У всіх пацієнтів, включаючи людей з високим нормальним АТ, так і хворих, які потребують медикаментозного лікування, повинні бути застосовані заходи, спрямовані на поліпшення способу життя [119]. Вони можуть призвести як до зниження АТ, так і корекції інших наявних факторів ризику [293]. Клінічні дослідження показують, що спрямовані на зниження АТ зміни способу життя за ефективністю можуть прирівнюватися до медикаментозної монотерапії [309]. Немедикаментозна терапія включає насамперед: припинення паління, зменшення ваги, зменшення споживання

алкоголю (якщо воно надмірне); фізичні вправи (розширення фізичної активності); зменшення споживання солі; збільшення споживання фруктів, овочів та інших джерел харчових волокон і зменшення – насиченого і загального жиру [184, 80]. Однак, заходи з нормалізації способу життя не повинні призводити до відстрочення медикаментозного лікування, особливо в людей з високим рівнем загального ризику [399].

Найбільші з існуючих мета-аналізів показують відсутність клінічно значущих відмінностей між різними класами препаратів [3, 391]. З цієї причини останні рекомендації 2017-2018 років підтверджують, що β-адреноблокатори (БАБ), антагоністи кальцію тривалої дії (АК), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), тіазидні діуретики (ТД) – усі вони підходять для початкової і підтримуючої антигіпертензивної терапії як у вигляді монотерапії, так і у вигляді певних комбінацій. Проте останні дослідження вказують на малу ефективність монотерапії, оскільки збільшення дози за необхідністю не дає достатнього бажаного клінічного ефекту, але призводить до частішого виникнення побічних ефектів, а комбінована терапія, навіть при АГ 1 ступеня, ефективніша [220, 275, 297, 411]. Препарати першої лінії при застосуванні в еквівалентних дозах призводять до однакового зниження АТ і суттєвого зменшення ризику серцево-судинних ускладнень. При цьому деякі комбінації кращі за інші. Згідно дослідження LIFE комбінація БРА-ТД краща, ніж комбінація БАБ-ТД [153], а згідно дослідження ASCOT комбінація іАПФ-АК краща за БАБ-ТД [154]. У порівнянні з препаратами першої лінії доказів ефективного зниження ризику ССЗ при застосуванні препаратів другої лінії значно менше.

У даний час накопичені результати численних міжнародних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, що підтверджують здатність препаратів іншої групи, β-адреноблокаторів, достовірно покращувати прогноз хворих з АГ, тобто зменшувати ризик розвитку інсультів, інфарктів міокарда, знижувати смертність від ССЗ [401]. БАБ викликають блокаду β-

адренорецепторів, при якій клітини виконавчих органів втрачають чутливість до впливу симпатичних нервів, гальмують вхід Ca^{2+} до клітки і надають пряму ваготропну дію, зокрема, посилюючи тонус пропульсивних м'язів шлунково-кишкового тракту.

Враховуючи важливу роль порушення ендотеліальної продукції оксиду азоту в патогенезі АГ, представляють інтерес препарати, що є його донаторами або що потенціюють вивільнення NO ендотелієм. До таких препаратів відноситься ліпофільний β1-адреноблокатор небіволол, який відрізняється дуже високим ступенем кардіоселективності. Він надає модулюючу дію щодо вивільнення NO ендотелієм судин з наступною фізіологічною вазодилатацією [182].

Важливо відмітити, що корекція психосоматичної патології повинна засновуватись на поєднаному впливові на психологічні, фізіологічні, поведінкові та соціальні фактори [179]. Не вивченим залишається спосіб нормалізації психовегетативного стану шляхом регулярних занять, що насичують життя пацієнта позитивними емоціями (хобі, сексуальна активність, здоровий сон), оскільки саме позитивні емоції призводять до зменшення гіперсимпатикотонії за результатами динаміки параметрів ВСР, нормалізації значень АТ, корекції метаболізму норадреналіну у відповідь на стресові чинники та зниження вираженості зростання концентрації кортизолу в крові після ранкового прокидання [246, 251, 351].

Згідно з результатами ряду досліджень встановлено, що препаратами вибору в терапії депресивних розладів у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, які володіють не тільки вираженим антидепресивними властивостями та позбавлені серйозних побічних ефектів, перш за все з боку серцево-судинної системи, а й не впливають на ефективність кардіологічних препаратів [103, 139, 265]. Передбачається, що використання цих препаратів може забезпечити блокаду пресинаптичних серотонінових рецепторів, збільшувати виділення й накопичення серотоніну в синаптичній щілині і, як результат, стабілізувати функціонування

серотонінергічної системи [142]. У результаті нормалізується рівень норадреналіну плазми крові, що веде до зниження артеріального тиску [417]. Разом з тим при депресії досить часто трапляється порушення сну, зазвичай у вигляді раннього пробудження о 3-5 годині ранку [273]. Як доведено в ряді досліджень, порушення циркадного ритму сну сприяють істотному підвищенню АТ і підвищенню варіабельності АТ [173, 216]. Використання психокоригуючої терапії може призводити до стабілізації фізіологічної нейрогуморальної регуляції, поліпшення якості і тривалості сну, знижувати раннє пробудження, що, забезпечує зниження АТ і стабілізацію коливань АТ в ранкові години.

При виборі схеми лікування захворювання в пацієнтів слід враховувати наявність коморбідності [40, 174]. Також необхідно пам'ятати, що коморбідність призводить до поліпрагмазії, що унеможливлює контроль за ефективністю терапії, збільшує матеріальні витрати пацієнтів, а тому знижує комплаєнс [107]. Крім того, це сприяє різкому зростанню небажаних побічних ефектів, які не завжди приймаються лікарями до уваги, оскільки можуть розцінюватися як прояв одного з факторів коморбідності і спричиняти за собою призначення ще більшої кількості лікарських препаратів, замикаючи порочне коло [187]. Усе це послужило підставою для проведення даної роботи.

1.5. Доцільність застосування мебікару та препаратів магнію з метою корекції вегетативної та психосоматичної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію

Залученість у патогенез психовегетативних порушень при АГ низки нейрогуморальних систем обумовлює необхідність вивчення медикаментозних засобів, що здійснюють комплексний вплив на їх функціонування. Одним із таких препаратів є мебікар.

Мебікар (2,4,6,8-тетраетил-2,4,6,8-тетра-азабіциклол-3,3,0-октандіон-3,7) належить до медикаментозної групи «Інші психостимулюючі та нооторопні засоби» – N06BX21. Перспективними з клінічної точки зору є терапевтичні

ефекти мебікару, обумовлені впливом на нейромедіаторні системи ЦНС (дофамін-позитивний, агоністичний-антагоністичний адренергічний та позитивний серотонінергічний ефекти) без впливу на периферичні вегетативні структури. Мебікар є добре вивченим засобом в лікуванні психосоматичних порушень та нормалізації адаптаційних можливостей організму при широкому спектрі патологічних станів, однак у сфері кардіології кількість виконаних досліджень є обмеженою [34, 57].

У 1986 році Р.А. Камбург уперше експериментальним методом виявив позитивні ефекти мебікару щодо функціонування серцево-судинної системи: дилатацію периферичних артерій, збільшення об'ємної швидкості коронарного кровотоку, нормалізацію серцевого ритму, збільшення серцевого викиду, прискорення кровотоку в аорті, покращення перфузії периферичних тканин, поліпшення процесів метаболізму в міокарді, нормалізації співвідношення лактат/піруват та посилення скоротливої здатності серця. Завдяки наявності антиангінальних властивостей мебікар розглядався як у якості монотерапії при стабільній стенокардії напруги ФК III, так і в якості доповнення до терапії нітратами і Б-АБ при ФК III-IV. Крім того, було відзначено безпосередній пригнічуючий вплив мебікару на біоелектричну активність волокон симпатичних нервів нирок і серця [51, 73, 90].

У дослідженні І.З. Кожокова та співав. [49] було виявлено гіполіподемічний ефект мебікару при лікуванні ІХС в незалежності від тривожного розладу, а саме зниження загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. Цей ефект спостерігався протягом всього лікування, проте через місяць від відміни препарату гіполіпідемічний ефект слабшає. На думку даних авторів, гіполіпідемічний ефект винникає за рахунок антиоксидантних властивостей мебікару. При цьому вони зазначають унікальність мебікару серед інших анксіолітичних засобів з антиоксидантними властивостями, оскільки вони не показали такої ж ефективності в лікуванні гіперліпідемії. Проте вони зазначають необхідність подальшого вивчення механізму гіполіпідемічного ефекту мебікару [49].

Ефективність та безпека використання мебікару оцінювалась і в популяції пацієнтів з тривожними розладами в ранній постінфарктний період. У 2011 р. М.Є. Стаценко та ін. [74] виявили зниження симптомів тривожності та ефективну корекцію вегетативного дисбалансу без зростання ризику несприятливих клінічних подій (оцінювались за характером скарг пацієнтів, показників складових структур ЕКГ) при призначенні мебікару в дозі 1000-1500 мг на добу коротким курсом (30±2 дні) в ранній пост-інфарктний період [36]. В 2012 році В.Р. Галяутдинова та ін. [11] зазначили ефективність включення до базової терапії інфаркту міокарда мебікару в дозуванні 500 мг 2 рази на день протягом 12 тижнів. Дана схема призводила до підвищенню психічної стійкості до стресових ситуацій та покращенню психологічної адаптації в постінфарктних хворих. Через 12 тижнів комбінованої терапії з мебікаром у 36,5 % пацієнтів відмічалося зниження показника HADS, у 45,3 % зменшення рівня тривоги, у 51,2 % рівня депресії, коли ж у пацієнтів, які не отримували мебікар, зниження сумарного показника HADS було тільки на 13,3 %, зменшення рівня тривоги на 16,7 %, депресії – на 10 %. Дані автори відмічають особливо виражена ефективність мебікару відмічалася в пацієнтів з депресією та субклінічною тривогою [11].

Прийом мебікару характеризувався відмінним профілем безпеки та не супроводжувався підвищенням ризику виникнення несприятливих клінічних подій [74].

Позитивний вплив мебікару на ВСР у формі редукції надмірної активації симпатичного профілю регуляції відмічений і в дослідженні О. І. Катеренчука [45]. Мебікар у дозуванні 500 мг 2 рази на добу протягом 3 місяців у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю мав позитивний вплив на депресивний та/або тривожний стан шляхом зменшення надмірної активності симпатичної нервової системи, виміряної методом ВСР. Дані зміни також позитивно впливали на якість життя пацієнтів [46].

У дослідженні О.Н. Гириної і співавт. [14] (2010) р здійснювалась оцінка ефективності й безпеки використання мебікару в добовій дозі 1000 мг протягом 2 місяців серед пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику (серед яких 95 %

мали синдром СН). Зазначена терапія супроводжувалась покращенням вегетативного та психосоматичного (усунення симптомів депресії та тривожності) балансу без зростання ризику небажаних клінічних подій [74].

Також відмічалася ефективність застосування мебікару в пацієнтів з гіпертензією. У дослідженні К.М. Амосової та співавт. [3] виявлено антигіпертензивний ефект мебікару в пацієнтів з АГ 1-2 ступеня без ураження органів мішеней. Відмічалося зменшення САД на 6,3 %, а також значне зменшення вираженості вегетативних розладів (за даними опитувальника Вейна) в середньому на 43,8 % та з їх зникненням у 43,3 % пацієнтів [3].

У дослідженні Настроги Т.В. комплексна терапія хворих похилого віку на коморбідну патологію - АГ і ХОЗЛ фіксованою комбінацією валсартану з мебікаром на фоні базисного лікування сприяє більш швидкому усуненню основних клінічних проявів та тривожних розладів, забезпечує оптимальну прихильнють пацієнтів до постійного медикаментозного контролю АТ, сприяє підвищенню ефективності гіпотензивної терапії, покращує якість життя пацієнтів. Відмічалося статистично значуща більша ефективність зниження АТ при додаванні до базисної терапії мебікару [61].

У 2014 році М.Я. Доценко та ін. оприлюднили результати дослідження із залученням 92 пацієнтів з ІХС та синдромом СН. Ключовою особливістю даної роботи стало залучення пацієнтів з тяжким перебігом СН – критеріями включення визначено ФК III-IV СН та ФВ ЛШ <45%. Здійснювалось порівняння двох схем терапії: з додавання до стандартної терапії СН мельдонію та з додаванням до стандартної терапії мельдонію та мебікару. У другій групі відмічалось достовірно значиме покращення параметрів гемодинаміки, зниження ознак застою рідини в організмі, редукція симптомів тривожності та депресії [172].

Водночас варто відмітити недостатню кількість досліджень, що оцінювали б ефективність і безпеку використання стратегії призначення мебікару в якості додаткової терапії, спрямованої на нормалізацію вегетативної та психосоматичної дисфункції при артеріальній гіпертензії.

Таким чином, мебікар виглядає перспективним засобом у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з огляду на комплексні позитивні ефекти та відмінну переносимість, однак потребує додаткового вивчення на цільовій популяції даних пацієнтів.

За даними McCarron існує залежність між кількістю Ca^{2+} в їжі і воді та рівнем АТ [281-282]. У подальших епідеміологічних, клінічних, експериментальних дослідженнях отримано дані про надмірний кальційурез, зниження абсорбції Ca^{2+} в кишечнику [382]. Це призводить до гіпокальціемії, на усунення якої спрямовано компенсаторне посилення секреції паратгормону. Розвивається вторинний гіперпаратиреоз [128]. У результаті відбувається надмірне накопичення Ca^{2+} в гладком'язових клітинах, а це підвищує їх активність, викликає спазмування артерій і артеріол та підвищення ЗПО судин і як наслідок – підвищення АТ [345]. Цей механізм спрацьовує при надходженні в організм Ca^{2+} в кількості менше 400–500 мг на добу [180]. Ця величина є порогом, нижче якого ризик розвитку артеріальної гіпертензії зростає на 25 %. Провідну роль у регуляції гладком'язового скорочення відіграє рівень кальцію. Вхід іонів натрію в клітину викликає деполяризацію і відкриття потенціалзалежних кальцієвих каналів, збільшення концентрації іонів Ca^{2+} в клітині. Формування комплексу Ca^{2+} з кальмодуліном викликає активацію легких ланцюгів міозину і сприяє скороченню гладкої мускулатури. Однак зміна чутливості скоротливого апарату до Ca^{2+} і активація хемокерованих кальцієвих каналів також можуть призводити до розвитку м'язового скорочення [92, 138].

Крім змін рівня кальцію, певне значення надається порушенням рівня магнію. Наукові дослідження й клінічні спостереження останніх десятиріч вказують на взаємозв'язок між дефіцитом Mg^{2+} і формуванням АГ [151, 163]. Встановлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем споживання Mg^{2+} з їжею, рівнем АТ і частотою виникнення транзиторних порушень мозкового кровообігу (ТПМК) [92, 108]. При чому зв'язок між рівнем споживання Mg^{2+} і рівнем АТ не залежить від віку, маси тіла, вживання алкоголю і інших факторів ризику виникнення ССЗ [78, 82, 146]. Mg^{2+} здатний посилювати натрійурез,

підвищує нирковий кровоток завдяки активізації простацикліну. При дефіциті магнію підвищується активність плазмового реніну [151, 214]. При нестачі позаклітинного Mg^{2+} деблокуються кальцієві канали клітинних мембран, внаслідок чого розвивається перевантаження Ca^{2+}, а отже, розвивається вазоконстрикція [97, 291]. У той же час зміни співвідношення Ca^{2+}/Mg^{2+} впливають на чутливість судин до дії катехоламінів, ангіотензину [225, 340]. Вміст Mg^{2+} у позаклітинній рідині визначається балансом між його кишкової абсорбцією і нирковою екскрецією, які залежать і від вмісту інших елементів.

За даними James J DiNicolantonio et al. (2014) [204] приймання магнійзбагаченої води пацієнтами з низьким рівнем сироваткового магнію та високим артеріальним тиском призводило до значного зниження АТ після 4 тижнів прийому.

Мета-аналіз Zhang et al. (2016) [414] включав рандомізовані сліпі контрольовані дослідження використання магнію в лікуванні гіпертензії. За даними даного мета-аналізу, додавання 368 мг магнію на добу протягом хоча б 3 місяців веде до значного зниження артеріального тиску – систолічного на 2,00 мм рт.ст .95 % ДІ 0,43-3,58), а діастолічного на 1,78 мм рт. ст. (95 % ДІ 0,73-2,82). Крім того, відзначалося підвищення значення магнію в крові на 0,05 ммоль/л порівняно з плацебо (95 % ДІ 0,03-0,07) [167].

Дослідження Kass et al. (2013) [235] також виявило ефект додавання магнію в лікуванні гіпертензії. За їх даними додавання магнію призводить до незначного втім клінічно значущого зниження як діастолічного, так і систолічного АТ. Систолічний АТ знижувався від 3 до 4 мм рт. ст., а діастолічний від 2 до 3 мм рт. ст. [407].

Мета-аналіз проведений Rosanoff A [340] показав сильний ефект додавання магнію до звичайної гіпотензивної терапії. Особливо ефективною дана тактика лікування проявила себе в групі пацієнтів з САТ >155 мм рт. ст., хоча в нормотензивних пацієнтів ефект був нижчим. Інші дослідженя показали особливо високу ефективність застосування магнію при АГ 1 ступеня та в дебюті захворювання (≤ 6 місяців від початку лікування) [341].

В іншому дослідженні Rosanoff вказується ефект магнію в дозуванні 243 мг на добу протягом 6 місяців та більше може значно знижувати АТ у пацієнтів з неускладненим перебігом АГ 1 ступеня, які вже отримують лікування першою лінією препаратів. Крім того, застосування магнію в дозуванні більше 486 мг на добу особливо ефективно в пацієнтів, які раніше не отримували антигіпертензивного лікування або мали перерву в прийомі препаратів як мінімум 4 тижні, що вказує на ефективність магнію в потенціюванні стартового лікування АГ. У той же час, навіть прийом магнію в дозуванні 607 мг на добу не впливає на АТ у нормотензивних пацієнтів [291, 341].

Дослідження Dibaba et al. (2017) [163] показало, що прийом магнію в дозі 365-450 мг на добу протягом 6 місяців статистично достовірно знижує АТ у осіб з інсулінорезистентністю, предіабетом та іншими хронічними неінфекційними захворюваннями.

У дослідженні 2011 року Mark Houston зазначає ефективність магнію в дозі 500-1000 мг на добу, зниження САТ у таких пацієнтів на 5,6 мм рт. ст., а ДАТ на 2,8 мм рт. ст. Також зазначається важливість ролі магнію та інших мікроелементів в запобіганні великих серцево-судинних подій [215].

Особлива увага приділяється також застосуванню магнію в лікуванні психічних розладів.

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження Rajizadeh A et al. (2017) зазначило, що прийом магнію в дозі 500 мг на добу більше 8 тижнів призводить до покращення депресивного статусу [329]. Дослідження Boyle et al. (2017) виявило користь від прийому магнію при різних тривожних розладах, при чому найбільша ефективність проявлялася у пацієнтів з легкими формами захворювання та в пременопаузалтних жінок [124]. Yablon et al. показали ефективність магнію у дозі 400-1000 мг на добу при лікуванні мігрені [407].

Обмін магнію й кальцію в організмі нерозривно пов’язані [180]. Гіпомагнійемія супроводжується гіпокальційемією за рахунок порушення рівноваги між рівнем Ca^{2+} в кістках скелета й позаклітинній рідині, зниженням чутливості кісток та інших органів-мішеней до паратгормону, а також внаслідок

блокади вивільнення цього гормону й активації обміну кальцію [214, 235]. Гіпокальціемія ще більше посилює порушення обміну Mg^{2+} і Ca^{2+}, які призводять у кінцевому результаті до підвищення артеріального тиску і виникнення АГ [245, 319]. Збільшення споживання Mg^{2+} сприяє зниженню АТ у хворих з м’якою та помірною АГ без застосування антигіпертензивних засобів (кожні 100 мг Mg^{2+}, прийнятого з їжею, знижують діастолічний тиск на 3,22 мм рт. ст.) [414]. Гіпотензивний ефект Mg^{2+} пов'язаний з його здатністю активізувати Na+, К+ насос через магнійзалежну АТФазу [340].

Таким чином, серед факторів, що призводять до розвитку АГ, провідну роль відіграють порушення харчування з дефіцитом калію, кальцію, магнію, надлишкова маса тіла, стресові ситуації, фактори, що призводять до вегетативної дисфункції, - хронічні інтоксикації (паління, вживання алкоголю) тощо, що потребує психовегетативної корекції, в тому числі і препаратами магнію.

Матеріали розділу опубліковані:

1. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Особливості психоемоційного стану, нейромедіаторного та гормонального статусу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. 2017; 8 (44): 35–41. [17]
2. Gryniv OI. The effect of combined pharmacotherapy on the dynamics of cardiog hemodynamics and cardiac pacing variability in patiens with arterial. The Pharma Innovation Jornal. 2018; T.7; 7: 507–11. [202]

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Характеристика обстежених хворих

Робота виконана на кафедрі терапії і сімейної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету й грунтувалась на проведенні комплексного, динамічного, клінічного та лабораторно-інструментального обстеження 145 хворих із артеріальною гіпертензією (АГ) I та II стадій. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні № 2 центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська та терапевтичному відділення міської клінічної лікарні № 1 м. Івано-Франківська. Комплексне обстеження хворих проводилось у перші 3 дні їх перебування в стаціонарі та після проведення курсу лікування. Набір пацієнтів проводився упродовж 2016-2018 років.

Діагноз АГ ґрунтувався на положеннях критеріїв уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», який був затверджений наказом МОЗ України від № 384 від 24.05.2012 [66], і клінічної настанови Державного Експертного Центру Міністерства Охорони Здоров’я України та Асоціації Кардіологів України «Артеріальна гіпертензія», затвердженої в 2017 році [4], клінічної настанови 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [398], і встановлювався на підставі анамнезу захворювання, скарг пацієнтів, даних медичної документації.

Критеріями включення були: верифікований діагноз АГ (з обов’язковим виключенням симптоматичного характеру АГ), відсутність заздалегідь відомих ендокринних захворювань, порушень функції нирок, симптомів та ознак недостатності кровообігу, за документами та в анамнезі даних про перенесені раніше ускладнення АГ (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу), хронічного обструктивного захворювання легень, симптомів та

ознак, а також анамнестичних вказівок на ІХС. Діагноз АГ був встановлений на основі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження, згідно з наказом МОЗ України від № 384 від 24.05.2012 [66], з урахуванням доповнень Української Асоціації кардіологів із профілактики та лікування АГ (2017) [4]. Для контрольної групи критеріями включення була відсутність скарг у анамнезі та за документами, будь-яких серцево-судинних захворювань та інших хвороб, для яких доведена важливість спадкових особливостей РААС.

Усі хворі мали збережену систолічну функцію, за результатами ехокардіографії (ФВ>45 %).

Критеріями виключення з дослідження були: вторинна АГ, хронічні обструктивні захворювання легень, хронічна хвороба нирок чи хронічна ниркова недостатність, хвороби печінки з порушенням функції, серцева недостатність вище І ФК. У дослідження не включали пацієнтів із зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ<45 %). Відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів (2014) для виключення хворих із серцевою недостатністю використовували пробу з шестихвилинною ходою в індивідуальному режимі. результатів функціональних та інструментальних методів обстежень.

З метою оцінки якості життя виявляли такі фактори ризику: паління, зловживання алкогольних напоїв, малорухомий спосіб життя, надлишкова вага та ожиріння, вживання надмірної (>3,5 г на добу) кількості солі, наявність обтяженої спадковості за АГ.

Усі учасники підлягали загально клінічному обстеженню відповідно до протоколу дослідження. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за рекомендаціями ВООЗ [404] (формула 2.1):

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)}/\text{ріст (м)}^2 \qquad (2.1)$$

Масу тіла вважали надмірною, якщо ІМТ становив 25-29,9 кг/м$^{2.}$

Діагноз ожиріння встановлювали згідно з рекомендаціями ВООЗ [404], якщо ІМТ складав 30 кг/м^2 та вище, при цьому І ступінь ожиріння визначали при

ІМТ 30-34,9 кг/м^2, ІІ ступінь – при ІМТ 35-39,9 кг/м^2, ІІІ ступінь – при ІМТ > 40 кг/м$^{2.}$

Діагноз АГ був встановлений на основі скарг хворих, анамнестичних та фізикальних даних, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2017). За рекомендаціями чинної Клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія» (2017), рекомендованої Асоціацією кардіологів України [4], межі офісного артеріального тиску рекомендовано вважати наступними (табл. 2.1)

Таблиця 2.1

Визначення та класифікація офісних показників артеріального тиску (мм рт.ст.)

Категорія	Систолічний		Діастолічний
Оптимальний	<120	і	<80
Нормальний	120–129	і/чи	80–84
Високий нормальний	130–139	і/чи	85–89
АГ 1 ступеня	140–159	і/чи	90–99
АГ 2 ступеня	160–179	і/чи	100–109
АГ 3 ступеня	≥180	і/чи	110
Ізольована систолічна АГ	≥140	і	<90

Примітка: Категорія артеріального тиску (АТ) визначається за найвищим значенням, не важливо - систолічному або діастолічному. Ізольованій систолічній АГ слід присвоювати ступінь 1, 2 або 3 залежно від того, в який із зазначених діапазонів потрапляють значення систолічного артеріального тиску

Також для визначення артеріальної гіпертензії користувались наступними критеріями підвищення АТ (табл. 2.2), рекомендованими Асоціацією кардіологів України (2017) та представленими в Клінічній настанові «Артеріальна гіпертензія» [4].

Таблиця 2.2

Визначення артеріальної гіпертензії за офісним та позаофісним значенням артеріального тиску (мм.рт.ст.)

Категорія	Систолічний АТ		Діастолічний АТ
Офісний АТ	≥140	та/чи	≥90
Амбулаторний АТ			
- Денний	≥135	та/чи	≥85
- Нічний (сон)	≥120	та/чи	≥70
Добовий	≥130	та/чи	≥80
Домашній АТ	≥135	та/чи	≥85

Верифікація діагнозу АГ I стадії проводилася з урахуванням даних добового моніторування АТ. Критерієм АГ I стадії є відсутність об'єктивних ознак органічних ушкоджень органів-мішеней за наявності артеріальної гіпертензії незалежно від ступеня.

Для АГ II стадії характерними є об’єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без симптомів з їх боку чи порушення функції. До таких змін належать: гіпертрофія лівого шлуночка (за даними ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенографії), або генералізоване звуження артерій сітківки, або мікроальбумінурія та/або невелике збільшення концентрації креатиніну в плазмі (у чоловіків 115-133 ммоль/л, у жінок 107-124 ммоль/л), або ураження сонних артерій – потовщення інтіми-медії ≥ 0,9 мм або наявність наявність атеросклеротичної бляшки [66].

Усі хворі отримували базову терапію відповідно до рекомендацій уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» [66] та Української асоціації кардіологів щодо профілактики та лікування АГ [4].

Усі учасники дослідження були європеоїдної раси. Серед осіб, включених у дослідження, чоловіків було 66 (45,52 %), жінок – 79 (54,45 %). Переважання в гендерній структурі жінок обумовлено більшим поширенням АГ саме серед осіб жіночої статі в популяції віком старших 50 років.

Залежно від стадії АГ усі пацієнти були розподілені за стадіями: із АГ І стадією було 42 особи, з АГ ІІ стадії 103 особи (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл хворих на артеріальну гіпертензію І-ІІ стадій залежно від статі пацієнтів

Стадія АГ / Стать	АГ І стадії. (n=42)		АГ ІІ стадії. (n=103)	
	n	%	n	%
Чоловіки	23	54,76	43	41,75
Жінки	19	45,24	60	58,25
Усього	42	100,00	103	100,00

За даними таблиці 2.3 у дослідженні діагностована АГ І ст. частіше у чоловіків, ніж у жінок (54,76 % та 45,24 %), із АГ ІІ ст. навпаки: було більше в жінок (58,25 %), проте така гендерна різниця була недостовірною (χ^2=2,038; p>0,05).

Вік хворих коливався від 28 до 59 років і в середньому складав у пацієнтів з АГ І ст (32,28±1,33) року, у пацієнтів з АГ ІІ ст – (49,31±1,96) року (табл. 2.4).

При розподілі хворих на вікові групи приймались якісні вікові періоди, рекомендовані Комітетом експертів ВООЗ: молодий вік (25-44 роки), середній вік (45-60 років), похилий вік (60-75 років). Згідно класифікації ВООЗ (2015), серед обстежених пацієнтів молодий вік (25-44 років) спостерігався у 42 (34,15 %) осіб; середній вік (44-60 років) спостерігався у 81 (65,85 %) особи [405].

За даними табл. 2.3, АГ І ст. діагностувалася у 83,33 % пацієнтів молодого віку та 16,67% пацієнтів середнього віку, натомість у пацієнтів із АГ ІІ ст., відповідно у 29,13% та 70,87% випадків. Отже, АГ І ст. достовірно частіше трапляється в пацієнтів молодого віку, тоді як АГ ІІ ст. частіше діагностується в пацієнтів середнього віку (χ^2= 35,446; p<0,001).

Такі статистичні виклади засвідчують, що АГ І і ІІ стадії є проблемою в осіб працездатного віку, що впливає не тільки на стан здоров’я, але й є соціальною проблемою.

Тривалість АГ І ст. в середньому складала (3,76±0,35) років; АГ ІІ ст. – (6,75±0,92) років.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих на артеріальну гіпертензію І та ІІ стадій залежно від віку пацієнтів, %

Стать / вік, роки	АГ І стадії, n=42, 100 %				АГ ІІ стадії, n=103, 100 %			
	чоловіки		жінки		чоловіки		жінки	
	n	%	n	%	n	%	n	%
25-44	19	45,24	16	38,10	12	11,65	18	17,47
45-60	4	9,52	3	7,14	31	30,10	42	40,78

За даними, представленими у табл. 2.5, простежено розподіл хворих на АГ І-ІІ ст. залежно від тривалості захворювання.

Тривалість захворювання за даними медичної документації в межах 1-5 років мала місце в 69,05 % хворих із АГ І ст. та 17,48 % пацієнтів із АГ ІІ ст. У майже четвертої частини пацієнтів І ст. (23,81 %) та в майже половини пацієнтів ІІ ст. (45,63%) артеріальна гіпертензія фіксувалась від 5 до 7 років. Лише у 7,14 % пацієнтів довше 7 років утримувалась АГ І ст. Отже, із подовженням анамнезу захворювання довше 5-ти років достовірно частіше виявляли прогресування АГ до ІІ ст. (χ^2= 36,221; p<0,001).

Таблиця 2.5

Розподіл обстежених хворих залежно від тривалості артеріальної гіпертензії, %

АГ / тривалість	АГ І стадії n=42		АГ ІІ стадії, n=103		Усього, n=145	
	n	%	n	%	n	%
1-5 років	29	69,05	18	17,48	47	32,41
5-7 років	10	23,81	47	45,63	57	39,31
>7 років	3	7,14	38	36,89	41	28,28

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб без серцево-судинної патології та надлишкової маси тіла, серед яких було 9 (45,00 %) чоловіків та 11 (55,00 %) жінок віком від 30 до 60 років. Середній вік здорових складав (42,58±3,45) роки, серед них було 8 (40,00 %) пацієнтів молодого і 12 (60,00 %) – середнього віку. Підбір сукупності здорових осіб здійснювали за анамнезом, медичною документацією, відсутністю патогномонічних синдромів та даними об'єктивного обстеження. Контрольна група за статтю, віковими характеристиками була репрезентативною щодо основної дослідної групи.

Усі дослідження проводилися на основі міжнародних та вітчизняних директивних документів з дотриманням основних положень належної клінічної практики (Good Clinical Practice - GCP), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997) та Наказу МОЗ України № 639 від 01.10.2015 щодо змін до Наказу № 690 від 23.09.2009. Перед початком досліджень кожен пацієнт дав письмову згоду на проведення дослідження (форма затверджена комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету).

2.2. Методи дослідження

Методологія обстеження пацієнтів із АГ базувалась на засадах Європейських рекомендацій [398], рекомендацій Асоціації кардіологів України, відображених у Клінічній настанові «Артеріальна гіпертензія» [4] та на положеннях чинного Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [66].

Застосовувались традиційні клінічні методи: вивчення скарг, анамнезу хвороби та анамнезу життя, загальноприйняте фізикальне обстеження, електрокардіографія. Вивчали також частоту серцевих скорочень (ЧСС), рівні

систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску. Вимірювання АТ здійснювали за традиційною методикою [86, 379].

Рівень реактивної і особистісної тривожності визначали за допомогою опитувальника Спілбергера-Ханіна. Результат до 30 балів відповідав низькій тривожності, 30-45 бала - помірній, 46 і вище - високій тривожності [39, 85].

Для оцінки та порівняння фізичної активності пацієнтів із АГ використовували короткий міжнародний опитувальник з фізичної активності (International Questionnaire on Physical Activity – IPAQ), за допомогою якого визначали осіб з гіподинамією. Критеріями гіподинамії були результати в пацієнтів від 18 до 39 років менше 21 бала, від 40 до 65 років - менше 14 балів [9].

Для оцінки стажу паління цигарок визначали показник пачко/років за формулою 2.2:

$$\text{Кількість пачка/років} = \frac{\text{кількість сигарет,викурена за день} * \text{стаж куріння}}{20}$$

Для оцінки інтенсивності паління, розраховували індекс курця (ІК) за формулою 2.3:

$$\text{ІТК} = \text{кількість випалюваних сигарет за добу} \times \text{кількість місяців в році, які людина палила} \quad (2.3)$$

Індекс, що перевищує 200, дозволяє констатувати високу залежність від нікотину.

Для визначення ступеня нікотинової залежності використовували стандартний тест Фагерстрема [47]. Ступінь залежності оцінювали в балах від 0 до 10: 0-3 бала – низький рівень залежності; 4-5 бала – середній рівень залежності; 6-10 бала – високий рівень залежності.

На першому етапі дослідження для виявлення залежності від вживання алкоголю проводили співбесіду, яка повинна була стимулювати хворого до комплаєнсного саморозкриття. За наявності згоди хворий тестувався за

допомогою валідних міжнародних опитувальників CAGE, AUDIT та MAST [1, 230].

Скринінґ-тест CAGE – кожну відповідь оцінювали як 0 (ні) або 1 (так), загальна оцінка 2 бали і вище свідчила про наявність клінічно значущих проблем, обумовлених вживанням алкоголю.

Психометричний тест AUDIT складається з 10 запитань. Для визначення загальної оцінки тесту AUDIT складали оцінки, отримані за кожне з 10 запитань. Оцінка ≥ 8 для чоловіків віком до 60 років або ≥ 4 для жінок або чоловіків старших 60 років свідчили про позитивний результат скринінґу, і такі пацієнти були включені в дослідження.

MAST – тест на алкоголізм Університету штату Мічиган (США) – складається із 22 запитань. Бали нараховували за наступною схемою: відповідь «Так» на питання 5, 9, 16 – 1 бал; на питання 2, 3, 10-15, 17, 18, 21-22 – 2 бала; на питання 8, 19, 20 – 5 балів; відповідь «Ні» на запитання 1, 4, 6, 7 – 2 бала. Підраховували загальну суму балів. Максимальна кількість балів - 54. Інтерпретація результатів тесту:

– 0-4 бала – алкоголізм відсутній;
– 5-7 бала – підозра на алкоголізм (критерій включення);
– більше 7 балів – ймовірна наявність алкоголізму (критерій включення).

Усім хворим проводили реєстрацію ЕКГ у 12-ти стандартних відведеннях, у положенні лежачи, після 10-хвилинного відпочинку. Для проведення ЕКГ застосовували апарат Heart Screen 80 Q-L (Угорщина), із записом не менше 5 серцевих комплексів, визначали серцевий ритм, положення електричної осі серця, перехідну зону, обчислювали ЧСС, оцінювали форму та амплітуду зубців.

Гіпертрофію лівого шлуночка визначали за наступними критеріями: висока амплітуда зубця R у відведеннях I (>15 мм), aVL (>11 мм), aVF (>20 мм), V5 (>33 мм), V6 (>25 мм), та в будь-якому грудному відведенні (>26 мм), глибині зубця S у відведеннях V1 (> 23 мм), V2 (>25 мм), глибині зубця S чи Q у відведенні aVR (>19 мм), збільшення відношення RV5:RV6 (>1,0), якщо сумарний вольтаж в 12 відведеннях >175 мм, а також за формулами 2.4-2.15:

$(R_{I}–S_{I})+(S_{III}–R_{III})$ >16 мм

$R_{I}+S_{III}$ >25 мм

R+S in any limb lead >19 мм

$S\ V_1+R\ V_5$ >35 мм

$S\ V_2+R_{V5,6}$ >45 мм

$S\ V_{1,2}+R\ V_{5,6}$ >35 мм

$S\ V_{1,2}+R\ V_6$ >40 мм

$S\ V_2+R\ V_{4,5}$ >45 мм

RS $aVF+V_2+V_6$ (>30 years) >59 мм

RS $aVF+V_2+V_6$ (<30 years) >93 мм

$S\ V_3$+R aVL (чоловіки) >28 мм

$S\ V_3$+R aVL (жінки) >20 мм

Ехокардіографія (ЕхоКГ) проводилася на ультразвуковому сканері «Logic-5 XP» (GE, США) датчиком 3,5 мГц у положенні хворого на лівому боці під кутом 45° за стандартними методиками. Визначалися основні показники: товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШ), товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП), кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-систолічний (КСР) розміри лівого шлуночка, кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систолічний (КСО) об’єми лівого шлуночка за алгоритмом площа-довжина, діаметр аорти, максимальний розмір лівого передсердя (ЛП), екскурсія задньої стінки лівого шлуночка (ЕЗСЛШ) і міжшлуночкової перегородки (ЕМШП). Розраховували масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за формулою 2.21 R. Devereux і N. Reichek [161] :

ММЛШ = 1,04 × ((МШП + ЗСЛШ +КДР) 3 - (КДР) 3] - 13,6. (2.16)

ММЛШ індексували до площі поверхні тіла (ІММЛШ). За ознаками гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) серця узятий стандартний критерій – індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) > 115 г/м2 для чоловіків і > 95 г/м2 для жінок. Фракцію викиду (ФВ) розраховували за формулою 2.17:

(КДО-КСО) / КДО

Типи геометрії лівого шлуночка визначалися на підставі ВТМС як співвідношення

$$2 \times ТЗСЛШ/КДРЛШ \quad (2.18)$$

(менше 0,42 – ексцентричне ремоделювання, 0,42 і більше – концентричне ремоделювання) [337].

Характеристика варіабельності ритму серця (ВРС) – один з найпростіших рутинних методів оцінки впливу вегетативної регуляції на серцево-судинну систему [31].

Холтерівське цілодобове моніторування ЕКГ проводили за допомогою системи «Кардиолаб» виробництва фірми «ХАИ-МЕДИКА» (м.Харків, Україна). Оцінювали наступні показники Холтер-ЕКГ: добову кількість епізодів депресії чи елевації сегмента ST, варіабельність ритму серця (ВРС) у часовому і спектральному вимірі, що дозволяло кількісно характеризувати активність різних відділів вегетативної нервової системи через їх вплив на функцію синусового вузла. Часовий аналіз базується на дослідженні змін тривалості послідовних інтервалів R-R (ЧСС) між синусовими скороченнями. Ці показники переважно характеризують вплив парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи і дозволяють оцінити швидкі зміни ЧСС: SDNN – стандартне відхилення від середньої тривалості всіх синусових інтервалів R-R, який є інтегральним показником, що характеризує ВСР у цілому й залежить від дії як симпатичного, так і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи; RMSSD – середньоквадратична відмінність між тривалістю сусідніх синусових інтервалів R-R; PNN50% – частка сусідніх синусових інтервалів R-R, які відрізняються більш, ніж на 50 мс.

Таким чином, для часового аналізу ВСР розраховували:

- SDNN – стандартне відхилення (SD) величин нормальних інтервалів NN протягом 24 год;
- SDANN – стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN за кожні 5 хвилин безперервної реєстрації ЕКГ;
- SDNN-індекс – середнє із стандартних відхилень інтервалів N-N за кожні 5 хв;

- rMSSD – стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів N-N;
- pNN50 – відсоток послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс.

Спектральний аналіз дозволив виявляти періодичні зміни частоти синусового ритму за допомогою спеціальних математичних методів, при цьому послідовність синусових скорочень перетворюється в послідовність частот (в Гц), кожна з яких відповідає амплітуді коливань. Так, високі частоти (High Frequency - HF) – 0,15-0,40 Гц є маркером активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи; низькі частоти (Low Frequency-LF) – 0,04-0,15 Гц, відповідно, симпатичного відділу. Співвідношення симпатичних та парасимпатичних впливів на ВСР характеризували відношенням LF/HF (норма 1,5-2,0).

Спектральний аналіз ВСР проводили на підставі аналізу наступних показників:

- HF – високочастотний компонент спектра (0,15-0,40 Гц), показник активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи;
- LF – низькочастотний компонент спектра (0,04-0,15 Гц), відображає повільні коливання ЧСС, тісно пов’язаний з відповіддю серця на вегетативні впливи;
- LF/HF – коефіцієнт симпато-парасимпатичного балансу, відображає баланс активності симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи;
- VLF – потужність хвиль дуже низької частоти (0,0033-0,04 Гц), відображає активність повільно діючих гуморальних механізмів регуляції серцевого ритму;
- TP – загальна потужність спектра, є аналогом показника SDNN.

Проводили також 24-годинний добовий моніторинг АТ (ДМАТ) з допомогою приладу АВРМ-04 фірми «Meditech» (Угорщина). Аналізували величини середньодобового систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ, мм рт.ст.), середньодобову частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд/хв) [322].

З метою вивчення судинорухової функції ендотелію проводили ультразвукове дослідження плечової артерії, з оцінкою зміни її діаметра і швидкості кровотоку по ній в ході проведення проб з реактивною гіперемією і прийомом нітрогліцерину за допомогою ультразвукової системи Philips HD11XE (Нідерланди). Вимірювання проводили в режимі двомірного ультразвукового сканування методом, запропонованим D. Celermajer і співавторами в модифікації ТВ Балахонової [5]. У ході проведення проби з реактивною гіперемією за ступенем зміни діаметра плечової артерії і швидкості кровотоку в ній оцінювали стан ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД). На першому етапі вимірювали діаметр артерії в спокої. Потім на верхню третину плеча накладали манжету і нагнітали її до рівня, що перевищує систолічний АТ (САТ) на 30-40 мм рт. ст. Оклюзію зберігали протягом 5 хвилин, після чого різко знижували тиск в манжеті, тим самим викликаючи декомпресію, збільшення кровотоку в плечовій артерії і відповідно зміну її діаметра. Через 60-90 секунд після декомпресії вимірювали діаметр плечової артерії. ЕЗВД обчислювали як процентне співвідношення різниці діаметра плечової артерії в ході проби з реактивною гіперемією і діаметра артерії в спокої до вихідного діаметру артерії. Дисфункцією ендотелію вважали приріст діаметра плечової артерії через 60 секунд менше, ніж на 10 % або появу парадоксальної вазоконстрикції.

Ендотелійнезалежну вазодилятацію (ЕНВД) оцінювали після відновлення вихідного діаметра плечової артерії у відповідь на сублінгвальний прийом 500 мкг нітрогліцерину [60. 356]. Результати оцінювали через 1, 2, 3, 4, 5 хвилин після прийому нітрогліцерину. Нітрогліцерин-залежну дилятацію (як показник ЕНВД) розраховували аналогічно пробі з реактивною гіперемією. Про збережену функцію ЕНВД свідчило збільшення діаметра плечової артерії на 20 % і більше.

Для оцінки функціонального стану печінки враховували наявність/відсутність синдромів цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдромів і стан синтезувальної функції печінки.

Проводили УЗД органів черевної порожнини на апараті «Hitachi ALOKA-550» (Японія) з метою встановлення структурних змін печінки, визначали розміри

правої та лівої долей, однорідність ехоструктури та її ехогенності, наявність вогнищ щільності, ознак жирової інфільтрації, діаметр ворітної вени та жовчовивідного протоку. Також проводили УЗД органів черевної порожнини (жовчового міхура, підшлункової залози, селезінки) та нирок, визначали їх розміри та ехогенність.

Вираженість синдрому цитолізу печінкових клітин оцінювали за активністю амінотранфераз АлАТ, АсАТ у сироватці крові, які визначали за методом Райтмана-Френкеля із застосуванням набору «PLIVA-Lachema» (Чеська республіка). Визначення вмісту білірубіну в сироватці крові проводили за фотоколориметричним методом з використанням стандартних наборів, показника тимолової проби – за допомогою реактивів фірми «SIMKO Ltd» (Великобританія). Синдром холестазу оцінювали за активністю ЛФ і ГГТП, вмісту холестерину, тригліцеридів у сироватці крові. Активність ЛФ у сироватці крові досліджували за допомогою набору ТОВ НВП "Філісіт-діагностика" (Україна). Для визначення активності ГГТП використовували набір реактивів PLIVA-Lachema (Чеська республіка). Білоксинтезувальну функцію печінки оцінювали за вмістом білка, альбуміну, фібриногену в крові, показником протромбінового індексу та МНВ. Визначення вмісту білка в сироватці крові проводили спектрофотометричним методом з використанням стандартних наборів.

Для оцінки ліпідного спектру крові визначали вміст загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням стандартних тест-систем фірми «Ольвекс Диагностикум» (Росія) ферментативним методом. Вміст ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W. T. Friedewald [62, 181].

Для оцінки стану нирок визначали швидкість клубочкової фільтрації, яку розраховували за формулою CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), рекомендованою KDIGO в 2012 році та затвердженою МОЗ України в 2015 році адаптованою клінічною настановою надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом [4]. Показники ШКФ ≥ 90 мл/хв./1,73м^2 розцінювали як нормальні або збільшені,

60 – 89 мл/хв./1,73м^2 – незначне зниження ШКФ, 45 – 59 мл/хв./1,73м^2 – ШКФ помірно знижена, 30 – 44 мл/хв./1,73м^2 – ШКФ виражено знижена, 15 – 29 мл/хв./1,73м^2 – виражено знижена ШКФ, < 15 мл/хв./1,73м^2 – стадія [23-24]. Рівень креатиніну в крові визначали за допомогою набору ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Японія). УЗД нирок проводили на апараті «ALOKA-550», оцінювали їх розміри, ехогенність, стан кіркового шару правої і лівої нирки.

Для проведення імуноферментного аналізу (ІФА) проводили забір крові вранці натще, через 12 – 14 год. після останнього прийому їжі. Пробірку з кров'ю фіксували у вертикальному положенні впродовж 30 хвилин; згодом центрифугували при частоті обертів в 1500 g протягом 20 хвилин. Отриману плазму заморожували при температурі - 20 С°.

Вміст адреналіну визначали в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) на імуноферментному аналізаторі Stat fax 303+ згідно з інструкцією до тест-систем з використанням комерційного набору Kit RE59111 «IBL» (Німеччина). Лунки були покриті козлячими антикролячими антитілами. Додаткові рідкі антитіла, спрямованих до епітопу молекули антигену, зв'язувалися з планшеткою протягом інкубаційного часу. Антиген зразка інкубується в покритих фермент-кон'югованим другим антитілом (E-Ab) лунках, спрямованих в іншу ділянку молекули антигену. Після реакції субстрату інтенсивність отриманого кольору пропорційна до кількості антигену. Результати визначаються за допомогою використання стандартної кривої [271, 397].

Вміст норадреналіну визначали в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) на імуноферментному аналізаторі Stat fax 303+ згідно з інструкцією до тест-систем з використанням комерційного набору Kit RE59261 «IBL» (Німеччина). Лунки були покриті козлячими, антикролячими антитілами. Додаткові рідкі антитіла, спрямовані до епітопу молекули антигену, зв'язувалися з планшеткою протягом інкубаційного часу. Антиген зразка інкубується в покритих фермент-кон'югованим другим антитілом (E-Ab) лунках, спрямованих в іншу ділянку молекули антигену. Після реакції субстрату

інтенсивність отриманого кольору пропорційна до кількості антигену. Результати визначаються за допомогою використання стандартної кривої [132, 397].

Вміст серотоніну визначали в сироватці крові імуноферментним методом (ELISA) на імуноферментному аналізаторі Stat fax 303+ згідно з інструкцією до тест-систем з використанням комерційного набору фірми Kit RE59121 «IBL». Підготовка зразка (дериватизація серотоніну до N-ацилсеротоніну) – це була частиною розведення зразка й досягалася інкубацією відповідного зразка з ациліруючим реагентом. Процедура аналізу дотримувалася основного принципу конкурентного ELISA, згідно з якою існує конкуренція між біотинільованим та небіотинільованим антигеном для фіксованого числа сайтів, що зв'язують антитіла. Кількість біотинильованого антигену, зв'язаного з антитілом, обернено пропорційна концентрації аналіту в зразку. Коли система знаходилася в рівновазі, вільний біотинільований антиген видалявся стадією промивання й пов'язаний з антитілом біотинільований антиген визначався використанням стрептавидіну лужної фосфатази як маркера і п-нітрофенілфосфата як субстрата. Кількісне визначення невідомих досягалося шляхом порівняння ферментативної активності невідомих з кривою відповідності, підготовленою за допомогою відомих стандартів [158, 260, 397].

Вміст кортизолу визначали в сироватці крові імуноферментним методом (ELISA) на імуноферментному аналізаторі Stat fax 303+ згідно з інструкцією до тест-систем з використанням комерційного набору фірми 3625-300, Cortisol Test System «Monobind Inc.». В якості реагентів використовувалися антитіла, кон’югований фермент, нативний антиген. Після змішування біотинильованого антитіла, кон’югата фермент-антиген та сироватки, яка містить нативний антиген, виникає конкурентна реакція між нативним антигеном та кон’югатом фермент-антиген протягом обмеженої кількості ділянок зв’язування антитіл. На стінках мікролунок виникає одночасна реакція між біотином зв’язаним з антитілом та іммобілізованим стрептавадином. Ферментна активність у зв’язаній антитілом фракції є обернено пропорційною концентрації нативного антигену.

Використовуючи різні сироваткові значення відомих концентрацій антигену, будується крива, завдяки якій можна визначити концентрацію антигену [250, 397].

Дані дослідження проводилися в клініко-діагностичній лабораторії «Діамеб» (атестатат акредитації №013078, ліцензія № 071129).

Принципово важливою відмінністю визначення ЯЖ від клінічних та інструментальних методів, які традиційно застосовуються в медицині, є те, що оцінка стану хворого базується на його суб'єктивному сприйнятті, яке не завжди збігається з думкою лікаря та оточення і дозволяє скласти цілісну й об'єктивну картину стану хворого [62]. У медичній практиці широко використовується опитувальник MOS 36-Item Short-Form Healh Survey (MOS SF-36), розроблений J. E. Ware у 1992 р. Його методика призначена для вивчення всіх компонентів ЯЖ. Для створення цього опитувальника дослідниками MOS із 40 концепцій здоров'я були відібрані тільки 8, оскільки їх вивчення показало, що вони найчастіше використовуються на практиці в популяційних дослідженнях і найчастіше змінюються під впливом захворювання й лікування. Аналіз цих 8 концепцій показав, що саме вони є складовими характеристиками здоров'я, які включають функцію й дисфункцію, стрес і благополуччя, об'єктивні й суб'єктивні оцінки, позитивні й негативні самооцінки загального стану здоров'я. Серед усіх хворих на АГ (у перші два дні після прийняття в стаціонар) і добровольців із групи контролю проводилася загальна оцінка ЯЖ, пов'язана із здоров'ям за українськомовною версією опитувальника SF-36 (посібник), пункти якої згруповані у 8 шкал: 1 – фізичне функціонування (Physical Functioning – PF) відображає ступінь, при якому стан здоров'я дозволяє виконувати фізичні навантаження; 2 – рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning – RP), показує вплив фізичного стану на виконання повсякденних (рольових) обов'язків; 3 – шкала інтенсивності болю (Bodily Pain – BP) відображає вплив болю на повсякденну активність пацієнта; 4 – загальний стан здоров'я (General Health – GH) виражає уявлення хворого про власне здоров'я в даний момент; 5 – життєва активність (Vitality – VT) має на увазі суб'єктивне відчуття пацієнтом себе повним сил і енергії або, навпаки,

знесиленим; 6 – соціальне функціонування (Social Functioning – SF) визначається ступенем, при якому фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування); 7 – рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role-Emotional – RE), припускає оцінку ступеня, при якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності; 8 – психічне здоров'я (Mental Health – MH) характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний рівень позитивних емоцій. Показники кожної шкали оцінювалися в балах від 0 до 100: вища оцінка вказувала на вищий рівень ЯЖ. Усі вищеперераховані шкали формували 2 показники: фізичний (1–4 шкали) і психічний (5–8 шкали) компоненти здоров'я [62, 350].

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA-8 та пакету статистичних функцій програми "Microsoft Excel" на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Вираховували середню арифметичну величину M, середнє квадратичне відхилення δ, середню помилку середньої арифметичної m, число варіант (n), вірогідність різниці двох середніх арифметичних «p». Двобічні величини $p<0,05$ оцінювали достовірними. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом Пірсона. Обчислювали чутливість (Se), специфічність (Sp), позитивну та негативну прогностичну цінність, χ^2 критерій.

2.3. Розподіл когорти обстежених пацієнтів і схеми застосування лікувальних комплексів

Стратегія базової антигіпертензивної терапії в пацієнтів, включених у дисертаційне дослідження, базувалась на положеннях уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», який був затверджений наказом МОЗ України від № 384 від 24.05.2012 [66], і клінічної настанови Державного Експертного Центру Міністерства Охорони Здоров'я України та Асоціації Кардіологів України «Артеріальна гіпертензія», затвердженої в 2017 році [4], клінічної настанови 2018

Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [398]. Згідно нових рекомендацій ESC / ESH з артеріальної гіпертензії 2018 року були повністю представлені на Конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 цільові значення АТ при лікуванні були знижені до систолічного артеріального АТ менше 130 мм рт. ст. для пацієнтів молодше 65 років і менше 140 мм рт. ст. для літніх пацієнтів. Цільовий діастолічний артеріальний тиск становить тепер 80 мм рт. ст. Враховуючи думку провідних експертів вважали, що лікування артеріальної гіпертензії одним препаратам у більшості пацієнтів досить марно, тому що не завжди вдається досягти контролю АТ. Тому в якості базової терапії пацієнтам призначали комбінацію інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) в поєднанні з блокаторами кальцієвих каналів і / або тіазидними або тіазидоподібними сечогінними препаратами.

Базовою терапією у хворих на АГ були: інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл у середній добовій дозі (10,4±0,29) мг у поєднанні із гіпохлортіазидом у середній добовій дозі (13,4±0,33) мг (ПАО НПЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна), Наказ МОЗ України № 343 від 17.09.2002; інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл у середній добовій дозі (10,59±0,51) поєднанні із блокатором кальцієвих каналів амлодипіном у середній добовій дозі (5,4±0,67) мг («Gedeon Richter», Угорщина), Наказ МОЗ України № 230 від 25.05.2005.

Відповідно до проведеної рандомізації кількість хворих на АГ I ст., які отримували комбінацію іАПФ з БКК була – 20 (47,62 %), та поєднання іАПФ та діуретика – 22 (52,38 %). Відповідно 48 (46,60 %) пацієнтам із АГ II ст призачали іАПФ з БКК та 55 (53,40 %) – поєднання іАПФ та діуретика. Залежно від отриманого лікування пацієнти були розподілені на групи: I група (n=30) – пацієнти, які отримували базову терапію згідно з рекомендаціями по АГ. II група (n=40) – пацієнти, які отримували на фоні базової терапії препарат магнію («Магнікум» виробництва Київський вітамінний завод, Україна; 1 таблетка містить магнію лактату дигідрату 470 мг, що еквівалентно магнію 48 мг і

піридоксину гідрохлориду 5 мг) Наказ МОЗ України № 772 від 04.12.2007, в дозі 1 табл. 3 р/добу; III група (n=38) – пацієнти на фоні базової терапії приймали мебікар (Мебікар ІС виробництва ІнтерХім, Україна) Наказ МОЗ України № 485 від 21.08.2008 в дозі 300 мг по 1 табл 3 р/добу; IV група (n=37) – пацієнти, які на фоні базової терапії приймали мебікар в дозі 300 мг 3 р/добу та препарат магнію в дозі 1 таб. 3 р/добу. Тривалість терапії – 1 місяць.

Також згідно вищенаведених директивних документів щодо ведення пацієнтів із АГ проводилася стратифікація ризику, корекція способу життя, дієта, гіполіпідемічна терапія. Пацієнтам була рекомендована DASH дієта, їх також детально проінформували про необхідні дії щодо зниження ризику кардіоваскулярних ускладнень – про шкоду тютюнопаління, надмірного вживання алкоголю, малоактивного способу життя, тощо. В якості гіполіпідемічної терапії застосовувався інгібітор 3-гідрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктази розувастатин (2,5±0,05) мг («KRKA», Словенія) Наказ МОЗ України№ 76 від 18.02.2015 р.

Матеріали розділу опубліковані:

1. Гринів ОІ. Патогенетичні механізми формування стійкої артеріальної гіпертензії при хронічному психоемоційному напруженні та щляхи корекції. Art of medicine. 2018; 1 (5): 35–41. [28]
2. Гринів ОІ, Глушко ЛВ, Позур НЗ. Оцінка ефективності препаратів магнію у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії. Матер. XVI з'їзду всеукраїнського лікарського товариства. 2017; Кам′янець Подільський; 2017, 150. [21]

РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА РАННІХ СТАДІЯХ

3.1. Оцінка факторів ризику та особливості перебігу артеріальної гіпертензії I-II стадії

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна із основних причин розвитку серцево-судинних катастроф, а її поєднання з класичними (традиційними) чинниками серцево-судинного ризику (спадковість, вік, ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемія тощо) значною мірою ускладнює перебіг захворювання та погіршує прогноз [398].

Як представлено в табл. 3.1, пацієнти із АГ II стадії достовірно частіше палили порівняно із пацієнтами із АГ I ст. (χ^2=5,236; p<0,05), мали ускладнений спадковий гіпертензивний анамнез (χ^2=13,581; p<0,05), зазвичай визнавали вживання калорійної, масної й надмірно солоної їжі (χ^2=5,326; p<0,05), мали надмірну масу тіла (χ^2=9,951; p<0,05).

Таблиця 3.1

Анамнестичні та поведінкові особливості у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадій, абсолютне значення, (%)

Групи	АГ I ст., n=42, 100 %		АГ II ст., n=103, 100 %	
	n	%	n	%
Паління	6	14,29	34	33,01
Часте вживання алкоголю	17	40,47	44	42,72
Обтяжений спадковий анамнез	8	19,05	53	51,46
Ожиріння	19	45,24	75	72,82
Нераціональне харчування	30	29,13	52	50,49
Недостатня фізична активність	16	15,53	47	45,63

Проте хворі обидвох стадій практично з однаковою частотою не заперечували вживання алкоголю (χ^2=0,062; p>0,05) та мали неналежну фізичну активність (χ^2=0,690; p>0,05).

Для визначення ступеня нікотинової залежності був використаний стандартний тест Фагестрема, згідно якого тривалість паління цигарок у пацієнтів із АГ І ст. складала (10,82±1,07) року, середнє вживання кількості цигарок у день – (1,25±0,02) пачко/дня. У хворих із АГ ІІ ст., відповідно, (18,22±1,37) року і (1,75±0,09) пачко/дня.

Для вивчення можливого впливу вживання алкоголю на перебіг АГ пацієнтам при зборі анамнезу було запропоновано відповісти на питання спеціальних загальноприйнятих валідних міжнародних тестів – опитувальники CAGE, MAST (Michigan Alcoholism Screening Test), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), рекомендованих директивними документами МОЗ України [80]. Більшість пацієнтів анамнестично не заперечували епізодичне вживання алкоголю в невеликих дозах [81].

За результатами дослідження часте вживання алкоголю відмітили більше 40 % пацієнтів з АГ І ст. та 42,72 % пацієнти з АГ ІІ ст. Решта хворих стверджували, що вживають алкоголь періодично.

За даними скринінг-тесту на діагностику алкогольної залежності CAGE (табл. 3.2) негативно відповіли або дали відповідь «так» на 1 запитання 13 (30,95 %) пацієнтів з АГ І ст. та 33 (32,39 %) пацієнти з АГ ІІ ст., на 2 запитання дали 14,29 % пацієнтів з АГ І ст. та 17,91 % пацієнтів з АГ ІІ ст., відповідно, на 3 запитання та на всі 4 запитання позитивної відповіді в пацієнтів в обидвох групах нами не було отримано. Середні значення, відповідно, в обидвох групах – (1,29±0,07) бала та (1,64±0,19) бала (p>0,05, p>0,05). Такий результат підтверджує ймовірне вживання алкоголю в майже третини пацієнтів.

На нашу думку, найбільш достовірну інформацію стосовно потенційної алкогольної залежності отримано в результаті аналізу тесту на алкогольну залежність Університету штату Мічіган (MAST) [233]. Підозру на часте вживання алкоголю та потенційний розвиток залежності від алкоголю (5-7 бала) виявлено в

35 % хворих обох стадій. Решта хворих алкогольну залежність заперечували. Середні значення відповідно становлять (3,48±0,73) бала та (3,72±0,49) бала (p>0,05) у пацієнтів з АГ I-II ст.

При аналізі середніх результатів використання тесту AUDIT для оцінки важкості розладів, пов'язаних із вживанням надмірних доз алкоголю, можна констатувати, що патологічна поведінка стосовно алкоголю не була притаманна пацієнтам із АГ I та II ст. Алкогольна залежність, яка потребує консультації та, можливо, лікування в нарколога виявлена у 14,29 % пацієнтів із АГ I ст. та 12,62% пацієнтів із АГ II ст. Середні значення цього опитувальника, відповідно, становили: (11,65±0,93) бала та (13,61±0,81) бала (p>0,05).

Таблиця 3.2

Залежність від алкоголю в обстежених хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадій, n (%)

Тести \ Групи хворих		АГ I ст. n=42, 100 %		АГ II ст. n=103, 100 %	
		n	%	n	%
1		2	3	4	5
CAGE:	0-1 бал	29	69,05	70	67,61
	2 бали	13	30,95	33	32,39
	3-4 бали	-	-	-	-
	середні значення, M±m (бали)	1,29±0,07		1,64±0,19*	
MAST	0-4 бали	27	64,29	66	64,08
	5-7 балів	15	35,71	37	35,92
	7-54 бали	-	-	-	-
	середні значення, M±m (бали)	3,48±0,73		3,72±0,49	

Продовження таблиці 3.2

1		2	3	4	5
AUDIT	0-15 балів	36	85,71	90	87,38
	16-19 балів	6	14,29	13	12,62
	20-40 балів	-	-	-	-
	середні значення, M±m (бали)	11,65±0,93		13,61±0,81	

Примітка: * – p<0,05 – статистично достовірна відмінність показників I та II стадії

У пацієнтів обох стадій із нормальною масою тіла (25,0>ІМТ>18,5) за шкалою емоційної харчової поведінки встановлено наступні рівні: в I ст. (42,82±1,98) бала та в II ст. (44,01±1,15) бала, що підтверджують контрольованість у прийомі їжі та відсутність значущої залежності від об'єму та характеру їжі (табл. 3.3). У пацієнтів із ІМТ>30,0 проблеми з надлишковою масою тіла супроводжувались емоційною амбівалентністю, про що свідчать достовірно нижчі показники в I ст. – (22,84±1,28) бала (p<0,05) та в II ст. – (11,22±0,93) бала (p<0,05).

Натомість у пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням обох стадій встановлено достовірно вищі показники за шкалами екстернальної та обмежувальної харчової поведінки, відповідно при I ст. – (31,72±1,29) бала, (p<0,05) і (44,25±1,94) бала, (p<0,05) та при II ст. – (36,28±1,81) бала, (p<0,05) і (45,29±1,64) бала, (p<0,05).

Таблиця 3.3

Стан харчової поведінки у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадій, бала (M±m)

Групи хворих / Шкали, бали	АГ I ст., n=42		АГ II ст., n=103	
	25,0>ІМТ>18,5	ІМТ >25,0	25,0>ІМТ>18,5	ІМТ >25,0
1	2	3	4	5

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
Шкала емоційної харчової поведінки	42,82±1,98	22,84±1,28	44,01±1,15	11,22±0,93*
Шкала екстернальної харчової поведінки	16,82±0,88	31,72±1,29	17,16±1,03	36,28±1,81*
Шкала обмежувальної харчової поведінки	15,15±1,29	44,25±1,94	16,23±1,34	45,29±1,64*

Примітка: * – $p<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників I та II стадії АГ

Таким чином, порушення харчової поведінки необхідно розглядати як комплексну проблему, що поєднує в собі як психологічні, так і фізіологічні фактори. Порушення харчової поведінки перешкоджають повноцінному функціонуванню людини через надмірне споживання їжі, що призводить до надмірної ваги та, впливає на особливість життя людини.

У табл. 3.4 представлений аналіз ліпідного спектра крові у пацієнтів із АГ I-II ст.

Таблиця 3.4

Показники ліпідного спектру крові у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадії, (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Здорові (n=20)	АГ I ст. n=42	АГ II ст. n=103
1	2	3	4
Загальний ХС, мМоль/л	4,70±0,16	6,26±0,41*	7,03±0,19*/#
Δ%		24,92	33,14
Δ^1%			10,95

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
ХС ЛПНЩ, мМоль/л Δ% $Δ^1$%	3,80±0,22	4,28±0,10* 11,21	4,59±0,11*/# 17,21 6,75
ТГ, мМоль/л Δ% $Δ^1$%	1,12±0,05	1,53±0,06* 26,79	1,72±0,08*/# 34,88 11,05
ХС ЛПВЩ, мМоль/л Δ% $Δ^1$%	1,33±0,10	1,15±0,04* -13,53	1,10±0,03* -17,29 -4,34

Примітки:
1. * – p<0,05 – статистично достовірна відмінність показників I / II ст. АГ з здоровими;
2. # – p<0,05 – статистично достовірна відмінність показників Іст. та II ст. АГ, відповідно

У пацієнтів I ст. АГ виявлені підвищення рівнів ХС, ХС ЛПНЩ і ТГ порівняно із здоровими на 24,92 % (p<0,05),11,21 % (p<0,05), 26,79 % (p<0,05), та зниження рівня ХС ЛПВЩ на 13,33 % (p<0,05), відповідно. У пацієнтів із АГ II ст. відхилення показників ліпідного спектру (ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ і ХС ЛПВЩ) в бік підвищення атерогенності достовірно виразніші порівняно з здоровими – на 33,14 % (p<0,05), 17,21 % (p<0,05), 34,88 % (p<0,05), 17,29 % (p<0,05) та показниками пацієнтів I ст. АГ – на 10,95 % (p<0,05), 6,75 % (p<0,05), 4,34 % (p>0,05), відповідно.

Основними клінічними ознаками у хворих на АГ II стадії були біль голови різної локалізації та інтенсивності, запаморочення, серцебиття, біль в ділянці серця, задишка, порушення сну, загальна слабкість, швидка втомлюваність, метеозалежність (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Основні скарги у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадії, абсолютне значення, (%)

Групи / Скарги	АГ I ст. n=42, 100 %		АГ II ст. n=103, 100 %	
	n	%	n	%
Головний біль різної локалізації	39	92,86	101	98,06
Виражена загальна слабкість	22	52,38	83	80,58
Швидка втомлюваність	25	59,52	76	73,79
Запаморочення	15	35,71	89	86,41
Задишка при звичайному фізичному навантаженні	6	14,29	59	57,28
Порушення сну	16	38,09	91	88,35
Серцебиття	8	19,05	49	47,57

Основними скаргами у пацієнтів із АГ I ст. були головний біль різноманітної локалізації (92,86 %), частіше стискаючого характеру (як обруч), зниження працездатності та невмотивована швидка втомлюваність (59,52 %). Біля третини пацієнтів вказували на головокружіння та відчуття запаморочення (35,71 %) і порушення сну (38,09 %).

Для пацієнтів із АГ II стадії були притаманні: загальна слабкість – 80,58 % (χ^2=11,878; p<0,001), головокружіння та запаморочення – 86,41 % (χ^2=37,804; p<0,001). Достовірно частіше пацієнти цієї групи мали порушення сну – у 88,35 % (χ^2=38,961; p<0,001), відчували серцебиття – 47,57 % (χ^2=10,175; p<0,05) та скаржились на задишку при незначному фізичному навантаженні – 57,28 % (χ^2=22,300; p<0,001).

Оцінку функціонального стану печінки та нирок у пацієнтів із АГ I-II ст. представлено в табл. 3.6. Слід зауважити, що в пацієнтів із АГ I стадії основні враховані показники були достовірно вищі за показники здорових, а саме, рівень АлАт, АсАТ, γ-ГПТ, креатиніну та сечовини зростали на 41,13 % (p<0,05),

39,25 % (p<0,05), 21,02 % (p<0,05) та на 17,93 % (p<0,05), а ШКФ сповільнювалась на 12,34 % (p<0,05)

Таблиця 3.6

Показники функціонального стану печінки та нирок у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадії, (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Здорові (n=20)	АГ I ст. n=42	АГ II ст. n=103
АлАТ, U/L Δ% Δ^1%	22,50±1,12	38,22±1,44* 41,13	42,47±1,09*/# 47,02 10,01
АсАТ, U/L Δ% Δ^1%	23,30±2,01	36,71±1,83* 39,25	46,38±1,01*/# 49,76 20,85
γ-ГПТ, U/L Δ% Δ^1%	174,00±9,39	220,31±7,09* 21,02	226,67±4,33* 23,24 2,81
Креатинін, мкмоль/л Δ% Δ^1%	85,01±6,96	126,36±3,15* 32,72	131,31±2,48* 35,26 3,77
Сечовина, ммоль/л Δ% Δ^1%	4,99±0,03	6,08±0,07* 17,93	6,89±0,02*/# 27,58 11,76
CKD-EPI, мл/хв./1,73 $м^2$ Δ% Δ^1%	107,52±4,16	94,25±2,26* -12,34	89,37±2,13*/# -16,88 -5,17

Примітки:
1. * – p<0,05 – статистично достовірна відмінність показників I / II ст. АГ з здоровими;
2. # – p<0,05 – статистично достовірна відмінність показників Iст. та II ст. АГ

Прогресування АГ супроводжувалось напруженням функціонального стану печінки та нирок, що відобразилось підвищенням рівня АлАт, АсАТ, γ-ГПТ, креатиніну й сечовини відповідно на 47,02 % (p<0,05), 49,76 % (p<0,05), 23,24 % (p<0,05), 35,26 % (p<0,05), 27,58 % (p<0,05) порівняно з здоровими та порівняно з

показниками при АГ I ст. – 10,01 % (p<0,05), 20,85 % (p<0,05), 11,76 % (p<0,05), (окрім рівнів γ-ГПТ і креатиніну). Також у пацієнтів із АГ II ст. знижувалась ШКФ порівняно із АГ I ст. та показниками здорових.

При дослідженні були одержані дані про достовірне зниження якості життя (ЯЖ) у хворих на АГ I-II стадій в порівнянні з здоровими людьми за всіма шкалами опитувальника SF-36 (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Показники якості життя у пацієнтів із артеріальною гіпертензією I і II стадії (M±m) за результатами опитувальника SF-36 (M±m)

Показники, бали	Здорові, n=20	АГ I ст, n=42	АГ II ст, n=103
1	2	3	4
PF	87,0±3,2	68,1±2,7*	52,4±2,1*/●
RP	85,2±1,7	43,9±2,4*	31,8±1,5*
BP	89,3±2,4	54,6±2,0*	34,5±1,6*/●
GH	84,5±3,1	56,3±2,1*	29,7±1,4*/●
VT	77,4±3,4	57,2±1,9*	29,3±1,2*/●
SF	76,2±2,5	54,7±2,3*	40,2±2,1*
RE	67,5±2,8	34,0±1,8*	28,5±1,6*
MH	72,0±3,2	46,5±2,2*	30,2±1,9*/●
PH	84,7±3,1	55,7±2,5*	37,1±2,3*
MH1	73,2±2,8	48,1±2,3*	31,1±1,7*/●

Примітки: * – статистична достовірність відмінності показників із АГ I ст. і АГ II ст. в порівнянні з здоровими, p<0,05.

● – статистична достовірність відмінності показників із АГ II ст. в порівнянні з АГ I ст, p<0,05.

У хворих на АГ I ст. відзначалося погіршення якості життя порівняно із здоровими. Зокрема, показник PF був нижчим на 21,7 % (p<0,05), RP – на 48,5 % (p<0,05), BP – на 38,9 % (p<0,05), GH – на 32,4 % (p<0,05), VT – на 26,1 % (p<0,05), SF – на 28,2 % (p<0,05), RE – на 49,6 % (p<0,05), MH – на 35,4 % (p<0,05).

У хворих на АГ II ст. відзначалося вираженіше погіршення якості життя порівняно із здоровими та з відповідними показниками у хворих із АГ I ст. Зокрема, показник PF був нижчим на 39,8 % та на 23,1 % , відповідно, (p<0,05), RP – на 62,8 % та на 27,6 %, відповідно, (p<0,05), BP – на 61,4 % та на 38,8 %, відповідно, (p<0,05), GH – на 64,9 % та на 47,2 %, відповідно, (p<0,05), VT – на 62,1% та на 48,8 %/, відповідно, (p<0,05), SF – на 47,2 % та на 26,5 %, відповідно, (p<0,05), RE – на 57,8 % та на 16,1 %, відповідно, (p<0,05), MH – на 58,0 % та на 35,1 %, відповідно, (p<0,05).

Інтегровані показники фізичного й психічного компонентів здоров’я у хворих на АГ в порівнянні з показниками здорових також були достовірно нижчими, особливо при прогресуванні хвороби і формуванні II стадії. Зокрема, середнє значення інтегрованого показника фізичного компонента здоров’я (PH) у хворих на АГ I ст. було нижчим на 34,2 % (p<0,05), психічного компонента здоров’я (MH1) – на 34,3 % (p<0,05) порівняно з таким у групі здорових. У хворих із АГ II ст. інтегровані показники фізичного та психічного компонентів здоров’я знижувалися більшим чином: показник PH був нижчим порівняно з таким у здорових на 56,2 % (p<0,05), порівняно з таким у хворих I групи – на 33,4 % (p<0,05), MH1– на 57,5 % і 35,3 %, відповідно, (p<0,05).

Таким чином, пацієнти із АГ II стадії в порівнянні з пацієнтами з АГ I стадії достовірно частіше палили, мали ускладнений спадковий гіпертензивний анамнез, порушену харчову поведінку та надмірну масу тіла. Проте пацієнти обидвох стадій практично з однаковою частотою не заперечували вживання алкоголю та мали неналежну фізичну активність. Із прогресуванням АГ пацієнти частіше скаржились на посилення болю голови різної локалізації та інтенсивності, запаморочення, серцебиття, біль в ділянці серця, задишку, порушення сну,

загальну слабкість та зниження працездатності, швидку втомлюваність, метеозалежність.

Отже, за результатами дослідження можна констатувати, що прогресування АГ супроводжується погіршенням функціонального стану нирок, а саме зростанням рівня сироваткового креатиніну та сповільнення ШКФ. Відмічено незначне підвищення рівнів амінотрансфераз, проте такі зміни не мали клінічного значення.

Також встановлено, що в досліджуваних хворих ліпідограма вказує на II А тип дисліпідемії за Фредріксоном (підвищення рівня загального холестерину та ХС ЛПНЩ при нормальному значенні тригліцеридів і зниження рівня ЛПВЩ).

Достовірність частоти таких модифікованих факторів ризику АГ як порушення харчової поведінки, надмірна маса тіла, паління, недостатня фізична активність та неналежний сон, поряд із порушенням ліпідного обміну та погіршення функціонування нирок узгоджувалась із прогресування АГ I-II стадії.

У хворих АГ, особливо при прогресуванні хвороби спостерігаються достовірно нижчі показники ЯЖ в порівнянні з практично здоровими особами.

3.2. Результати добового моніторування артеріального тиску в пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії

Добове моніторування АТ (ДМАТ) широко застосовується в клінічній практиці. Даний метод може вважатися одним з найважливіших досягнень у кардіології, особливо при веденні хворих на АГ, про що свідчить надзвичайно велика увага, яка надана інтерпретації цього методу у 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [398]. Даний метод надає клінічно важливу інформацію завдяки можливості оцінки рівня АТ в умовах звичайної активності пацієнта, великій кількості вимірювань упродовж доби, у тому числі в нічні години, аналізу характеру циркадних коливань і варіабельності АТ. У табл. 3.8 наведено результати ДМАТ в обстежених осіб.

Таблиця 3.8

Характеристика добового моніторування артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадій, (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Здорові (n=20)	АГ I ст. n=42	АГ II ст. n=103
1	2	3	4
САТдб, мм рт.ст.	114,72±6,65	146,25±3,42*	156,72±6,82*
ДАТдб, мм рт.ст.	69,65±3,25	95,86±2,73*	108,29±8,21*
САТд, мм рт.ст.	116,83±8,53	149,72±4,03*	159,86±6,36*
ДАТд, мм рт.ст.	71,53±4,42	96,72±2,72*	103,80±1,19*
САТн, мм рт.ст.	105,29±5,04	139,29±4,13*	145,44±4,72*
ДАТн, мм рт.ст.	64,22±2,36	89,72±4,64*	94,95±5,07*
варСАТдб, мм рт.ст.	11,51±0,83	15,95±0,31*	17,99±0,76*
варДАТдб, мм рт.ст.	8,07±0,41	11,04±0,15*	12,72±0,66*/#
варСАТд, мм рт.ст.	10,51±0,52	12,28±0,13*	19,89±0,53*/#
варДАТд, мм рт.ст.	7,72±0,16	8,86±0,23*	10,17±0,83*
варСАТн, мм рт.ст.	7,91±0,38	9,09±0,17*	13,72±1,92*/#
варДАТн, мм рт.ст.	5,83±0,16	6,22±0,11*	8,88±1,34*/#
ІЧ САТдб, %	5,16±0,04	22,72±1,11*	45,71±2,06*/#
ІЧ ДАТдб, %	3,68±0,02	15,66±1,01*	24,43±1,71*/#

Примітки:
1. * – $p<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників I / II ст. зі здоровими;
2. # – $p<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників I ст. та II ст.

Встановлено, що між досліджуваними показниками хворих обидвох клінічних стадій та здоровими осібами не спостерігається достовірна різниця (табл. 3.8). Так, значення САТдб у пацієнтів із АГ ІІ ст. недостовірно переважали відповідні показники із АГ І ст. на 6,68 % (p>0,05) і здорових та на 26,80 % (p<0,05), відповідно. Також відмічалася закономірність показників ДАТдб на 11,47% (p>0,05) і на 35,68 % (p<0,05), відповідно. Не було отримано статистично значущої різниці між хворими на АГ І ст. та АГ ІІ ст. за такими показниками: САТд – 6,34 % (p>0,05), ДАТд – 6,82 % (p>0,05), САТн – 4,23 % (p>0,05), ДАТн – 5,51 % (p>0,05). Показники варіабельності АТ у пацієнтів з АГ обидвох стадій спостереження достовірно переважали відповідні показники здорових осіб. При цьому варСАТдб, варДАТн, варСАТн, хворих на АГ ІІ ст. не були вірогідно вищими від аналогічних показників пацієнтів з АГ І ст. на 11,24 % (p>0,05), 12,88 % (p>0,05), відповідно. Натомість, варДАТдб, варСАТд, варДАТн хворих на АГ ІІ ст. були вірогідно вищими від аналогічних показників пацієнтів з АГ І ст. 38,26 % (p<0,05), 33,75% (p<0,05) і на 29,95 % (p<0,05), відповідно. Індекс часу (ІЧ) гіпертензії був підвищений відносно показників здорових, як з АГ І ст., так із АГ ІІ ст. При цьому показники ІЧ САТдб та ІЧ ДАТдб були підвищеними в пацієнтів з АГ ІІ ст. в порівнянні з аналогічними показниками АГ І ст. на 50,30 % (p<0,05) і на 35,90 % (p<0,05).

При аналізі показників ДМАТ в залежності від віку (табл. 3.9) було виявлено деякі особливості. У віковій категорії 45-60 років хворих на АГ І ст. спостерігалися достовірно вищі показники САТдб на 5,23 % (p<0,05), ДАТдб на 4,19 % (p<0,05), ДАТд − на 5,67 % (p<0,05), порівняно з хворими віком до 22-44 роки. Такі параметри варіабельності АТ як, варСАТд, варСАТн, варДАТдб, варДАТд, варДАТн достовірно переважали у пацієнтів віком 45-60 років і склали 19,03 % (p<0,05), 22,15 % (p<0,05), 10,51 % (p<0,05), 7,12 % (p<0,05), 16,48 % (p<0,05), відповідно. Індекс часу гіпертензії був підвищений відносно показників здорових в обох вікових групах. При цьому показники ІЧ САТдб та ІЧ ДАТдб у пацієнтів з АГ І ст. у віці 45-60 років були вищими в порівнянні з пацієнтами молодшого віку на 47,16 % (p<0,05) і на 30,88 % (p<0,05), відповідно. Натомість

наступні показники – САТд, САТн, ДАТн та варСАТдб не мали достовірної відмінності у двох вікових групах (p>0,05).

У віковій категорії 45-60 років хворих на АГ II ст. спостерігалися достовірно вищі показники САТдб на 8,41 % (p<0,05), САТд − на 4,91 % (p<0,05), САТн − на 5,92 % (p<0,05), ДАТдб на 5,76 % (p<0,05), ДАТд − на 6,39 % (p<0,05), ДАТн − на 5,20 % (p<0,05) в порівнянні з хворими віком 22-44 роки. Такі параметри варіабельності АТ як варСАТдб, варСАТд, варСАТн, варДАТдб, варДАТд, варДАТн достовірно переважали у пацієнтів віком 45-60 років і склали 13,12 % (p<0,05), 8,89 % (p<0,05), 9,82 % (p<0,05), 18,02 % (p<0,05), 15,42 % (p<0,05), 9,02% (p<0,05), відповідно. ІЧ гіпертензії був підвищений відносно нормативних значень в обох вікових групах. При цьому показники ІЧ САТдб та ІЧ ДАТдб у пацієнтів з АГ II ст. у віці 45-60 років були вищими в порівнянні з пацієнтами молодшого віку на 3,58 % (p<0,05) і на 6,01 % (p<0,05), відповідно.

У віковій категорії хворих на АГ II ст. 45-60 років в порівнянні з пацієнтами на АГ I ст. цієї ж вікової категорії (табл. 3.9) спостерігалися не достовірно вищі показники САТдб на 5,32 % (p>0,05), САТд − на 5,99 % (p>0,05), САТн − на 4,45% (p>0,05), ДАТдб на 3,73 % (p>0,05), ДАТд − на 4,34 % (p>0,05), ДАТн − на 5,88 % (p>0,05) в порівнянні з хворими віком до 22-44 роки. Такі параметри варіабельності АТ як варСАТдб, варСАТд, варСАТн, варДАТдб, варДАТд, варДАТн достовірно переважали у пацієнтів віком 45-60 років на АГ II ст. в порівнянні з пацієнтами з АГ I ст. і становили 12,58 % (p<0,05), 17,06 % (p<0,05), 11,30 % (p>0,05), 11,77 % (p>0,05), 11,14 % (p>0,05), 7,26 % (p>0,05), відповідно. Індекс часу гіпертензії був підвищений відносно контрольних значень в обох вікових групах. При цьому показники ІЧ САТдб та ІЧ ДАТдб у пацієнтів з АГ II ст. у віці 45-60 років були вищими в порівнянні з пацієнтами молодшого віку на 4,19 % (p<0,05) і на 6,00 % (p<0,05), відповідно.

Таблиця 3.9

Характеристика добового моніторування артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадій залежно від віку, (M±m)

Показник, одиниці вимірю-вання	Здорові (n=20)	АГ I ст. n=42		АГ II ст. n=103	
		22-44 (n=36)	45-60 (n=30)	22-44 (n=30)	45-60 (n=73)
1	2	3	4	5	6
САТдб, мм рт.ст.	114,72± 6,65	147,22± 1,21*	155,34± 6,22*	150,28± 6,22*	164,08± 2,43*
ДАТдб, мм рт.ст.	69,65± 3,25	96,17± 3,73*	100,38± 4,25*	98,27± 6,07*	104,28± 4,91*
САТд, мм рт.ст.	116,83± 8,53	149,06± 5,15*	152,46± 4,06*	154,22± 5,15*	162,18± 6,17*
ДАТд, мм рт.ст.	71,53± 4,42	97,07± 4,03*	102,91± 3,35*	100,71± 5,64*	107,58± 4,93*
САТн, мм рт.ст.	105,29± 5,04	140,42± 5,93*	143,12± 2,07*	140,72± 2,22*	149,79± 6,08*
ДАТн, мм рт.ст.	64,22± 2,36	91,07± 6,64*	91,25± 2,62*	91,73± 3,24*	96,76± 2,93*
варСАТдб, мм рт.ст.	11,51± 0,83	15,94± 3,33*	16,26± 0,34*	16,16± 0,34*	18,60± 1,65*
варДАТдб, мм рт.ст.	8,07± 0,41	9,79± 0,27*	10,94± 0,39*	10,19± 0,73*/#	12,43± 0,51*/#
варСАТд, мм рт.ст.	10,51± 0,52	13,74± 0,41*	16,97± 1,22*	18,64± 1,01*/#	20,46± 0,55*/#

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4	5	6
варДАТд, мм рт.ст.	7,72± 0,16	9,26± 0,73*	9,97± 0,51*	9,49± 0,61*	11,22± 4,72*
варСАТн, мм рт.ст.	7,91± 0,38	9,77± 0,47*	12,55± 1,08*	12,76± 1,17*/#	14,15± 1,06*/#
варДАТн, мм рт.ст.	5,83± 0,16	7,04± 0,33*	8,43± 0,17*	8,27± 0,39*	9,09± 0,71*
ІЧ САТдб, %	5,16± 0,04	23,28± 1,09*	44,06± 0,12*	44,34± 0,15*/#	45,99± 1,22*
ІЧ ДАТдб, %	3,68± 0,02	16,14± 0,64*	23,35± 0,33*	23,65± 0,54*/#	25,16± 2,88*

Примітки: 1. * – p<0,05 – достовірна відмінність показників I / II ст. з здоровими;

2. # – p<0,05 – достовірна відмінність між показниками I ст. та II ст.

Було проведено аналіз показників ДМАТ в обстежених осіб залежно від статі (табл. 3.10). Так, у пацієнтів з АГ I ст. за показниками САТдб, ДАТдб, САТд, ДАТд, САТн, ДАТн не спостерігалося статистично значущих відмінностей між чоловіками та жінками. За параметрами варСАТдб, варДАТдб, варДАТд, варДАТн, ІЧ САТдб та ІЧ ДАТдб особи чоловічої статі не достовірно переважали жіночу на 8,78 % (p>0,05), на 4,26% (p>0,05), 5,35 % (p>005), 14,06 % (p>0,05), 4,34 % (p>0,05) та на 6,74 % (p>0,05), відповідно. В той же час, жінки мали достовірно вищі значення таких показників, як варСАТд на 15,69 % (p<0,05), варСАТн на 16,21 % (p<0,05).

У той же час, серед чоловіків з АГ II ст. параметри показників ДМАТ були достовірно вищі, ніж серед жінок: ДАТ дБ – на 4,27 % (p<0,05), варДАТд – на 10,33 % (p<0,05), варСАТн – на 7,49 % (p<0,05).

Таблиця 3.10

Характеристика добового моніторування артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадій залежно від статі, (M±m)

Показник, одиниці вимірю-вання	Здорові (n=20)	АГ I ст. n=42		АГ II ст. n=103	
		чоловіки (n=23)	жінки (n=16)	чоловіки (n=43)	жінки (n=73)
1	2	3	4	5	6
САТдб, мм рт.ст.	114,72± 6,65	144,59± 4,46*	142,79± 3,36*	156,28± 4,13*	164,08± 2,43*
ДАТдб, мм рт.ст.	69,65± 3,25	97,52± 4,55*	95,28± 2,12*	99,72± 5,64*	104,28± 4,91*
САТд, мм рт.ст.	116,83± 8,53	149,88± 2,73*	148,82± 1,78*	158,76± 5,15*	162,18± 6,17*/#
ДАТд, мм рт.ст.	71,53± 4,42	97,72± 4,09*	95,81± 2,17*	107,58± 4,93*	102,99± 2,71*
САТн, мм рт.ст.	105,29± 5,04	140,05± 2,46*	138,89± 3,39*	147,27± 4,71*	149,79± 6,08*
ДАТн, мм рт.ст.	64,22± 2,36	88,86± 5,15*	88,34± 2,79*	95,05± 2,73*	96,76± 2,93*
варСАТдб, мм рт.ст.	11,51± 0,83	16,16± 0,93*	14,74± 1,04*	17,62± 3,46*	18,60± 1,65*
варДАТдб, мм рт.ст.	8,07± 0,41	11,97± 0,31*	11,46± 3,14	12,37± 0,18*	12,43± 0,51*
варСАТд, мм рт.ст.	10,51± 0,52	12,09± 1,77*	14,34± 2,75*	19,94± 1,24*/#	20,46± 0,55*/#
варДАТд, мм рт.ст.	7,72± 0,16	9,15± 0,66*	8,66± 0,35*	11,22± 4,72*/#	10,06± 0,36*/#

Продовження таблиці 3.10

1	2	3	4	5	6
варСАТн, мм рт.ст.	7,91± 0,38	8,17± 0,44*	9,75± 0,33*	14,15± 1,06*/#	13,09± 0,22*/#
варДАТн, мм рт.ст.	5,83± 0,16	6,97± 0,17*	5,99± 0,22*	8,07± 0,31*/#	9,09± 0,71*/#
ІЧ САТдб, %	5,16± 0,04	22,03± 1,64*	23,03± 1,43*	44,51± 2,16*/#	45,99± 1,22*/#
ІЧ ДАТдб, %	3,68± 0,02	16,16± 1,08*	15,07± 1,22*	26,82± 1,49*/#	25,16± 2,88*/#

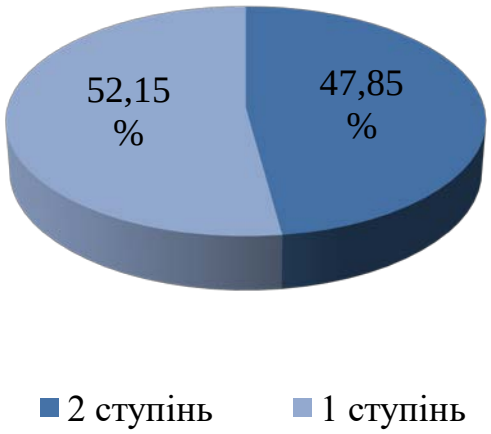
Примітки: 1. – $p<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників I / II ст. з здоровими;

2. # – $p<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників I ст. та II ст.

На противагу цьому, за цифрами САТдб, ДАТдб, варСАТдб, варДАТн, ІЧ САТдб у хворих жіночої статі не вірогідно переважали дані чоловіків на 4,75 % ($p>0,05$), 4,37 % ($p>0,05$), 5,26 % ($p>0,05$), 11,22 % ($p>0,05$) та на 3,22 % ($p>0,05$), відповідно. Також не було виявлено статистично значущих відмінностей за такими параметрами: САТд, САТн, ДАТн, варДАТдб, варДАТд, варДАТн та ІЧ САТдб, а саме: 2,10 % ($p>0,05$), 1,68 % ($p>0,05$), 1,76 % ($p>0,05$), 0,48 % ($p>0,05$).

На рис. 3.1 продемонстрований розподіл пацієнтів першої і другої стадій в залежно від ступеня АГ.

У хворих на АГ I ст. переважав 1 ступінь стійкого підвищення АТ – 52,15 % випадків, тоді як у пацієнтів другої стадії легка АГ склала 45,63 %. Водночас помірна АГ у пацієнтів першої стадії була притаманна 19,05 % обстежених, тоді як у пацієнтів із АГ II ст. – вдвічі частіше (48,54 %).



А) Б)

Рис. 3.1 Розподіл хворих залежно від ступеня артеріальної гіпертензії,
А) – пацієнти з АГ І стадії; Б) – пацієнти з АГ ІІ стадії.

Аналіз показників добового моніторингу артеріального тиску у обстежених хворих (табл. 3.11) у залежності від ступеня АГ виявив наступні закономірності. Так, у пацієнтів з АГ І ст. в міру збільшення важкості АГ було встановлено наявність вірогідних відмінностей між підгрупами за показниками АТ (1 та 2 ступенів): САТдб – вищий на 12,14 % (p<0,05), ДАТдб – 6,82 % (p<0,05), САТд – 12,58 % (p<0,05), ДАТд – 7,11 % (p<0,05), варСАТдб – 18,71 % (p<0,05), варСАТд – 13,32% (p<0,05), варСАТн – 9,35 % (p<0,05), ІЧ САТдб –18,79 % (p<0,05), ІЧ ДАТдб – 15,28 % (p<0,05). У той же час, за САТн – 4,91 % (p>0,05), ДАТн, мм – 4,26 % (p>0,05), варДАТдб – 4,44 % (p>0,05), варДАТн – 3,86 % (p>0,05) порівнювані підгрупи суттєво не відрізнялись між собою.

Пацієнти з АГ ІІ ст. з урахуванням важкості перебігу захворювання продемонстрували статистично не значущі відмінності за показниками коливань АТ як середньодобовими, так і денними та нічними: САТдб – вищий на 9,79 % (p>0,05), ДАТдб – 9,27 % (p>0,05), САТд – 11,09 % (p<0,05), за САТн – 6,98 % (p<0,05), ДАТд – 9,68 % (p<0,05), ДАТн – 9,79% (p<0,05). Також встановлені достовірні відмінності між підгрупами за усіма показниками варіабельності коливань АТ, а саме: варСАТдб – на 23,36 % (p<0,05), варДАТдб – 18,49 %

(p<0,05), варСАТд – 17,38% (p<0,05), варСАТн – 22,37 % (p<0,05), варДАТд – 16,72 % (p<0,05), варДАТн – 14,24 % (p<0,05), ІЧ САТдб – 14,48 % (p<0,05), ІЧ ДАТдб – 20,84 % (p<0,05) при порівнянні осіб другої групи спостереження, що мали різний ступінь АГ.

Таблиця 3.11

Характеристика добового моніторування артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадій залежно від ступеня артеріальної гіпертензії, (M±m)

Показник, одиниці вимірю-вання	Здорові (n=20)	АГ I ст. n=42		АГ II ст n=103	
		АГ 1 ст (n=34)	АГ 2 ст. (n=8)	АГ 1 ст. (n=47)	АГ 2-3 ст. (n=56)
1	2	3	4	5	6
САТдб, мм рт.ст.	114,72± 6,65	147,79± 2,27*	168,22± 3,39*	156,06± 3,14*/#	176,51± 3,72*/#
ДАТдб, мм рт.ст.	69,65± 3,25	95,16± 2,64*	102,13± 3,22*	97,19± 2,39*	107,13± 2,08*
САТд, мм рт.ст.	116,83± 8,53	151,28± 3,33*	172,95± 3,64*	157,52± 1,55*	177,16± 1,31*
ДАТд, мм рт.ст.	71,53± 4,42	96,08± 2,13*	103,43± 1,84*	98,52± 1,33*	105,92± 2,26*
САТн, мм рт.ст.	105,29± 5,04	141,95± 2,46*	149,29± 3,46*	144,22± 2,92*	159,67± 2,33*
ДАТн, мм рт.ст.	64,22± 2,36	89,24± 3,64*	93,22± 3,16	92,15± 1,94*	102,15± 2,19*/#
варСАТдб, мм рт.ст.	11,51± 0,83	13,12± 1,92*	16,14± 2,03*	14,50± 1,64*	18,92± 1,64*
варДАТдб, мм рт.ст.	8,07± 0,41	9,68± 1,96*	10,13± 1,07*	10,75± 1,92*	13,19± 2,81*
варСАТд, мм рт.ст.	10,51± 0,52	15,82± 2,66*	18,25± 1,66*	17,77± 2,61*	21,51± 2,34*
варДАТд, мм рт.ст.	7,72± 0,16	9,37± 1,46*	12,19± 2,04*	10,93± 0,18*	14,08± 0,76*

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6
варСАТн, мм рт.ст.	7,91± 0,38	12,12± 2,94*	13,37± 2,19*	13,15± 1,74*	15,79± 2,31*/#
варДАТн, мм рт.ст.	5,83± 0,16	9,71± 2,62*	10,10± 1,96*	10,84± 1,67*	12,64± 2,16*
ІЧ САТдб, %	5,16± 0,04	7,17± 2,20*	8,83± 1,61*	8,92± 1,15*	10,43± 2,08*
ІЧ ДАТдб, %	3,68± 0,02	6,71± 1,35*	7,92± 1,64*	7,14± 0,95*	9,02± 0,87*

Примітки: 1. $p<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників з АГ І ст./ АГ ІІ ст. з здоровими;

2. # – $p<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників з АГ І ст. та АГ ІІ ст.

За результатами добового моніторування АТ (ДМАТ) усі пацієнти були розділені на 3 групи. До першої групи увійшли 62 пацієнти з нормальним ступенем зниження АТ у нічний час (10-20 % – «dipper»), до другої групи – 67 хворих з недостатнім зниженням АТ вночі (<10 % – «non-dipper»); до третьої – 16 пацієнтів з надмірним нічним зниженням АТ (> 20 % – «over-dipper»).

Нижче наведені дані щодо типів добового профілю АТ в обстежених осіб. У 62 (42,76 %) з 145 усіх осіб, включених у дослідження, спостерігався добовий профіль АТ типу «dipper» 67 (46,21 %) пацієнтів мали недостатнє зниження АТ в нічний час, натомість у 16 пацієнтів (11,03 %) відзначали надмірне зниження АТ у нічний час. Розподіл обстежених осіб І і ІІ стадій спостереження залежно від добових профілів АТ наведено на рис. 3.2 і рис. 3.3, відповідно.

Так, хворі на АГ І стадії розподілились таким чином: 66,67 % пацієнтів були віднесені до типу «dipper», у решти обстежених спостерігались прогностично несприятливі циркадні ритми АТ: у 28,57 % − тип «non-dipper», та у 4,76 % − «over-dipper» (рис. 3.2).

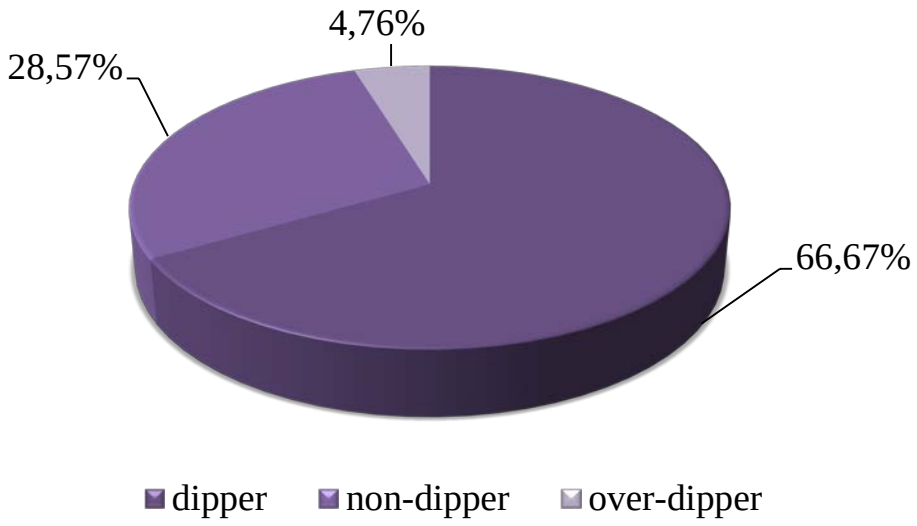


Рис. 3.2. Розподіл хворих з АГ I ст. (n=42) за добовими профілями артеріального тиску (%).

При цьому у пацієнтів з АГ II ст. патологічні типи кривих ДМАТ склали 66,99 %, серед яких тип «non-dipper» зустрічався у 53,40 % випадків, «over-dipper» − у 13,59 % випадків. Частка осіб з достатнім зниженням САТ в нічні години становила 33,01% (рис 3.3).

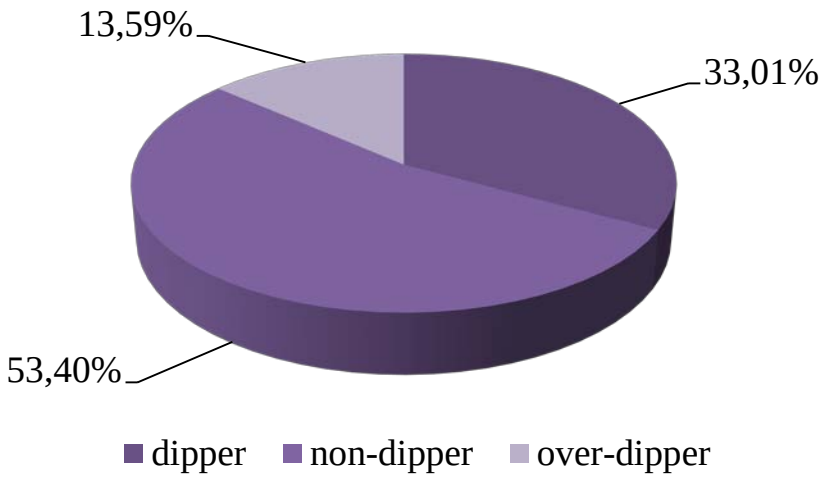


Рис. 3.3. Розподіл хворих з АГ II ст. (n=103) за добовими профілями АТ (%).

Таким чином, пацієнти обидвох клінічних стадій істотно відрізнялись від практично здорових осіб за показниками ДМАТ. У хворих першої стадії АГ переважав 1 ступінь стійкого підвищення АТ, тоді як у пацієнтів другої стадії АГ

1 ступінь склав 45,63 %. Водночас АТ 2 ступеня переважав в пацієнтів другої стадії. Характерними для хворих на АГ були порушення добового профілю АТ переважно за типом «non-dipper» та висока варіабельність АТ. Серед чоловіків спостерігалися більш високі цифри АТ, особливо в нічний період. Хворі першої стадії з АГ віком понад 45 років характеризувались збільшенням рівнів САТ і ДАТ упродовж доби. Прогресування АГ призводило до частішої наявності патологічної варіабельності АТ протягом доби серед жінок.

3.3. Особливості кардіогемодинаміки, вазодилятації та ремоделювання серця у пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії

У хворих на АГ I ст. спостерігалися наступні порушення серцевого ритму (табл. 3.12): у 12 (28,57 %) пацієнтів спостерігалися суправентрикулярні екстрасистоли, у 6 (14,29 %) шлуночкові екстрасистоли та у 2 (4,76%) хворих була зареєстрована атріовентрикулярна блокада I ст., ще в 3 (7,14%) пацієнтів – блокада правої ніжки пучка Гіса. У решти обстежених кількість як надшлуночкових, так і шлуночкових екстрасистол виявилась меншою за статистичну норму і показниками здорових: суправентрикулярна і вентрикулярна екстрасистолія: у 3 (15,00 %) та однієї (5,00 %) особи, відповідно.

На відміну від пацієнтів з АГ I ст., у пацієнтів з АГ II ст. порушення ритму були виявлені достовірно частіше: у 58 хворих (56,31 %) суправентрикулярна екстрасистола, шлуночкова екстрасистолія у 22 пацієнтів (21,36 %) та пароксизми фібриляції передсердь у 6 хворих (5,83 %).

Таблиця 3.12

Порушення серцевого ритму й провідності у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадії, (n, %)

Тип порушення серцевого ритму або провідності	Здорові (n=20)		АГ I ст. n=42		АГ II ст. n=103	
	n	%	n	%	n	%

Продовження таблиці 3.12

1	2	3	4	5	6	7
Суправентрикулярні екстрасистоли	3	15,00	12	28,57	58	56,31
Шлуночкові екстрасистоли	1	5,00	6	14,29	22	21,36
Епізоди фібриляції передсердь	-	-	-	-	6	5,83
Атріовентрикулярна блокада І ст.	-	-	2	4,76	5	4,85
Блокада правої ніжки пучка Гіса	-	-	3	7,14	1	6,79

Серед порушень функції провідності у хворих на АГ І ст. у 2 хворих виявлена атріовентрикулярна блокада І ст. При цьому один пацієнт з даним типом блокади серця був віком від 45 до 60 років, інший – молодшого віку. Серед обстежених з АГ ІІ ст. було виявлено по 5 випадків атріовентрикулярної блокади І ст. у віці 45-60 років із АГ 2-3 ступеня.

Кількісний аналіз структури порушень серцевого ритму (табл. 3.13) було проведено тільки в осіб з клінічно значущими аритміями. За надшлуночковими аритміями пацієнти з АГ ІІ ст. переважали таких з АГ І ст. на 17,1 % ($p<0,05$), а у здорових – у 4,2 раза ($p<0,05$). Кількість шлуночкових екстрасистол у пацієнтів з АГ ІІ ст. статистично значуще переважали аналогічний показник у пацієнтів з АГ І ст. у 4,2 раза ($p<0,05$).

У 6 пацієнтів (5,83 %) з АГ ІІ ст., 4 хворих похилого віку жіночої статі, 2 обстежених – молодшого віку чоловічої статі. Спостерігалося по одному пароксизму ФП, тоді як дане порушення ритму у пацієнтів з АГ І ст. не було зареєстровано. При цьому 3 хворих мали м`яку АГ, решта – АГ 2-3 ступеня.

Таблиця 3.13

Кількісна характеристика порушень серцевого ритму у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадії, Me (Q25; Q75)

Кількість аритмій за добу	Здорові (n=4)	АГ I ст. n=23	АГ II ст. n=98
Суправентрикулярні екстрасистоли (шт.)/ добу (min; max)	79 (60; 94)	286 (227; 309)*	335 (266; 391)*
Поодинокі вентрикулярні екстрасистоли (шт.) (min; max)	29 (25; 34)	206 (203; 220)*	304 (295; 313)*/#
Поліморфні шлуночкові екстрасистоли (шт.) (min; max)		21 (18; 23)	29 (24; 35)
Парні вентрикулярні екстрасистоли (шт.) (min; max)		5 (4; 6)	21 (19; 23)#
Епізоди шлуночкової тахікардії (шт.) (min; max)			3 (2; 5)

Примітки:
1. * – p<0,05 – статистично достовірна відмінність показників I / II ст. з здоровими;
2. # – p<0,05 – статистично достовірна відмінність показників АГ I ст. та АГ II ст.

Середні показники ЕЗВД і ЕНВД у пацієнтів з АГ I стадії склали (8,62±0,47%) і (19,46±0,81 %), відповідно, що було значно нижче аналогічних показників в групі здорових (12,65±0,50 %, p<0,001) і (23,31±0,53 %, p<0,001), відповідно (табл. 3.14). У хворих на АГ II ст. спостерігалося ще виразніше погіршення з зоровими. Середні показники у пацієнтів з АГ II стадії характеризувалися більш вираженим погіршенням ЕЗВД і ЕНВД. Спостерігалося істотне зниження ЕЗВД і ЕНВД у порівнянні з здоровими та з хворими на АГ I ст.

Таблиця 3.14

Показники ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилятації в обстежених хворих на артеріальну гіпертензію I і II стадії

Показник	АГ I ст. n=42	АГ II ст. n=103	Здорові особи n=20
$D_{рг}$, % ЕЗВД	8,62 ± 0,47 p<0,001	6,78±0,44 p <0,001 p_1 <0,001	12,65 ± 0,50
$D_{нг}$, % ЕНВД	19,46 ± 0,81 p<0,001	18,68±0,84 p <0,001	23,31 ± 0,53

Примітки:
1. $D_{рг}$ – діаметр плечової артерії в умовах реактивної гіперемії,
2. $D_{нг}$ – діаметр плечової артерії через 5 хв. після прийому нітрогліцерину,
3. ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилятація,
4. ЕНВД – ендотелійнезалежна вазодилятація,
5. p – статистично достовірна відмінність із здоровими особами,
6. p_1 – статистично достовірна відмінність між АГ I і АГ II стадіями.

Отримані результати свідчать про порушення здатності судин хворих з АГ до судинорухової функції у відповідь на механічну деформацію і дію NO на гладенькі м’язи судинної стінки.

Значення гіпертрофії ЛШ як самостійного незалежного фактора ризику серцево-судинних ускладнень і смертності не викликає сумніву. За її наявності суттєво підвищується ризик ускладнень, пов’язаних з ІХС, мозкового інсульту, СН та раптової серцевої смерті. Так, збільшення товщини стінки ЛШ на кожен 1 мм асоціюється із зростанням ймовірності раптової серцевої смерті приблизно в 4–5 раза, смерті від усіх причин – у 7 раз. [8, 106].

За типами кардіального ремоделювання хворі на АГ розподілились таким чином: найбільш прогностично несприятливі варіанти геометричного

ремоделювання (концентрична і ексцентрична гіпертрофія ЛШ) в пацієнтів з АГ I ст. склали 4,76 % і 28,57 %, відповідно, на відміну від хворих на АГ II ст., де такі види ремоделювання мали місце у 14,56 % і 33,01 % обстежених. При цьому у пацієнтів з АГ I ст. переважала нормальна геометрія ЛШ – 57,14 %, водночас у пацієнтів з АГ II ст. даний варіант геометричної адаптації ЛШ спостерігався у 36,89 % випадків. Концентричне ремоделювання ЛШ у пацієнтів з АГ I і АГI II ст. склало 9,53 % і 15,53 %, відповідно (рис. 3.4, рис. 3.5).

Рис. 3.4. Розподіл хворих з АГ I ст. (n=42) за типами кардіального ремоделювання (%).

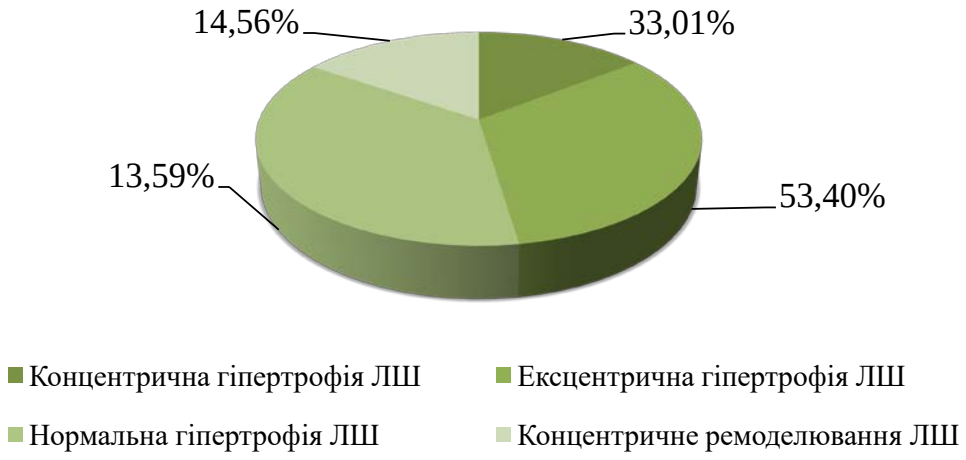


Рис. 3.5. Розподіл хворих з АГ II ст. (n=103) за типами кардіального ремоделювання (%).

У табл. 3.15 представлені результати ЕхоКГ, що відображали показники кардіального ремоделювання у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадій.

Аналіз отриманих даних продемонстрував (табл. 3.15), що показники ІММЛШ, ТМШП, ТЗСЛШ, ВТСЛШ, d ЛП, КСР ЛШ, КДР ЛШ, КСО ЛШ, КДО ЛШ, УО ЛШ, IVRT та DT в пацієнтів із АГ I ст. у порівнянні зі здоровими, виявилися вищими на 19,21 % ($p<0,05$), 25,63 % ($p<0,05$), 18,08 % ($p<0,05$), 11,21 % ($p<0,05$), 10,86 % ($p<0,05$), 6,08 % ($p<0,05$), 13,97 % ($p<0,05$), 16,39 % ($p<0,05$), 18,18 % ($p<0,05$), 4,69 % ($p<0,05$), 31,34 % ($p<0,05$), 12,74 % ($p<0,05$), відповідно. Натомість наступні показники – ХО ЛШ, ФВ, Е/А – виявились достовірно нижчими у пацієнтів з АГ I ст. на 4,70 % ($p<0,05$), 4,72 % ($p<0,05$), 20,00 % ($p<0,05$).

Діаметр ЛП у пацієнтів з АГ II стадії перевищував аналогічний показник на 9,51 % ($p<0,05$) у хворих на АГ I ст. та на 19,65 % ($p< 0,05$) в порівнянні зі здоровими. Значення показників ІММЛШ, ТМШП, ТЗСЛШ, ВТСЛШ, КСР ЛШ, КДР ЛШ, КСО ЛШ, КДО ЛШ, ВТС ЛШ, УО ЛШ, IVRT у пацієнтів з АГ II стадії були вищими за аналогічні у хворих на АГ I ст., відповідно, на 19,24 % ($p<0,05$), 20,84 % ($p<0,05$), 19,71 % ($p<0,05$), 12,53 % ($p<0,05$), 15,52 % ($p<0,05$), 29,74 % ($p<0,05$), 7,81 % ($p<0,05$), 10,38 % ($p<0,05$), 7,66 % ($p<0,05$) і здорових людей, відповідно, на 34,79 % ($p<0,05$), 34,22 % ($p<0,05$), 19,65 % ($p<0,05$), 22,04 % ($p<0,05$), 20,66 % ($p<0,05$), 39,55 % ($p<0,05$), 22,91 % ($p<0,05$), 26,53 % ($p<0,05$), 14,55 % ($p<0,05$), 36,59 % ($p<0,05$), 16,48 % ($p<0,05$). Натомість наступні показники – ХО ЛШ, ФВ, Е/А – виявились достовірно нижчими у пацієнтів з АГ II ст., в порівнянні із АГ I ст. на 14,49 % ($p<0,05$), 8,51 % ($p<0,05$), 12,50 % ($p<0,05$) та в порівнянні з даними здорових людей на 18,51 % ($p<0,05$), 12,84 % ($p<0,05$), 19,67 % ($p<0,05$), відповідно. Час уповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) у хворих на АГ II ст. був більшим ніж у здорових на 16,48 % ($p<0,05$) але у порівнянні із АГ I ст. статистично не відрізнялися – 4,28% ($p>0,05$).

Таблиця 3.15

Показники кардіального ремоделювання у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадії, (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Здорові (n=20)	АГ I ст. n=42	АГ II ст. n=103
ІММЛШ, г/м²	109,29±5,73	135,29±5,04*	167,52±10,99*/#
ТМШП, мм	8,33±0,47	11,20±0,26*	14,15±0,38*/#
ТЗСЛШ, мм	9,38±0,39	11,45±0,34*	14,26±0,39*/#
d ЛП, мм	33,97±0,84	38,26±1,17*	42,28±0,94*/#
КСР ЛШ, мм	29,79±0,98	33,42±1,93*	38,21±1,93*/#
КДР ЛШ, мм	41,52±2,23	44,21±2,02*	52,33±2,09*/#
КСО ЛШ, мл	47,55±2,77	55,27±3,40*	78,66±4,08*/#
КДО ЛШ, мл	121,88±5,91	145,77±5,34*	158,12±6,49*/#
ВТС ЛШ, мм	0,36±0,01	0,44±0,02	0,49±0,01*/#
УО ЛШ, мл	72,94±2,66	76,53±3,43*	85,39±3,88*/#
ХО ЛШ, л/хв.	6,59±0,31	6,28±0,14*	5,37±0,25*/#
ФВ, %	63,94±0,46	60,92±1,47*	55,73±1,39*/#
IVRT, мс	67,89±2,44	98,88±1,79*	107,08±2,66*/#
E/A, ум.од.	1,22±0,04	1,12±0,07*	0,98±0,01*/#
DT, мс	191,72±5,08	219,72±3,42*	229,55±4,61*/#

Примітки: * – $p<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників I / II ст. АГ з здоровими;

2. # – $p<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників з АГ I ст. та АГ II ст.

Найбільш прогностично несприятливі варіанти геометричного ремоделювання (концентрична і ексцентрична гіпертрофія ЛШ) були притаманні пацієнтам з АГ II ст., останній тип ремоделювання був властивий майже кожному третьому пацієнту з АГ II ст.

3.4. Особливості психоемоційного стану, нейромедіаторного та гормонального статусу в пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії

У всіх хворих на АГ проводили цілеспрямоване опитування з метою вивчення можливих стресових ситуацій, провокуючих психоемоційних чинників. Стресові ситуації умовно поділяли на короткотривалі, але надзвичайно сильні (найчастіше пацієнти називали аварійні ситуації, втрату близьких їм людей, іспити, критичні ситуації, що вимагали негайного вирішення), чи тривалодіючі психотравми (непевність у майбутньому, відсутність або обмеження засобів до існування, неможливість здійснити власну життєву програму, хронічні недуги близьких тощо).

У результаті аналізу рівня освіченості серед обстежених чоловіків і жінок, хворих на АГ, звернули увагу на значний відсоток осіб із вищою і середньою спеціальною освітою (40,69 %), які не працювали за фахом чи виконували низькокваліфіковану роботу. Така ситуація розцінювалась як соціальна дезадаптація та дезінтегрованість у суспільстві. Окрім того, вони в більшості випадків не могли змінити стан речей протягом тривалого часу (табл.3.16).

Таблиця 3.16

Характеристика психоемоційних чинників залежно від статі у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадії, (n,%)

Психоемоційні чинники	АГ I ст. n=42		АГ II ст. n=103		Разом n=145	
	чоловіки (n=23)	жінки (n=16)	чоловіки (n=43)	жінки (n=73)	чоловіки (n=66)	жінки (n=89)
1	2	3	4	5	6	7

Продовження таблиці 3.16

1	2	3	4	5	6	7
Непевність у майбутньому	18 42,86%	5 11,90%	39 37,86%	18 17,47%	57 39,31%	23 22,07%
Втрата роботи	12 28,57%	4 9,52%	29 28,16%	6 8,22%	41 28,27%	10 6,89%
Неможливість самореалізації	6 14,29%	11 26,19%	8 7,77%	49 47,57%	12 11,65%	60 58,25%
Негаразди в сім’ї	4 9,52%	10 23,81%	10 9,71%	37 35,92%	14 13,59%	47 45,63%
Хвороби близьких людей	5 11,90%	7 16,67%	6 5,83%	29 28,15%	11 10,68%	36 34,95%
Короткочасні сильнодіючі стреси	19 45,24%	6 14,29%	25 24,27%	9 8,72%	44 42,72%	15 14,56%

Згідно таблиці 3.16, психотравмуюча ситуація, яка була, зазвичай, принципово нерозв’язною, у жінок, хворих на АГ частіше полягала в неможливості самореалізації в 58,25 % пацієнток (χ^2=36,930; p<0,001), проблемних внутрішньосімейних стосунках у 45,63% (χ^2=15.852; p<0,001), а також у хворобах близьких і рідних – у 34,95 % (χ^2=12,787; p<0,001). У той же час, у чоловіків із АГ провідний психотравмуючий фактор локалізувався у виробничій сфері: втрата роботи, нездатність забезпечити родину матеріально – 28,27 % (χ^2=44,447; p<0,001), невпевненість в особистому майбутньому та майбутньому оточуючих – 39,31% (χ^2=55,581; p<0,001). У 42,72 % чоловіків, хворих на АГ I-II стадій, останньому загостренню хвороби передували короткочасні, але надмірні стресові ситуації (χ^2=39,886; p<0,001).

У результаті порівняння психоемоційних чинників, що передували погіршенню стану хворих залежно від стадії АГ, зауважили, що суттєвих відмінностей між АГ І стадії та АГ ІІ стадії не виявлено. Це свідчить про близьку спорідненість стресового чинника як дестабілізації АТ на різних етапах розвитку прогресування недуги.

З метою комплексної оцінки психоемоційного статусу в пацієнтів із АГ досліджували конституційно обумовлені риси – реактивну й особистісну тривожності (РТ, ОТ). Ці дані наведені в табл. 3.17. У всіх хворих незалежно від статевої належності відмічався достовірний ріст за шкалами реактивної та ситуативної тривожності в порівнянні з здоровими. Рівень тривожності у цих хворих розцінювали як високий. Проте при підвищенні середніх значень АТ відмічали підвищення РТ (51,21+0,95) бала, ($p_1<0,05$, $p<0,05$) та СТ (55,36+1,12) бала, ($p<0,05$, $p_1<0,05$) упацієнтів з АГ ІІ ст.

Високий рівень тривожності в обстежених пацієнтів супроводжувався достовірним підвищенням рівня депресії (РД) до (51,73±2,08) бала ($p<0,05$) у пацієнтів з АГ І ст., що вказувало на легкий ступінь депресії. У пацієнтів з АГ ІІ ст. РД підвищувався до (66,22±1,91) бала ($p<0,05$, $p_1<0,05$), що свідчило про легку депресію ситуативного чи невротичного ґенезу.

Клінічні прояви нозогенних психоемоційних розладів у пацієнтів з АГ мають ряд особливостей. Відповідно до психоаналітичного трактування особистість хворого з АГ часто характеризується міжперсональною напругою між агресивними імпульсами, з одного боку, і почуттям залежності – з іншого. Соціальна поведінка пацієнтів з АГ описується як надмірно адаптивна, поступлива, орієнтована на соціальний успіх, пасивна із уникненням конфліктів і додатково характеризується стримуванням позитивних і негативних емоцій. За «Торонтською шкалою алекситимії» найвищий рівень алекситимії визначено у пацієнтів із АГ ІІ стадії в порівнянні з пацієнтами з АГ І ст. та здоровими – (69,54±1,95) бала, ($p<0,05$). У пацієнтів із АГ І стадії відносно здорових рівень алекситимії був також підвищеним – (54,66±2,74) бала, ($p<0,05$).

Таблиця 3.17

Показники особистісної та реактивної тривожності (опитувальник Спілбергера-Ханіна), рівня депресії (шкала Цунга) та алекситимії (Торонтська алекситимічна шкала) у пацієнтів із артеріальною гіпертензією I і II стадії`(M±m)

Показники, бали	Здорові особи n=20	АГ I ст. n=42	АГ II ст. n=103
Рівень реактивної тривожності, бали Δ% Δ^1%	24,79+0,99	47,31+1,06* 47,60	51,21+0,95*/● 51,59 7,61
Рівень особистісної тривожності, бали Δ% Δ^1%	22,31+0,62	49,34+1,08* 54,78	55,36+1,12*/● 59,70 10,87
Рівень депресії, бали Δ% Δ^1%	28,27±1,83	51,73±2,08* 45,35	66,22±1,91*/● 57,31 21,88
Алекситимія, бали Δ% Δ^1%	33,27±1,44	54,66±2,74* 36,13	69,54±1,95* 52,16 21,39

Примітки: 1. * – статистична достовірність відмінності показників при I і II ст. АГ в порівнянні з здоровими, $p<0,05$;

2. ● – статистична достовірність відмінності показників з АГ II ст. в порівнянні з АГ I ст., $p_1<0,05$.

Для розкриття механізмів реалізації дистресорних ситуацій визначали присутність депресії. Із рис. 3.6 видно, що депресію діагностували в 73,81 % хворих на АГ I ст. і у 83,46 % хворих на АГ II ст. ($p<0,05$ в порівнянні зі здоровими).

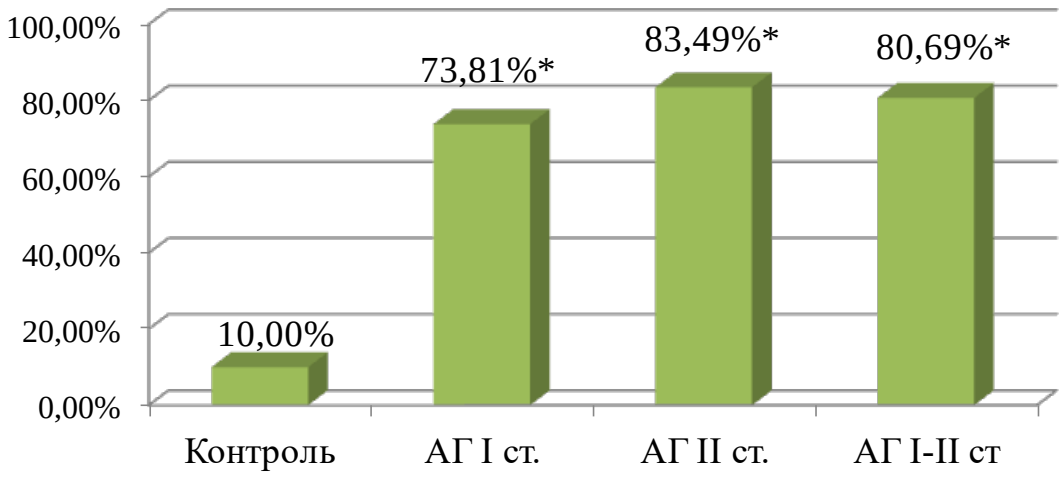


Рис.3.6. Поширеність депресії у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадій (%)

* - p<0,05 – статистично достовірна відмінність із показниками здорових

Середній показник рівня депресії (табл. 3.18) у чоловіків і жінок, хворих на АГ I ст. становив, відповідно, (51,84±2,39) бала і (51,96±2,55) бала (p<0,05). Вираженість депресії була достовірно вищою в чоловіків і жінок, хворих на АГ II ст. в порівнянні зі здоровими на 58,62 % і на 55,80% (p<0,05), відповідно, та вірогідно відрізнялася від таких же величин у хворих з АГ I ст. – на 21,34 % (p_1<0,05) і на 21,71 % (p_1<0,05). Таким чином, депресія як ознака вродженої нестабільності регуляторних систем є характерною для хворих на АГ як I стадії, так і II стадії, та не має виразної статевої девіації.

Із табл. 3.18 видно, що найвищі показники депресії були зафіксовані у хворих на АГ I ст. у віці 22-44 років – (58,61±2,17) бала (p<0,05) та в пацієнтів із АГ I ст. старшої вікової групи (45-60 роки) – (69,34±1,91) бала (p<0,05). В осіб, хворих на АГ I ст. віком старших 51 року, рівень депресії був виражений більше на 29,26 % (p<0,05) в порівнянні з пацієнтами I групи, та достовірно вищий на 51,77 % (p<0,05), ніж у здорових.

Таблиця 3.18

Показники рівня депресії (шкала Цунга) у пацієнтів із артеріальною гіпертензією I і II стадії залежно від статевої приналежності та віку (M±m, бала)

Стать	Здорові n=20	АГ I ст. n=42	Δ%	АГ II ст. n=103	Δ% Δ^1%
1	2	3	4	5	6
Чоловіки	27,27±1,28	51,84±2,39*	47,39	65,91±2,33*	58,62 21,34
Жінки	29,33±1,74	51,96±2,55*	43,55	66,37±2,19*	55,80 21,71
22-44 роки	28,27±1,83	58,22±2,06	51,76	58,61±2,17	0,67
45-60 років	28,27±1,83	49,05±1,94	51,77	69,34±1,91	59,23 29,26

Примітки:
1. * – статистична достовірність відмінності показників I і II ст. АГ в порівнянні з здоровими, $p<0,05$;
2. • – статистична достовірність відмінності показників з АГ II ст. в порівнянні з АГ I ст, $p_1<0,05$.

Тому неналежна ефективність базової антигіпертензивної терапії може бути обумовлена низькою прихильністю до лікування через високий рівень депресії та тривоги.

Як видно з рис. 3.7, існував середньої сили прямий кореляційний зв’язок рівня депресії і САТдб та ДАТдб у пацієнтів з I та II ст. АГ ($r=0,67$, $p<0,05$; $r=0,65$, $p<0,05$; $r=0,52$, $p<0,05$; $r=0,64$, $p<0,05$;). Слід зауважити, що у хворих на АГ I та II ст. спрямованість і сила кореляції депресії й надмірної активності симпатичної нервової системи (за LF) були подібними ($r=0,41$, $p<0,05$: $r=0,47$, $p<0,05$).

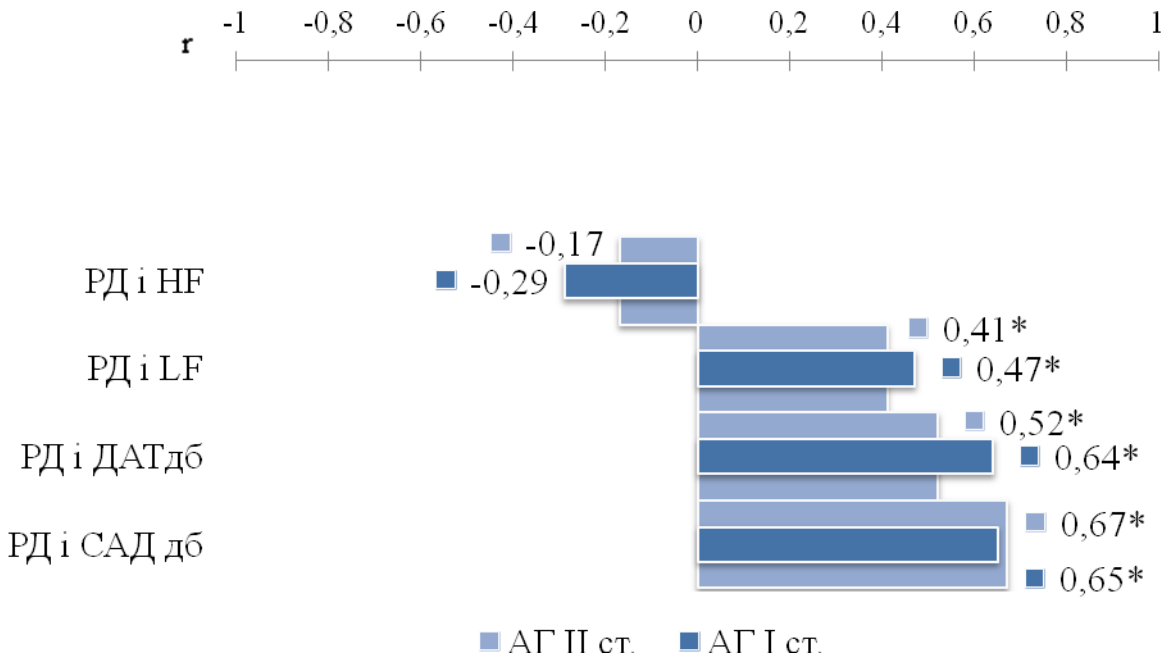


Рис. 3.7 Кореляційні зв'язки між рівнем депресії (РД) та добовим систолічним артеріальним тиском (САТдб), добовим діастолічним артеріальним тиском (ДАТдб), low frequency – низькочастотними коливаннями в діапазоні частот 0,04-0,15 Гц (LF), high frequency – високочастотними коливаннями в діапазоні 0,15-0,4 Гц (HF), у хворих на артеріальну гіпертензію I та II стадій; * - p<0,05.

З метою комплексної оцінки психоемоційного статусу у хворих на АГ I-II стадій досліджували ще одну конституційно-обумовлену рису – особистісну й реактивну тривожності (ОТ, РТ) (табл. 3.19).

У хворих на АГ I ст. та АГ II ст. незалежно від статевої належності було відмічено достовірний ріст за шкалами особистісної та реактивної тривожності в порівнянні з здоровими, а саме в чоловіків, відповідно, на 47,60 % (p<0,05), 51,59% (p<0,05), 54,03 % (p<0,05), 59,63 % (p<0,05) та в жінок, відповідно, на 42,17% (p<0,05), 47,39 % (p<0,05), 54,78 % (p<0,05), 59,70 % (p<0,05). Рівень тривожності в цих хворих розцінювали як високий. Також простежувалось зростання виразності ОТ та РТ у пацієнтів з АГ II ст. в порівняноні з АГ I ст., відповідно, в чоловіків на 7,61 % (p<0,05), 12,16 % (p<0,05), та в жінок на 9,03 % (p<0,05), 10,87 % (p<0,05), відповідно.

Таблиця 3.19

Показники особистісної (ОТ) і реативної (РТ) тривожності (опитувальник Спілбергера-Ханіна) у пацієнтів із артеріальною гіпертензією І і ІІ стадії`залежності від статі та віку (M+m, бала)

Тривожність	Здорові n=20	АГ І ст. n=42	Δ%	АГ ІІст. n=103	Δ% $Δ^1$%
ОТ чоловіки, бали	24,79+0,99	47,31+1,06*	47,60	51,21+0,95*	51,59 7,61
ОТ жінки, бали	28,31+0,87	48,95+1,21*	42,17	53,81+1,13*/•	47,39 9,03
РТ чоловіки, бали	21,24+0,49	46,21+1,19*	54,03	52,61+1,17*/•	59,63 12,16
РТ жінки, бали	22,31+0,62	49,34+1,08*	54,78	55,36+1,12*/•	59,70 10,87
ОТ 22-44 роки, бали	24,79+0,99	55,28±3,22*	55,16	55,42±3,41*	55,27 0,25
РТ 22-44 роки, бали	22,31+0,62	53,74±3,98*	58,49	52,71±4,21*	57,67 -1,95
ОТ 45-60 років, бали	24,79+0,99	52,75±2,64*	52,98	49,49±3,66*	49,91 -6,18
РТ 45-60 років, бали	22,31+0,62	49,43±3,98*	54,87	47,61±5,31*	53,14 -3,82

Примітки:
1. * – статистична достовірність відмінності показників у І і ІІ ст. АГ в порівнянні з здоровими, $p<0,05$;
2. • – статистична достовірність відмінності показниківз АГ ІІ ст. в порівнянні з АГ І ст, $p_1<0,05$.

За даними таблиці 3.19, у хворих на АГ І ст. і АГ ІІ ст. спостерігали недостовірне зростання середніх значень рівня ОТ із збільшенням тривалості захворювання та недостовірне зниження рівня РТ і незначне зменшення середніх значень рівнів ОТ та РТ та із подовженням тривалості недуги на - 6,18 % ($p>0,05$) і - 3,82 % ($p>0,05$).

ІЗ рис. 3.8 видно прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між середньодобовим систолічним артеріальним тиском та рівнем особистісної тривожності – (r=0,69, p<0,001).

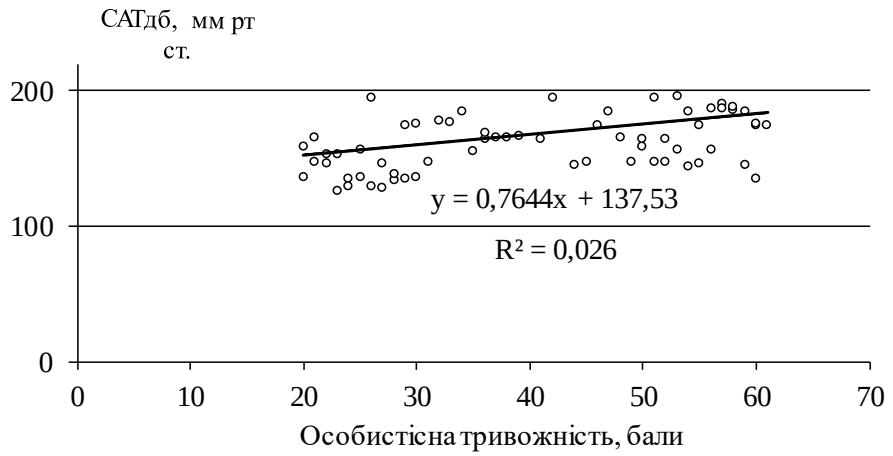


Рис.3.8 Взаємозв'язок між рівнем особистісної тривожності й середньодобовим систолічним артеріальним тиском у пацієнтів із АГ І ст. (r=0,63, p<0,01).

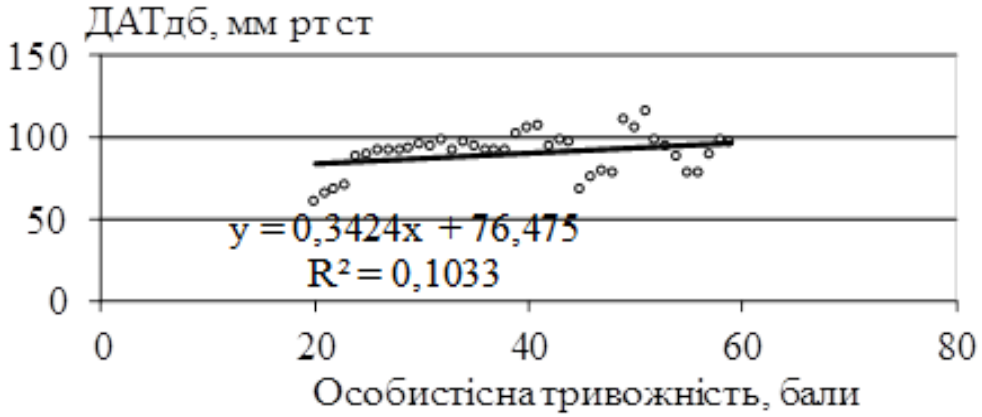


Рис. 3.9 Взаємозв'язок між рівнем особистісної тривожності й середньодобовим діастолічним артеріальним тиском у пацієнтів із АГ І ст. (І група) (r=0,59, p<0,001).

Як відображено на рис.3.9, у пацієнтів із АГ І ст. існує прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між ДАТдб та рівнем особистісної тривожності – (r=0,59, p<0,001).

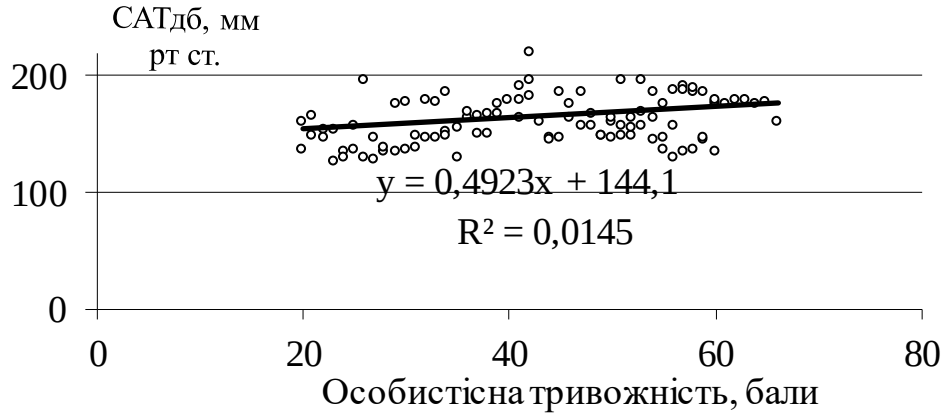


Рис.3.10 Взаємозв'язок між рівнем особистісної тривожності й середньодобовим систолічним артеріальним тиском у пацієнтів із АГ II ст. (r=0,48, p<0,01).

Як відображено на рис. 3.10, у пацієнтів з АГ II ст. існує прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між середньодобовим систолічним артеріальним тиском та рівнем особистісної тривожності – (r=0,48, p<0,001) і між ДАТдб та рівнем особистісної тривожності – (r=0,49, p<0,001) (рис.3.11).

Рис. 3.11 Взаємозв'язок між рівнем особистісної тривожності й середньодобовим діастолічним артеріальним тиском у пацієнтів із АГ II ст. (II група) (r=0,49, p<0,001).

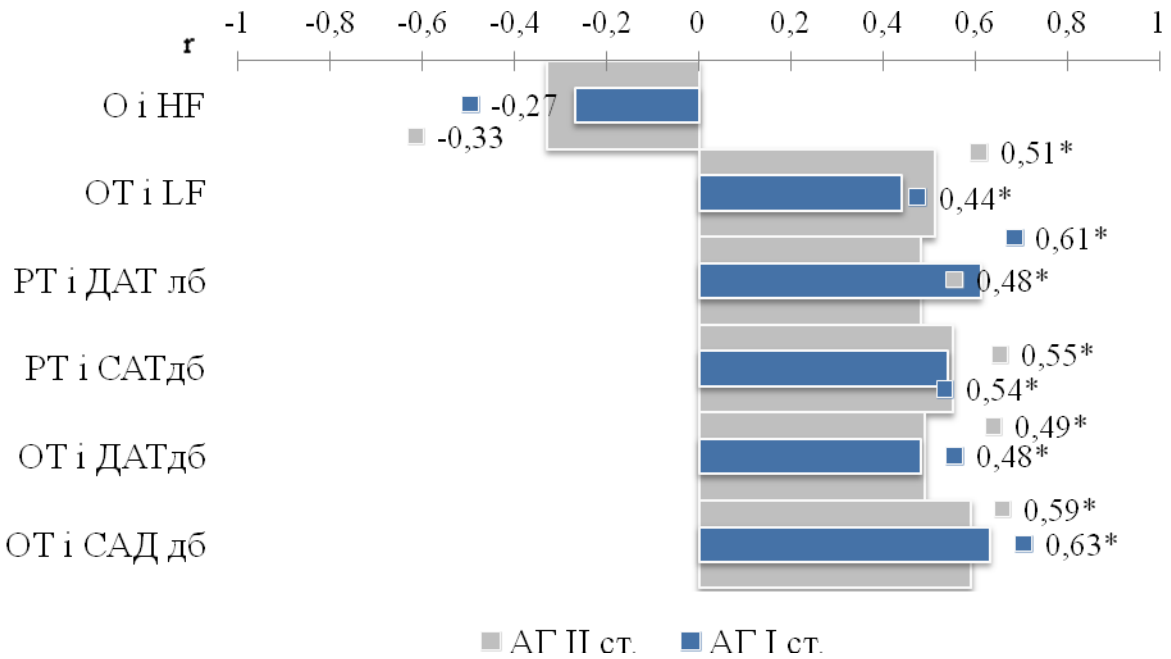


Рис. 3.12 Кореляційні зв'язки між рівнем особистісної (ОТ) і реактивної тривожності (РТ) та добовим систолічним артеріальним тиском (САТдб), добовим діастолічним артеріальним тиском (ДАТдб), low frequency – низькочастотними коливаннями в діапазоні частот 0,04-0,15 Гц (LF), high frequency – високочастотними коливаннями в діапазоні 0,15-0,4 Гц (HF), у хворих на артеріальну гіпертензію I та II стадій; * - $p<0,05$.

Також є середньої сили прямий кореляційний зв'язок між РТ і САТдб та ДАТдб у пацієнтів обох стадій. ($r=0,54$, $p<0,05$; $r=0,55$, $p<0,05$; $r=0,61$, $p<0,05$; $r=0,48$, $p<0,05$). Слід зауважити, що у хворих на АГ I та II ст. спрямованість і сила кореляції ОТ і надмірної активності симпатичної нервової системи (за LF) були схожими ($r=0,51$, $p<0,05$: $r=0,44$, $p<0,05$) (рис. 3.12).

Для розкриття емоційної складової у формуванні напруженості регуляторних систем визначали присутність алекситимії. Із рис. 3.13 видно, що алекситимію діагностували в 69,05 % хворих на АГ I ст. і в 68,93 %, хворих на АГ II ст. ($p<0,05$ в порівнянні зі здоровими).

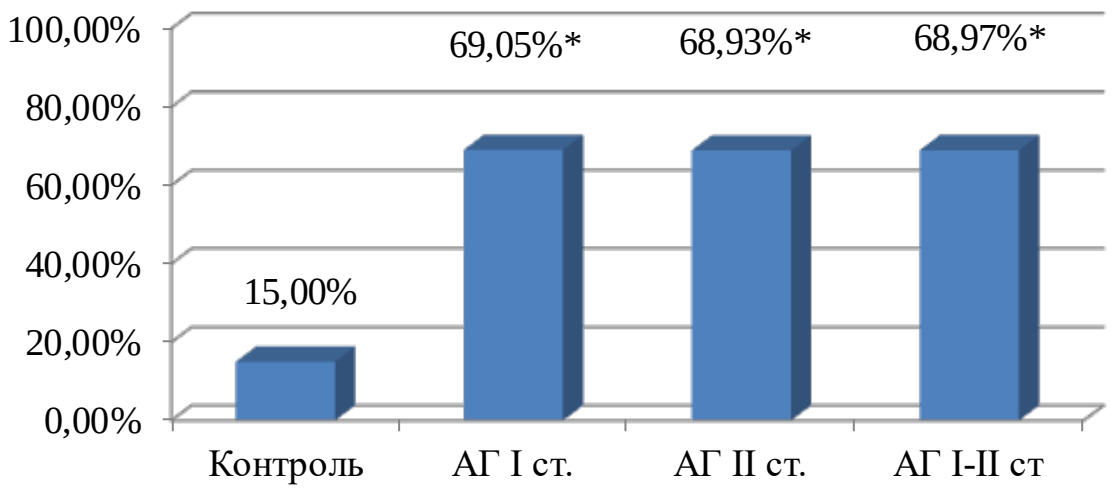


Рис.3.13. Поширеність алекситимії у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадій (%), * - p<0,05 – статистично достовірна відмінність із показниками здорових.

Середній показник рівня алекситимії (табл. 3.20) в чоловіків і жінок, хворих на АГ I ст., становив, відповідно, (51,84±2 і 59,59±3,14) бала і (59,59±3,14) бала (p<0,05). Вираженість алекситимії була достовірно вищою в чоловіків і жінок, хворих на АГ II ст. в порівнянні зі здоровими на 47,25 % (p<0,05) і на 50,52 % (p<0,05), та вірогідно відрізнялася від таких же величин у хворих з АГ I ст. – на 17,09 % (p_1<0,05) і на 17,82 % (p_1<0,05). Таким чином, алекситимія може бути, поряд із схильністю до депресії, ознакою вродженої нестабільності регуляторних систем і є характерною для хворих на АГ як I стадії, так і II стадії, та не має виразної статевої девіації. Найвищі показники алекситимії були зафіксовані у хворих на АГ II ст. у віці 22-44 років – (66,28±2,19) бала (p<0,05) та у пацієнтів старшої вікової групи (45-60 років) – (64,55±1,49) бала (p<0,05). Але й у хворих на АГ I ст. обидвох вікових груп алекситимія була більш виражена на 43,45 % і на 36,77 % (p<0,05), ніж у здорових.

Таблиця 3.20

Показники рівня алекситимії (Торонтська алекситимічна шкала) у пацієнтів із артеріальною гіпертензією I і II стадії` залежно від статевої приналежності та віку (M±m, бала)

Стать	Здорові n=20	АГ I ст. n=42	Δ%	АГ II ст. n=103	Δ% Δ^1%
Чоловіки	32,27±1,33	50,71±2,91*	36,36	61,17±2,93*/•	47,25 17,09
Жінки	35,88±1,65	59,59±3,14*	39,78	72,51±5,11*/•	50,52 17,82
22-44 роки	33,27±1,44	58,93±6,12*	43,45	66,28±2,19*/•	49,80 11,09
45-60 років	33,27±1,44	52,62±2,33*	36,77	64,55±1,49*/•	48,46 18,48

Примітки:
1. * – статистична достовірність відмінності показників у I і II ст. АГ в порівнянні з здоровими, $p<0,05$;
2. • – статистична достовірність відмінності показників з АГ II ст. в порівнянні з АГ I ст., $p_1<0,05$.

З наведеного на рис. 3.14 простежується доведена залежність високого рівня ОТ і РТ та депресії й алекситимії в пацієнтів обидвох груп. Зокрема, встановлено сильний прямий кореляційний зв’язок у пацієнтів з АГ I ст. між ОТ і депресією ($r=0,75$, $p<0,001$), ОТ і алекситимією ($r=0,74$, $p<0,001$), РТ і алекситимією ($r=0,76$, $p<0,001$) та депресією й алекситимією ($r=0,89$, $p<0,001$), також констатовано середньої сили прямий кореляційний зв’язок між рівнем РТ і рівнем депресії ($r=0,64$, $p<0,001$).

У пацієнтів з АГ II ст. також виявлено кореляцію між рівнем особистісної тривожності, реактивної тривожності, депресії, алекситимії, саме між величинами ОТ і РД ($r=0,71$, $p<0,001$), ОТ і А ($r=0,68$, $p<0,001$), РТ і РД ($r=0,69$, $p<0,001$), РТ і А ($r=0,63$, $p<0,001$), РД і А ($r=0,91$, $p<0,001$), що говорить про клінічну значущість емоційних порушень у підтримці стійкої гіпертензії й, очевидно, недостатню ефективність базової антигіпертензивної терапії.

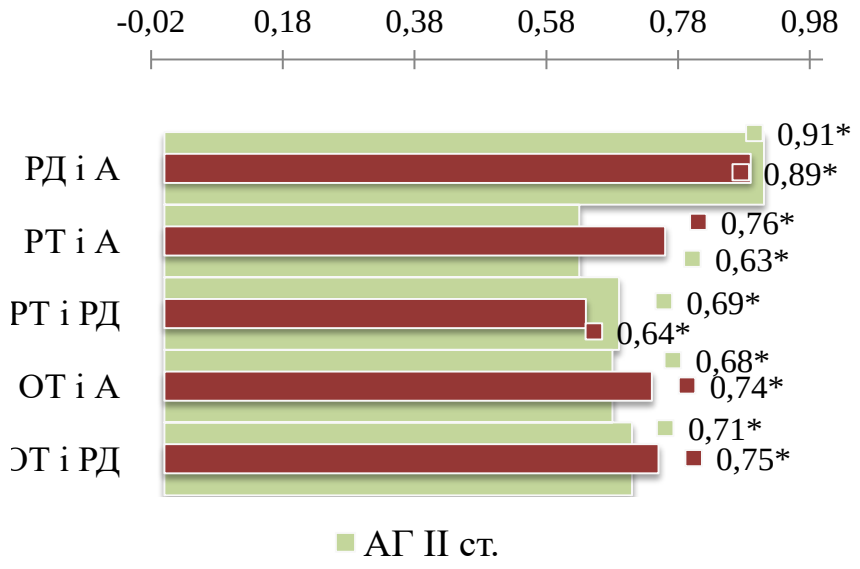


Рис. 3.14 Кореляційні зв'язки між рівнем особистісної тривожності (ОТ) і реактивної тривожності (РТ) та рівнем депресії (РД) і алекситимії (А) у хворих на артеріальну гіпертензію I та II стадій; * - p<0,05.

Як випливає з даних, представлених у табл. 3.21, пацієнти з недостатнім «non-dipper» або надлишковим «over-dipper» зниженням АТ у нічний час характеризувалися меншою загальною потужністю спектра (TP) і VLF модуляцій. Крім того, звертає на себе увагу суттєве підвищення симпатичного тренда в «non-dipper» популяції та парасимпатичного - у «over-dipper» популяції. Так, частка LF коливань (LF%) у групі пацієнтів «non-dipper» складала (35,34±2,25) % та значуще перевищувала значення аналогічного показника у групі «dipper» (22,75±1,15) %, (p<0,01). Натомість частка HF коливань (HF%) у групі пацієнтів «over-dipper», склавши (32,96±1,18) %, значуще перевищувала значення за аналогічний показник у групі «dipper» (14,92±0,95) %, (p<0,01) і «non-dipper» (17,43±1,12) %, (p<0,02). При цьому non-dipper популяція характеризувалася найменшими значеннями симпатичних модуляцій і показника симпато-вагального балансу (p<0,01).

Таблиця 3.21

Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від ступеня нічного зниження артеріального тиску (M±m)

Параметри	dipper (n=62)	non-dipper (n=67)	over-dipper (n=16)
TP, мс^2	2187,48±191,33	1662,66±95,28*	1443,54±112,93•/°
VLF, мс^2	1618,95±99,08	719,28±65,22*	662,12±44,17•
LF, мс^2	619,28±59,18	734,35±45,55*	377,62±22,95•/°
HF, мс^2	315,57±29,86	290,27±19,83	502,29±44,43•/°
LF/HF, од	1,96±0,02	2,84±0,09*	0,75±0,03•/°
VLF %	58,21±4,25	45,25±3,25*	41,18±3,35•
LF %	22,75±1,15	35,34±2,25*	24,25±2,09
HF %	14,92±0,95	17,43±1,12	32,96±1,18•/°

Примітки: TP (total power) – загальна потужність спектра регуляції серцевого ритму;

VLF (very low frequency) - коливання дуже низької частоти в діапазоні 0,003-0,04 Гц;

LF (low frequency) – низькочастотні коливання в діапазоні частот 0,04-0,15 Гц;

HF (high frequency) – високочастотні коливання в діапазоні 0,15-0,4 Гц;

* – $p<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників між групами «dipper» і «non-dipper»;

• – $p<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників між групами «dipper» і «over-dipper».

° – $p<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників між групами «non-dipper» і «over-dipper».

Відомо, що чутливість і реактивність вегетативної нервової системи, її симпатичного і парасимпатичного відділів при впливі будь-якого тест-фактора дозволяє оцінити функціональні резерви вегетативної регуляції, а також слугувати діагностичними та прогностичними критеріями. Одним з основних високоінформативних і в той же час простих функціональних тестів, що дозволяють оцінити резервні можливості вегетативної нервової системи, є ортостатична проба (90° тілт-тест). Механізм компенсаторної реакції на ортостатичний вплив полягає в зміні активності барорецепторів у відповідь на зниження АТ, гальмуванні вагусних і посилення симпатичних впливів на серце й судини.

Активна ортостатична проба була проведена нами у хворих з АГ для виявлення прихованих порушень регуляції серцевого ритму. Отримані результати представлені в табл. 3.22.

Як випливає з табл 3.22, проведення активного тілт-тесту в групі «dipper» викликало адекватну реакцію вегетативної нервової системи, тобто зростання симпатичних (+18,57 %) і зниження парасимпатичних (-67,27 %) модуляцій, що свідчить про збереження вегетативного забезпечення організму в цій групі пацієнтів. У групі «non-dipper» у значної кількості хворих (в 61,19 % випадків) спостерігалося не підвищення, а, навпаки, зниження LF тренда при проведенні ортопроби. У підсумку середньогрупове значення потужності спектра в LF діапазоні при проведенні проби практично не змінилося (697,26±45,12) мс^2 проти (734,35±45,55) мс^2 до проби ($p>0,05$) на тлі адекватної у порівнянні з групою «dipper» реакції парасимпатичного тренда (-67,27 %). У групі «over-dipper» у переважній більшості випадків спостерігався адекватний вегетативний контроль серцевої діяльності. Зокрема, проведення тілт-тесту супроводжувалося істотним підвищенням симпатичних LF модуляцій (+86,52 %). На тлі підвищення тонусу симпатичної нервової системи у «over-dipper» групі спостерігалося зниження парасимпатичних модуляцій, проте менш виражене, ніж у хворих з АГ з добовою ритмікою АТ типу «dipper» і «non-dipper» (-55,11 % проти -67,27 % і -58,93 %, відповідно, $p <0,05$).

Таблиця 3.22

Показники варіабельності серцевого ритму в спокої (фон) та при проведенні тілт-тесту у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від ступеня нічного зниження артеріального тиску (M±m)

Групи обстежених		LF, мс^2	Приріст LF %	HF, мс^2	Приріст HF %	HF, мс^2
dipper (n=62)	фон	619,28±59,18	+18,57	315,57±29,86	-67,27	1,96±0,02
	тілт	734,29±35,57		103,28±9,37*		5,29±0,08
non-dipper (n=67)	фон	734,35±45,55	-5,05	290,27±19,83	-58,93	2,84±0,09
	тілт	697,26±45,12		119,19±9,06*		8,25±0,07
over-dipper (n=16)	фон	377,62±22,95	+86,52	502,29±44,43	-55,11	0,75±0,03
	тілт	704,37±50,19*		225,44±18,31*		5,28±0,14

Примітки:
1. LF (low frequency) – низькочастотні коливання в діапазоні частот 0,04-0,15 Гц;
2. HF (high frequency) – високочастотні коливання в діапазоні 0,15-0,4 Гц;
3. * – p<0,05 – статистично достовірна відмінність показників до і після проведення тілт-тесту.

При проведенні кореляційного аналізу показників ВСР з даними добового моніторингу АТ були отримані такі результати. Виявилося, що коефіцієнт кореляції між потужностю симпатичного компонента (LF) і рівнем артеріального тиску склав r=0,422 для САТ (p<0,01) і r=0,409 для ДАТ (p<0,01). Крім того, була відзначена слабкої сили кореляція між дуже низькочастотним компонентом (VLF) і варіабельністю САТ (r=0,303, p <0,05).

При вивченні рівня адреналіну в сироватці крові пацієнтів із АГ (табл. 3.23) було виявлено достовірне підвищення його в пацієнтів обидвох стадій. При цьому

найвищі цифри вмісту адреналіну в сироватці крові були відзначені в пацієнтів з АГ II ст. (5,41±0,23) нмоль/л (p<0,001), що у 2,26 раза перевищувало показники здорових осіб і менший на. 7,21 % ніж у хворих на АГ I ст. Натомість у пацієнтів із АГ I стадії рівень норадреналіну у 2,85 раза перевищував показники здорових та у 1,48 раза ніж у хворих на АГ II ст.

Установлено підвищення рівня серотоніну у сироватці крові у пацієнтів обидвох стадій порівняно з здоровими, відповідно, з АГ I ст.в 1,32 раза (p<0,05) та з АГ II ст. – в 1,57 раза (p<0,05).

Найбільш вражаючим виявився феномен високого вмісту кортизолу: в пацієнтів із АГ I ст. у порівнянні зі здоровими в 3,40 раза (p<0,01) та з АГ II ст. – в 4,34 раза (p<0,001), відповідно.

Табл. 3.23

Рівень адреналіну, норадреналіну, серотоніну та кортизолу в сироватці крові у пацієнтів із артеріальною гіпертензією I і II стадії (M±m)

Показники	Здорові n=20	АГ I ст. n=42	АГ II ст. n=103
Адреналін, нмоль/л	2,22±0,13	5,02±0,18*	5,41±0,23*/●
Норадреналін, нмоль/л	8,44±0,59	24,13±1,14*	16,28±0,93*/●
Серотонін, нмоль/л	186,15±12,54	245,87±14,87*	291,98±13,25*/●
Кортизол, нмоль/л	205,24±1,61	698,30±34,51*	890,22±56,76*/●

Примітки:
1. * – статистична достовірність відмінності показників у I і II ст. АГ в порівнянні з здоровими, p<0,05;
2. ● – статистична достовірність відмінності показників з АГ II ст. в порівнянні з АГ I ст., p_1<0,05

На рис 3.15 показано, що САТдб сильно і прямо корелював із рівнем адреналіну, норадреналіну та кортизолу (r=0,62, p<0,05; r=0,51, p<0,05). Натомість ДАТдб мав середньої сили прямий кореляційний зв’язок з рівнем адреналіну (r=0,54, p<0,01) та сильний кореляційний зв’язок із рівнем кортизолу (r=0,71,

p<0,001). Превалювання симпатичної ланки регуляції діяльності серця (LH) також позитивно й сильно корелювало із рівнем адреналіну та кортизолу (r=0,67, p<0,01; r=0,85, p<0,001). Особистісна та реактивна тривожність позитивно корелювали із рівнем адреналіну та серотоніну (r=0,49, p<0,05; r=0,38, p<0,05; r=0,42, p<0,01; r=0,57, p<0,01). Рівень депресії та алекситимії також корелював із показниками адреналіну та серотоніну – (r=0,40, p<0,05; r=0,74, p<0,01; r=0,56, p<0,01; r=0,69, p<0,01).

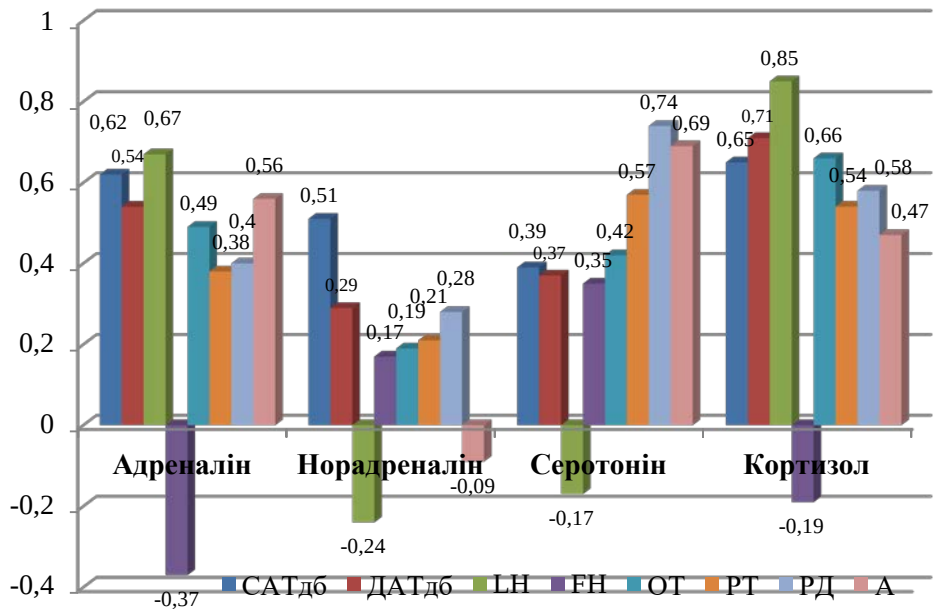


Рис. 3.15 Кореляційні зв’язки між рівнем особистісної тривожності (ОТ), реактивної тривожності (РТ), депресією (РД), алекситимією, добовим систолічним артеріальним тиском (САТдб), добовим діастолічним артеріальним тиском (ДАТдб), low frequency – низькочастотними коливаннями в діапазоні частот 0,04-0,15 Гц (LF), high frequency – високочастотними коливаннями в діапазоні 0,15-0,4 Гц (HF) та рівнями адреналіну, норадреналіну, серотоніну, кортизолу в хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадій.

Звертає на себе увагу те, що вищі рівні кортизолу мали місце в пацієнтів із АГ та максимальним рівнем тривожності. Той факт, що рівні кортизолу в сироватці крові були пов’язані з показниками психоемоційного стресу, є

підтвердженням його ключової ролі в реалізації впливу психологічних факторів на розвиток АГ. Так, мали місце прямі зв'язки концентрації кортизолу з показниками особистісної тривожності, реактивної тривожності, рівня депресії та алекситимії ($r=0,66$, $p<0,05$; $r=0,54$, $p<0,05$; $r=0,59$, $p<0,05$; $r=0,47$, $p<0,05$).

Таким чином, у пацієнтів з АГ II стадії вищі показники психоемоційної напруги в порівнянні з пацієнтами із АГ I стадії.

За результатами проведеного дослідження можна констатувати про відносно збережене вегетативне забезпечення серцевої діяльності в більшості пацієнтів, що відносились до категорії «dipper» і «over-dipper». Причому хворі, які мали добовий профіль АТ типу «over-dipper», характеризувалися адекватним функціонуванням симпатичного відділу вегетативної нервової системи на тлі високої активності парасимпатичної ланки в спокої і меншим його пригніченням при проведенні ортопроб. На відміну від пацієнтів двох вищевказаних груп, хворі, які належали до категорії «non-dipper», демонстрували зниження адаптаційних можливостей симпатичної нервової системи, що в значній кількості випадків при ортопробі проявлялося падінням LF тренда на тлі адекватної реакції HF модуляцій.

Пацієнти із АГ I-II стадії характеризувались значною зміною співвідношення норадреналін / адреналін, підвищеним рівнем кортизолу і серотоніну. При психоемоційному дисбалансі запускаються стрес-реакції, що супроводжуються метаболічними змінами (медіаторні механізми). Вивчення психосоматичного континууму важливе для розкриття механізмів впливу стресу й психоемоційного напруження на розвиток, перебіг захворювання, для розробки інтеграційного підходу до профілактики та комплексного лікування артеріальної гіпертензії.

Матеріали розділу опубліковані:

1. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Вплив хронічного психоемоційного напруження на стан вазодилатаційного резерву у пацієнтів з артеріальною гіпертензією Україна Здоров′я нації. 2017; 4/3 (46): 33–38. [16]
2. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Взаємозв′язок варіабельності серцевого ритму з добовим профілем артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2017; Т.16; 4(62): 31–36. [15]
3. Гринів ОІ, Романуха ВВ. Корекція вегетативної функції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією I-II стадії. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю. з медич. та фармацевти. наук.2018; Одесса; 2018, 12. [24]
4. Гринів ОІ, Романуха ВВ, Григоришин РС. Стан вазодилятаційного резерву у пацієнтів з АГ та вплив на нього хронічного психоемоційного напруження. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю. 2018; Квіт. 26–27. Івано-Франківськ, 17-20. [23]

РОЗДІЛ 4
ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МАГНІЮ, МЕБІКАРУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І-ІІ СТАДІЇ

Відповідно до проведеної рандомізації та отриманого лікування когорта пацієнтів, залучених до обстеження, була розподілена на 4 групи. Кількість хворих на АГ І ст, які отримували комбінацію іАПФ з БКК була – 20 (47,62 %), та поєднання іАПФ та діуретика – 22 (52,38 %). Відповідно 48 (46,60 %) пацієнтам із АГ ІІ ст призачали іАПФ з БКК та 55 (53,40 %) – поєднання іАПФ та діуретика.

І група (n=30) – пацієнти, які отримували базову терапію згідно з рекомендаціями по лікуванні АГ, у тому числі 5 пацієнтів із АГ І ст., 1 ст. та 10 пацієнтів із АГ ІІ ст., 1 ст отримували комбіновану терапію – інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл у поєднанні із гіпохлортіазидом і 5 пацієнтів із АГ І ст., 2 ст та 10 пацієнтів із АГ ІІ ст., 2-3 ст отримували комбіновану терапію інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл поєднанні із блокатором кальцієвих каналів амлодипіном.

ІІ група (n=40) – пацієнти, які отримували на фоні базової терапії препарат магнію («Магнікум» виробництва Київський вітамінний завод, Україна; 1 таблетка містить магнію лактату дигідрату 470 мг, що еквівалентно магнію 48 мг і піридоксину гідрохлориду 5 мг) Наказ МОЗ України № 772 від 04.12.2007, в дозі 1 табл. 3 р/добу, у тому числі 6 пацієнтів із АГ І ст., 1 ст та 14 пацієнтів із АГ ІІ ст., 1 ст отримували комбіновану терапію – інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл у поєднанні із гіпохлортіазидом і 6 пацієнтів із АГ І ст., 2 ст та 15 пацієнтів із АГ ІІ ст., 2-3 ст отримували комбіновану терапію інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл поєднанні із блокатором кальцієвих каналів амлодипіном.

ІІІ група (n=38) – пацієнти на фоні базової терапії приймали мебікар (Мебікар ІС виробництва ІнтерХім, Україна) Наказ МОЗ України № 485 від 21.08.2008 в дозі 300 мг по 1 табл 3 р/добу, у тому числі 5 пацієнтів із АГ І ст.,

1 ст та 12 пацієнтів із АГ II ст., 1 ст. отримували комбіновану терапію – інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл у поєднанні із гіпохлортіазидом і 5 пацієнтів із АГ I ст., 1 ст та 13 пацієнтів із АГ II ст., 2-3 ст отримували комбіновану терапію інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл поєднанні із блокатором кальцієвих каналів амлодипіном.

IV група (n=37) – пацієнти, які на фоні базової терапії приймали мебікар в дозі 300 мг 3 р/добу та препарат магнію в дозі 1 таб. 3 р/добу. У тому числі у тому числі 5 пацієнтів із АГ I ст., 1 ст та 12 пацієнтів із АГ II ст., 1 ст отримували комбіновану терапію – інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл у поєднанні із гіпохлортіазидом і 6 пацієнтів із АГ I ст., 2 ст. та 14 пацієнтів із АГ II ст., 2-3 ст. отримували комбіновану терапію інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл поєднанні із блокатором кальцієвих каналів амлодипіном.

Тривалість терапії – 1 місяць.

4.1. Вплив комплексного лікування із застосуванням магнію, мебікару на основні показники гемодинаміки в пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії

Суб’єктвними клінічними ознаками у хворих на АГ I-II стадії до початку лікування були: біль голови різної локалізації та інтенсивності, запаморочення, серцебиття, біль в ділянці серця, задишка, порушення сну, загальна слабкість, швидка втомлюваність, метеозалежність. Дані прояви АГ до- та після лікування у хворих на АГ обох стадій представлені в таблиці 4.1.

У процесі лікування відмічали таку динаміку: нівелювання основних скарг у пацієнтів із АГ I-II стадій залежно від отриманого лікування відповідно (табл. 4.1).

Головний біль утримувався у 63,33 % пацієнтів I групи, у 37,50 % пацієнтів II групи, які отримували терапію препаратом магнію, що було недостовірно менше порівняно із пацієнтами I групи (χ^2=4,580; p>0,05), у 26,32 % пацієнтів III

групи. Які отримували мебікар, що було достовірно менше порівняно із пацієнтами I групи (χ^2= 9,392; p<0,05) та у 10,81 % пацієнтів IV групи, які отримували обидва досліджуваних препарати, що було достовірно менше порівняно із пацієнтами I групи (χ^2=20,273; p<0,05).

Відповідно виражена загальна слабкість утримувалась у 60,00 % пацієнтів I групи, у 35,00 % пацієнтів II групи на фоні терапії препаратом магнію, що було достовірно менше в порівнянні з пацієнтами, які отримували лише базову терапію (χ^2=8,000; p<0,05), у 26,31 % пацієнтів, які приймали мебікар, що було достовірно менше в порівнянні з пацієнтами I групи (χ^2=7,853; p<0,05) та у 13,51 % пацієнтів групи магній+мебікар, що було достовірно менше порівняно із пацієнтами I групи (χ^2=15,881; p<0,05).

Базова терапія не виявила належного клінічного ефекту, про що свідчить утримування швидкої втомлюваності у 46,67 % пацієнтів I групи. У четвертини пацієнтів, що отримували магній, що було недостовірно менше в порівнянні з пацієнтами I групи (χ^2=3,572; p>0,05), у 21,05 % пацієнтів, які отримували мебікар, що було достовірно менше в порівнянні з пацієнтами I групи (χ^2=5,026; p<0,05) та у 5,41 % пацієнтів IV групи, було достовірно менше в порівнянні з пацієнтами I групи (χ^2=15,516; p<0,05).

Задишка при звичайному фізичному навантаженні утримувалась у 26,67 % пацієнтів I групи, 15,00% пацієнтів II групи, що було недостовірно менше в порівнянні з пацієнтами I групи (χ^2=1,458; p>0,05), у 7,89 % пацієнтів III групи, (χ^2=4,357; p<0,05) та у 2,70 % пацієнтів IV групи, (χ^2=8,182; p<0,05).

Запаморочення утримувалось у 46,67% пацієнтів I групи, 25,00% пацієнтів II групи, (χ^2=0,432; p>0,05), 21,05 % пацієнтів III групи (χ^2=1,979; p>0,05) та у 5,41 % пацієнтів IV групи, (χ^2=8,182; p<0,05).

Порушення сну утримувалось у 60,00 % пацієнтів I групи, 17,50 % пацієнтів II групи, (χ^2=13,487; p<0,05), 13,16 % пацієнтів III групи, (χ^2=16,434; p<0,05) та у пацієнтів 2,70 % IV групи, (χ^2=26,771; p<0,05); серцебиття утримувалось у 20,00 % пацієнтів I групи, 20,00 % пацієнтів II групи, (χ^2=0,932; p>0,05), у 10,53 %

пацієнтів III групи, (χ^2=4,112; p>0,05) та у 2,70 % пацієнтів IV групи, (χ^2=9,722; p<0,05).

Таблиця 4.1

Динаміка суб'єктивних клінічних проявів пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії під впливом досліджуваних препаратів (n/%)

Групи / Скарги	I група n=30		II група n=40		III група n=38		IV група n=37	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Головний біль різної локалізації	29 / 96,67	19 / 63,33	39 / 97,50	15 / 37,50	36 / 94,74	10 / 26,32*	36 / 97,30	4 / 10,81*
Виражена загальна слабкість	22 / 73,33	18 / 60,00	29 / 72,50	14 / 35,00*	28 / 73,68	10 / 26,31*	26 / 70,27	5 / 13,51*
Швидка втомлюваність	20 / 66,67	14 / 46,67	27 / 67,50	10 / 25,00*	26 / 68,42	8 / 21,05*	28 / 75,68	2 / 5,41*
Запаморочення	20 / 66,67	8 / 26,67	30 / 75,00	8 / 20,00	28 / 73,68	5 / 13,16*	26 / 70,27	1 / 2,70*
Задишка при звичайному фізичному навантаженні	12 / 40,00	8 / 26,67	19 / 47,50	6 / 15,00*	17 / 44,74	3 / 7,89*	17 / 45,95	1 / 2,70*
Порушення сну	22 / 73,33	18 / 60,00	30 / 75,00	7 / 17,50*	29 / 76,32	5 / 13,16*	26 / 70,27	1 / 2,70*
Серцебиття	11 / 36,67	9 / 20,00	17 / 42,50	8 / 20,00	14 / 36,84	4 / 10,53*	15 / 40,54	1 / 2,70*

Примітка * – p<0,05 – статистична достовірність відмінності показників після лікування в порівнянні з I групою.

Таким чином, призначення апробованої терапії суттєво покращило загальне самопочуття пацієнтів, найбільш вражаючу позитивну динаміку основних скарги нами відмічено у пацієнтів, які отримували магній та мебікар, скарги у яких мали поодинокий характер. Суб'єктивні відчуття в обстежених хворих суттєво зменшилися у пацієнтів IV групи, які отримували комбіновану терапію препаратом магнікум та мебікаром.

В процесі місячної курсової терапії пацієнти, які отримували мебікар та препарат магнію, відмітили не тільки покращення самопочуття, але й покращення настрою, формування позитивного мислення. Із 40 пацієнтів, які палили, 6 пацієнтів IV групи, 3 пацієнти III групи та 2 пацієнти II групи повністю відмовились від паління, ще 7 пацієнтів зменшили кількість викурених цигарок. Поєднання мебікару та препаратів магнію сприяло також полегшенню дотримання дієтарних рекомендацій. Більша частина пацієнтів II і IV груп відмітили зменшення потягу до солодкого та солоного, а пацієнти III і IV груп зауважили, що стало легше утримуватись від переїдання. Отже мебікар і препарати магнію сприяють відновленню нормальної харчової поведінки, потенціюють формування звичок здорового способу життя, таким чином опосередковано можуть впливати на модифіковані фактори серцево-судинного ризику.

Через 4 тижні лікування у пацієнтів, які отримували базову терапію, цільові рівні «офісного» АТ були досягнуті відповідно у 8 пацієнтів (26,67 %) I групи спостереження, у 25 хворих (62,50 %) II групи, що достовірно відрізнялось від показників I групи (χ^2=8,834; p<0,05), у 30 пацієнтів (78,95 %) III групи, (χ^2=18,586; p<0,05) та 34 пацієнтів (91,89%) IV групи, (χ^2=30,133; p<0,05).

Проведена оцінка впливу терапії з включенням магнію та мебікару на варіабельность артеріального тиску упродовж доби.

Динаміка показників добового моніторовуння артеріального тиску у пацієнтів до і після лікування препаратом магнію представлена в табл 4.2.

Група хворих (II), що приймала препарат магнію до лікування добовий рівень САТдб / ДАТдб залишався не контрольованим, становив 38,50 %.

Середньодобовий САТ у хворих ІІ групи після лікування коливався, у межах вищих за контрольні – (141,22±3,75) мм рт. ст. і становив (142,62±1,32) мм рт. ст. (вдень) і (129,27±1,93) мм рт. ст. (вночі) та середньодобовий ДАТ, відповідно, (92,29±2,55) мм рт. ст. і становив (91,22±3,94) мм рт. ст. (вдень) і (92,22±1,46) мм рт. ст. (вночі) (табл. 4.2). Частка пацієнтів у ІІІ групі,котрі приймали мебікар, у яких добовий рівень САТдб / ДАТдб до лікування залишався неконтрольованим, становила 34,21 %. Середньодобовий САТ у хворих ІІІ групи після лікування коливався у межах вищих за нормативні – (142,82±3,95) мм рт. ст. і становив (143,08±1,07) мм рт. ст. (вдень) і (125,28±1,17) мм рт. ст. (вночі) та середньодобовий ДАТ, відповідно, (88,95±2,68) мм рт. ст. і становив (91,55±1,97) мм рт. ст. (вдень) і (86,22±2,47) мм рт. ст. (вночі). (табл. 4.2).

Серед пацієнтів IV групи, що приймали базову терапію, поєднану з препаратом магнікум та мебікар добовий рівень САТдб / ДАТдб до лікування залишався неконтрольованим, становив 13,51%. Середньодобовий САТ у хворих IV групи після лікування коливався у межах вищих за нормативні – (135,92±2,77) мм рт. ст. і становив (137,22±6,91) мм рт. ст. (вдень) і (120,28±3,94) мм рт. ст. (вночі) та середньодобовий ДАТ, відповідно (84,39±3,91) мм рт. ст. і становив (87,29±2,16) мм рт. ст. (вдень) і (83,92±2,66) мм рт. ст. (вночі). (табл. 4.2). Динаміка САТдб та ДАТдб залежно від отриманого лікування у хворих на АГ І-ІІ ст. виявилась наступною (табл. 4.2): моніторовані показники після лікування достовірно знижувались у пацієнтів ІІ-IV груп в порівнянні з показниками І групи, відповідно: САТдб на -4,3 % (p_1<0,05), на -3,22 % (p_1<0,05) та на -7,89 % (p_1<0,05) та ДАТдб на -3,38 % (p_1<0,05), на -6,88 % (p_1<0,05) та на -11,65 % (p_1<0,05). Динаміка САТд, ДАТд та САТн і ДАТн залежно від отриманого лікування у хворих на АГ І-ІІ ст. виявилась наступною – ці показники після лікування достовірно знижувались у пацієнтів ІІ-IV груп порівняно із показниками І групи відповідно: САТд на -3,39 % (p_1<0,05), на -3,08 % (p_1<0,05) та на -7,05 % (p_1<0,05) та ДАТд на -6,20 % (p_1<0,05), на -5,86 % (p_1<0,05) та на -

10,24 % (p_1<0,05); САТн на 2,99 % (p_1<0,05), на -5,98 % (p_1<0,05) та на -9,73 % (p_1<0,05) та ДАТн на -4,67% (p_1<0,05), на -10,87% (p_1<0,05) та на -13,25% (p_1<0,05).

Динаміка показників варіабельності артеріального тиску у пацієнтів I-IV групи, представлена у табл. 4.3

Встановлено також, що у пацієнтів II групи середньодобова варіабельність САТ / ДАТ на початку дослідження становила (23,04±0,38 / 18,92±0,41) мм рт. ст., варСАТд / варДАТд – (24,09±0,57 / 19,55±0,52) мм рт. ст., варСАТн / варДАТн – (21,21±0,38 / 17,92±0,22) мм рт. ст., відповідно. Після лікування у 62,50 % середньодобові значення САТ/ДАТ зафіксовані нижче коливань < 15 мм рт ст. В процесі лікування відмічено зниження варСАТдб на 30,03 % (p<0,05), варДАТдб на 21,14 % (p<0,05), варСАТд на 37,12% (p<0,05), варДАТд на 27,26% (p<0,05), варСАТн 29,61 % (p<0,05), варДАТн на 22,54 % (p<0,05). На початку лікування ІЧ САТдб / ДАТдб у пацієнтів II групи становив (47,52±2,02 / 40,14±1,73) %. Аналіз динаміки ІЧ свідчить, що у пацієнтів, які приймали препарати базової терапії разом з магнієм середньодобовий ІЧ для САТ і ДАТ достовірно знизився на -40,61% (p<0,05) та на -24,22 % (p<0,05) і становив (28,22±1,94) % (p_1<0,05) і (30,42±1,22) % (p_1<0,05), відповідно. Констатовано також, що у пацієнтів III групи середньодобова варіабельність САТ / ДАТ на початку дослідження становила (23,82±0,31 / 18,17±0,17) мм рт. ст., варСАТд / варДАТд – (24,82±0,69 / 19,83±0,43) мм рт. ст., варСАТн / варДАТн – (21,83±0,61 / 18,09±0,44) мм рт. ст. відповідно. Після лікування у 78,95 % середньодобові значення САТ / ДАТ зафіксовані нижче коливань < 15 мм рт ст. (табл. 4.4). В процесі лікування відмічено зниження варСАТдб на 33,87 % (p<0,05), варДАТдб на 29,44 % (p<0,05), варСАТд на 39,77 % (p<0,05), варДАТд на 33,336 % (p<0,05), варСАТн 31,74 % (p<0,05), варДАТн на 36,82 % (p<0,05). На початку лікування ІЧ САТдб / ДАТдб у пацієнтів III групи становив (47,82±1,22 / 40,46±1,29) %. Аналіз динаміки ІЧ свідчить, що у пацієнтів, які приймали препарати базової терапії, разом з мебікаром середньодобовий ІЧ для САТ і ДАТ достовірно знизився на 44,92 % та на 39,99 % і становив (26,34±0,95) % (p_1<0,05) і (24,28±0,88) %

(p_1<0,05),відповідно. Середньодобова варіабельність САТ / ДАТ наприкінці дослідження пацієнтів IV групи становила (12,99±0,42 / 10,24±0,18) мм рт. ст., варСАТд / варДАТд – (13,53±0,48 / 8,09±0,41) мм рт. ст., варСАТн / варДАТн – (10,19±0,62 / 7,43±0,53) мм рт. ст., відповідно. Після лікування у 91,89 % середньодобові значення САТ / ДАТ зафіксовані нижче коливань < 15 мм рт. ст. В процесі лікування відмічено зниження варСАТдб на 45,67 % (p<0,05), варДАТдб на 45,44 % (p<0,05), варСАТд на 45,27 % (p<0,05), варДАТд на 58,85 % (p<0,05), варСАТн 51,95 % (p<0,05), варДАТн на 59,73 % (p<0,05). На початку лікування ІЧ САТдб / ДАТдб у пацієнтів IV групи становив (47,04±0,94 / 39,22±0,43) %. Аналіз динаміки ІЧ свідчить, що у пацієнтів, які приймали препарати базової терапії в комбінації з магнієм та мебікаром середньодобовий ІЧ для САТ і ДАТ достовірно знизився на 58,29% та на 66,87 % і становив (19,62±0,35) % (p_1<0,05) і (12,99±0,62) % (p_1<0,05), відповідно.

Також знижувались і наступні показники після лікування у пацієнтів II-IV груп порівняно із показниками I групи відповідно: варСАТдб. на -11,77 % (p_1<0,05), на -12,48 % (p_1<0,05) та на -28,90 % (p_1<0,05) та варДАТдб на -1,78 % (p_1>0,05), на -15,60 % (p_1<0,05) та на -32,59 % (p_1<0,05).

Таблиця 4.2

Динаміка показників добового моніторування артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію I-II стадії залежно від отриманого лікування(M±m) (I-IV групи)

Показник, одиниці вимірю-вання	I група (n=30)		II група (n=40)			III група (n=38)			IV група (n=37)		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	Δ_1 (%)	До лікування	Після лікування	Δ_2 (%)	До лікування	Після лікування	Δ_3 (%)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
САТдб, мм рт. ст.	161,78±2,53	147,57±4,63*	162,84±2,02	141,22±3,75*/#	-4,3	163,71±2,21	142,82±3,95*/#	-3,22	164,25±3,11	135,92±2,77*/#	-7,89
ДАТдб, мм рт. ст.	104,30±3,45	95,52±2,31*	105,81±3,15	92,29±2,55*/#	-3,38	105,22±2,15	88,95±2,68*/#	-6,88	104,97±2,89	84,39±3,91*/#	-11,65
САТд, мм рт. ст.	164,28±2,11	147,82±3,91*	165,71±2,80	142,62±1,32*/#	-3,39	165,82±1,96	143,08±1,07*/#	-3,08	165,41±3,15	137,22±6,91*/#	-7,05
ДАТд, мм рт. ст.	104,22±2,64	97,25±2,12*	105,72±2,52	91,22±3,94*/#	-6,20	104,99±3,31	91,55±1,97*/#	-5,86	105,11±4,02	87,29±2,16*/#	-10,24
САТн, мм рт. ст.	150,28±4,89	133,25±3,19*	151,94±1,78	129,27±1,93*/#	-2,99	152,96±2,97	125,28±1,17*/#	-5,98	153,05±3,01	120,28±3,94*/#	-9,73

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ДАТн, мм рт. ст.	98,22± 3,03	96,74± 1,54*	98,37± 2,54	92,22± 1,46*/#	-4,67	96,77± 2,76	86,22± 2,47*/#	-10,87	96,42± 2,15	83,92± 2,66*/#	-13,25
варСАТдб, мм рт. ст.	22,66± 0,64	18,27± 0,33*	23,04± 0,38*	16,12± 0,48*/#	-11,77	23,82± 0,31	15,99± 0,27*/#	-12,48	23,91± 0,28	12,99± 0,42*/#	-28,90
варДАТдб, мм рт. ст.	18,13± 0,40	15,19± 0,73*	18,92±0, 41	14,92± 0,55*	-1,78	18,17± 0,17	12,82± 0,33*/#	-15,60	18,77± 0,92	10,24± 0,18*/#	-32,59
варСАТд, мм рт. ст.	23,64± 0,87	19,73± 0,93*	24,09± 0,57	15,15± 0,64*/#	-23,21	24,82± 0,69	14,95± 0,42*/#	-24,23	24,93± 0,49	13,53± 0,48*/#	-31,42
варДАТд, мм рт. ст.	19,07± 0,66*	14,62± 0,33*	19,55± 0,52	14,22± 0,17*/#	-2,74	19,83± 0,43	13,22± 0,43*/#	-9,58	19,66± 0,41	8,09± 0,41*/#	-44,66
варСАТн, мм рт. ст.	20,94± 0,43	17,64± 0,66*	21,21± 0,38	14,93± 0,47*/#	-15,36	21,83± 0,61	14,09± 0,22*/#	-20,12	21,61± 0,55*	10,19± 0,62*/#	-42,23
варДАТн, мм рт. ст.	17,66± 0,34	14,01± 0,26*	17,92± 0,22	13,88± 0,42*	-0,93	18,09± 0,44	11,43± 0,35*/#	-18,42	18,45± 0,39	7,43± 0,53*/#	-46,97
ІЧ САТдб, %	46,28± 3,11*	33,67± 3,49*	47,52± 2,02	28,22± 1,94*/#	-16,19	47,82± 1,22	26,34± 0,95*/#	-21,77	47,04± 0,94	19,62± 0,35*/#	-41,73

Продовження таблиці 4.2

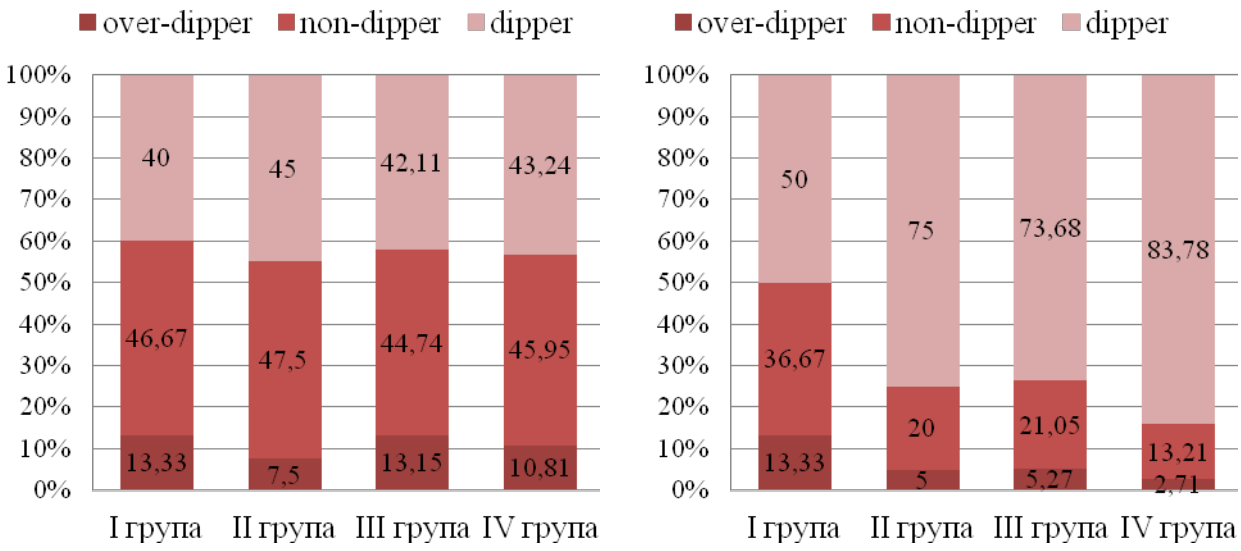
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ІЧ ДАТдб, %	39,82± 1,94*	32,73± 1,96*	40,14± 1,73	30,42± 1,22*	-7,06	40,46± 1,29	24,28± 0,88*/#	-25,82	39,22± 0,43	12,99± 0,62*/#	-60,31

Примітки: 1. * – $p<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників до і після лікування;

2. # – $p_1<0,05$ – статистично достовірна відмінність показників після лікування в порівнянні з І групою.

Нами виявлено також зниження і наступних показників після лікування у пацієнтів II-IV груп порівняно із показниками I групи, відповідно (табл. 4.2): ІЧ САТдб. на -16,19 % (p_1<0,05), на -21,77 % (p_1<0,05) та на -41,73 % (p_1<0,05) та ІЧ ДАТдб на -7,06 % (p_1<0,05), на -25,82 % (p_1<0,05) та на -60,31 % (p_1<0,05).

Отже комплексна терапія із включенням магнію та мебікару мала достовірний позитивний гіпотензивний ефект упродовж доби та сприяла унормуванню основних параметрів добового коливання артеріального ритму.



А) до лікування Б) після лікування

Рис. 4.1 Динаміка типів добового профілю артеріального тиску пацієнтів до початку лікування та через 4 тижні спостереження залежно від отриманого лікування.

На початку дослідження недостатнє зниження САТ і ДАТ під час сну (профіль «non-dipper») зареєстровано у 46,67 % хворих I групи, у II групі – у 47,50%, у III групі – 44,74 %, та у IV групі – 45,95 %. Крім того, надмірне зниження АТ вночі (профіль «over-dipper») виявляли у 13,33 % пацієнтів I групи, у 7,50 % пацієнтів II групи, у 13,15 % пацієнтів III групи та у 10,81 % пацієнтів IV групи (рис. 4.1). Після 4-тижневого лікування змінився добовий профіль у

пацієнтів II-IV груп, а саме частка пацієнтів із профілем «non-dipper» після лікування становила 20,00 % у II групі, 21,05% у III групі та 13.51 % у IV групі, натомість майже у 3,0 рази зросла частка хворих з добовим профілем АТ типу «dipper» (10–20%) у пацієнтів II групи, у 2,9 раза у пацієнтів III групи та у 5,1 раза у пацієнтів IV групи.

У табл. 4.3 представлено показники часового і частотного аналізу тривалості інтервалів R-R – синусового ритму. Показники часового аналізу корелювали між собою. Несприятливе прогностичне значення мало зниження ВСР. У той же час підвищення показників SDNNi, RMSSD, PNN 50% слугувало критерієм прогностично позитивної динаміки.

Найбільш ефективне збільшення показника SDNNi спостерігалось у IV групі. Вдень це збільшення становило 45,8 % ($p<0,001$), а вночі відповідно – 73,3% ($p<0,001$). В цілому динаміка RMSSD була такою ж, як і SDNNi, однак спостерігалась не лише під впливом одночасного застосування препаратів магнію і мебікару (IV група), але й у II і III групах. Аналогічною була також динаміка показників PNN 50 % (день, ніч), що дає підставу зробити висновок про активацію парасимпатичної нервової системи (табл. 4.3).

Не менш інформативним є частотний аналіз динаміки ВСР. Ми включили у дослідження показники LF (низькі частоти – 0,04-0,15 Гц), HF (високі частоти – 0,15-0,40 Гц), VLF (дуже низькі частоти – 0,0033-0,04 Гц), TP (повна потужність спектра), LF/HF (співвідношення впливів симпатичної і парасимпатичної нервових систем)

Низькочастотні коливання серцевого ритму (LF, $мс^2$) збільшувались в процесі лікування у всіх досліджуваних хворих на АГ. Причому така тенденція не залежала від добового ритму. Вдень посилення низькочастотних коливань зростало більш як у 2 рази під впливом мебікару (110,75±8,22) $мс^2$ до лікування і (255,63±31,04) $мс^2$ після лікування, ($p<0,001$) та препаратів магнію у поєднанні із мебікаром (111,13±17,45) $мс^2$ до лікування і (238,73±41,50) $мс^2$ після лікування, ($p<0,01$). Високочастотні коливання серцевого ритму теж збільшувались.

Таблиця 4.3

Вплив препаратів магнію, мебікару на динаміку показників частотного аналізу ВСР (Холтер-ЕКГ-моніторинг) у хворих на артеріальною гіпертензією I-II стадії

Показники	Здорові n=20	I група n=30		II група n=40		III група n=38		IY група n=37	
		до лікування	після лікування, p	до лікування	після лікування, p	до лікування	після лікування, p	до лікування	після лікування, p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LF, мс^2 (вдень), Δ %	303,50± 50	153,71± 14,15	216,47± 15,52 +Δ40,8 p<0,01	173,18± 31,07	288,41± 31,77 +Δ66,5 p<0,05	110,75± 8,82	255,63± 31,04 +Δ130,8 p<0,001	111,13± 17,45	238,73± 41,50 +Δ114,8 p<0,01
LF, мс^2 (вночі), Δ %	313,50± 3,77	186,35± 15,57	254,35± 13,08 +Δ36,5 p<0,001	210,53± 30,15	319,65± 37,33 +Δ51,8 p<0,05	144,25± 12,64	283,31± 43,45 +Δ96,4 p<0,01	146,40± 14,69	249,80± 32,71 +Δ70,6 p<0,01
HF, мс^2 (вдень), Δ %	503,60± 7,75	215,71± 18,28	291,88± 21,59 +Δ35,3 p<0,01	234,88± 31,20	373,82± 34,67 +Δ149,2 p<0,01	289,44± 22,90	474,75± 33,90 +Δ64,02 p<0,001	203,00± 17,91	359,13± 46,24 +Δ76,9 p<0,01

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HF, мс^2 (вночі), Δ %	514,9± 9,22	293,29± 24,76	399,59± 29,99 +Δ36,2 p<0,01	300, 59±30,8 7	438,65± 36,05 +Δ45,9 p<0,01	351,00± 20,35	505,06± 57,98 +Δ43,9 p<0,05	256,07± 17,16	403,40± 46,96 +Δ57,5 p<0,01
LF/HF, (вдень), Δ %	1,52±0,79	2,25±0,10	1,70±0,07 -Δ24,4 p<0,001	3,32± 0,20	2,50±0,11 -Δ24,7 p<0,002	3,19±0,14	1,98±0,07 -Δ37,9 p<0,001	3,38±0,2	2,21±0,17 -Δ34,6 p<0,001
LF/HF, (вночі), Δ %	1,32±0,05	2,14±0,03	1,89±0,04 -Δ7,5 p<0,015	3,38± 0,25	2,74±0,14 -Δ18,9 p<0,05	2,46±0,08	1,43±0,06 -Δ41,87 p<0,001	3,32± 0,24	2,41±0,19 -Δ27,4 p<0,01
VLF, мс^2 (вдень), Δ %	518,70± 11,86	184,12± 16,14	262,06± 23,67 +Δ42,3 p<0,01	198,88± 20,73	336,47± 41,80 +Δ69,1 p<0,01	230,06± 24,56	457,06± 64,74 +Δ98,7 p<0,01	184,60± 11,44	317,13± 18,48 +Δ71,8 p<0,001
VLF, мс^2 (вночі), Δ %	524,80± 7,84	217,71± 21,40	300,41± 21,16 +Δ38,00 p<0,01	211,94± 23,35	337,06± 32,78 +Δ59,0 p<0,01	233,44± 28,44	421,06± 53,50 +Δ80,4 p<0,01	216,47± 15,56	330,80± 44,43 +Δ52,8 p<0,05

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ТП, мс^2 (вдень), Δ %	1403,40± 20,19	1035,65± 32,94	1116,47± 24,19 +Δ7,8 p<0,05	968,94± 43,79	1173,53± 51,29 +Δ21,0 p<0,01	1012,19± 28,10	1217,06± 57,58 +Δ20,2 p<0,01	1098,80± 47,40	1315,33± 31,74 +Δ19,7 p<0,001
ТП, мс^2 (вночі), Δ %	1455,60± 21,3	1107, 76±23,44	1208,94± 25,43 +Δ9,1 p<0,01	1094,94± 48,11	1237,53± 44,25 +Δ13,0 p<0,05	1099,13± 24,03	1261,38± 45,95 +Δ14,8 p<0,01	1132,93± 23,62	1295,73± 49,45 +Δ14,4 p<0,01

Примітка: 1. * – p<0,05 – статистично достовірна відмінність показників до і після лікування.

Під впливом мебікару збільшення HF вдень становило 64,02 % ($p<0,001$) у порівнянні з вихідним рівнем. У групах препаратів магнію (II) і поєднання препаратів магнію і мебікару збільшення HF склало відповідно 149,2% ($p<0,01$) і 76,90 % ($p<0,01$) (табл. 4.3).

Зменшення гіперсимпатикотонії і превалювання її над парасимпатичними проявами спостерігалось під впливом мебікару на 37,9 % вдень. Нічне превалювання симпатичного впливу при застосуванні мебікару зменшилось на 41,9 % ($p<0,001$). Подібна тенденція збереглась у хворих IV групи (табл. 4.3).

Аналіз даних, отриманих в ході проб з реактивною гіперемією і прийомом нітрогліцерину, показав, що у пацієнтів з АГ у порівнянні з групою здорових осіб до лікування величини ЕЗВД і ЕНВД були значно нижче, що відображено в табл. 4.4.

Середні показники ЕЗВД і ЕНВД у пацієнтів групи I після лікування склали (8,27±0,83) % і (19,72±0,79) % відповідно, що було значно нижче аналогічних показників в групі здорових – ЕЗВД (12,65±0,50) %, ($p<0,001$) і ЕНВД (23,31±0,53%) %, ($p<0,001$) та достовірно не відрізнялись від показників до початку лікування.

Натомість у пацієнтів II групи, які отримували додатково препарат магнію, доведено достовірне підвищення ЕЗВД (11,41±0,86) %, ($p<0,05$) і ЕНВД (22,23±1,49) %, ($p<0,05$) після курсового лікування.

Застосування мебікару у пацієнтів III групи оптимізувало здатність судин у хворих із АГ до вазодилатації у відповідь на механічну деформацію і дію NO на гладенькі міоцити судинної стінки, однак достовірного унормування показників порівняно із здоровими особами не було встановлено: ЕЗВД (9,88±0,13) %; ($p>0,05$; $p_1<0,05$) і ЕНВД (21,08±1,77) %, ($p>0,05$; $p_1<0,05$) – після курсового лікування.

Таблиця 4.4

Вплив препаратів магнію, мебікару на динаміку часового аналізу цілодобового Холтер-ЕКГ-моніторингу у хворих на артеріальною гіпертензією І-ІІ стадії

Показники	Здорові n=20	І група n=30		ІІ група n=40		ІІІ група n=38		IV група n=37	
		до лікування	після лікування, р	до лікування	після лікування, р	до лікування	після лікування, р	до лікування	після лікування, р
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
SDNNi, мс^2 (вдень), Δ %	62,30± 1,91	32,12±1,74	38,00±1,24 +Δ18,31 p<0,01	33,18±2,22	42,41±3,01 +Δ27,82 p<0,05	33,31±2,04	46,31±1,87 +Δ39,02 p<0,001	24,73± 1,35	36,07±2,69 +Δ45,85 p<0,001
SDNNi, мс^2 (вночі), Δ %	68,10± 1,81	35,00±1,77	42,00±2,63 +Δ20,00 p<0,05	39,53±1,70	49,18±2,57 +Δ24,74 p<0,01	35,63±2,26	50,44±1,41 +Δ41,56 p<0,001	25,73± 2,15	44,60±4,32 +Δ73,34 p<0,001
RMSSD, мс^2 (вдень), Δ %	24,90± 0,90	10,76±0,32	13,29±0,59 +Δ23,51 p<0,001	9,94±0,41	14,47±1,35 +Δ45,57 p<0,01	8,44±0,52	13,94±1,61 +Δ65,16 p<0,01	13,67± 0,79	20,60±0,94 +Δ50,69 p<0,001

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
RMSSD, мс^2 (вночі), Δ %	27,80± 1,39	12,82±0,32	15,18±0,92 +Δ18,41 p<0,05	11,29± 0,25	17,06±1,77 +Δ51,11 p<0,01	10,94±0,30	17,31±1,92 +Δ58,3 p<0,01	15,07± 0,90	22,20±0,68 +Δ47,31 p<0,001
PNN 50% (вдень), Δ %	8,36±0,24	1,31±0,17	2,18±0,21 +Δ66,41 p<0,01	2,35±0,46	5,77±0,50 +Δ145,5 p<0,001	2,77±0,48	5,54±0,69 +Δ200,0 p<0,01	2,78±0,48	5,09±0,52 +Δ83,09 p<0,01
PNN 50% (вночі), Δ %	9,15±0,23	3,74±,39	5,00±0,38 +Δ33,69 p<0,05	3,95±0,53	6,95±0,53 +Δ75,95 p<0,001	4,46±,44	8,63±0,37 +Δ93,50 p<0,001	4,45±0,45	7,99±0,47 +Δ79,65 p<0,001

Примітка: 1. * – p<0,05 – статистично достовірна відмінність показників до і після лікування.

У пацієнтів групи IV показники характеризувалися більш вираженим покращанням ЕЗВД і ЕНВД. Так, спостерігалося істотне підвищення ЕЗВД (12,22±0,46) %, ($p<0,05$) у порівнянні з контрольною групою ($p_1>0,05$), а також ЕНВД (23,68±0,72) %, ($p<0,05$) у порівнянні з здоровими ($p_1<0,001$).

Таблиця 4.4

Динаміка показників ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилятації в тесті реактивної гіперемії Celemayer et al. (1992) у хворих на артеріальною гіпертензією I-II стадії залежно від отриманого лікування

Показники Групи хворих	$D_{рг}$, % ЕЗВД	p	$D_{нг}$, % ЕНВД	p
Здорові особи	12,65 ± 0,50		23,31±0,53	
Група I до лікування після лікування	7,88±0,49 8,27±0,83	p>0,05 p_1<0,05	18,28±1,01 19,72±0,79	p>0,05 p_1<0,05
Група II до лікування після лікування	7,35±0,57 11,41±0,86	p<0,05 p_1>0,05	18,46±1,13 22,23±1,49	p<0,05 p_1>0,05
Група III до лікування після лікування	7,59±0,42 9,88±0,13	p>0,05 p_1<0,05	18,38±0,94 21,08±1,77	p>0,05 p_1<0,05
Група IV до лікування після лікування	7,41±0,63 12,22±0,46	p<0,05 p_1>0,05	18,06±0,99 23,68±0,72	p<0,05 p_1>0,05

Примітки:
1. $D_{рг}$ – діаметр плечової артерії в умовах реактивної гіперемії,
2. $D_{нг}$ – діаметр плечової артерії через 5 хв. після прийому нітрогліцерину,
3. ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилятація,
4. ЕНВД – ендотелійнезалежна вазодилятація,
5. p – статистично достовірна відмінність до і після лікування,
6. p_1 – статистично достовірна відмінність після лікування та здоровими особами.

Вплив комбінованої фармакотерапії на ліпідний спектр крові, функціональний стан печінки і нирок пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії залежно від отриманого лікування.

На окрему увагу заслуговує дослідження впливу комбінованої фармакотерапії з використанням препаратів магнію та мебікару на ліпідний спектр крові.

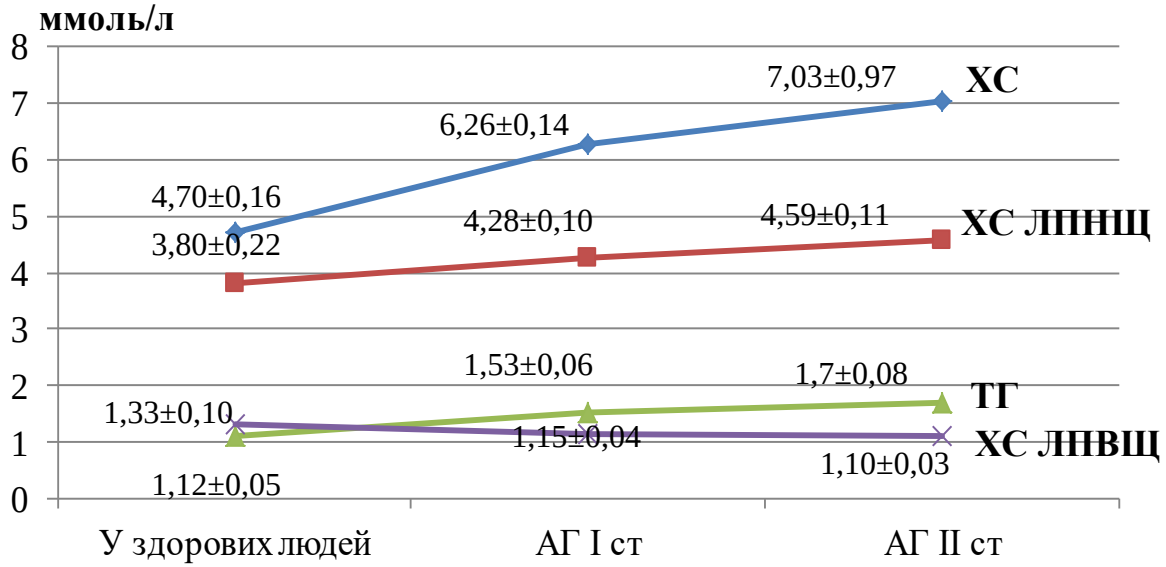


Рисунок 4.2 Значення ліпідограми показники здорових осіб та у хворих на артеріальну гіпертензію I та II стадії до лікування.

Із наведених на рис. 4.2 даних видно, що у досліджуваних хворих ліпідограма вказує на II А тип дисліпідемії за Фредріксоном (підвищення рівня загального холестерину та ХС ЛПНЩ при нормальному значенні триацилгліцеридів і зниженні рівня ЛПВЩ).

У табл. 4.5 та і на рис. 4.3 представлено результати дослідження ліпідограми до та після курсу терапії.

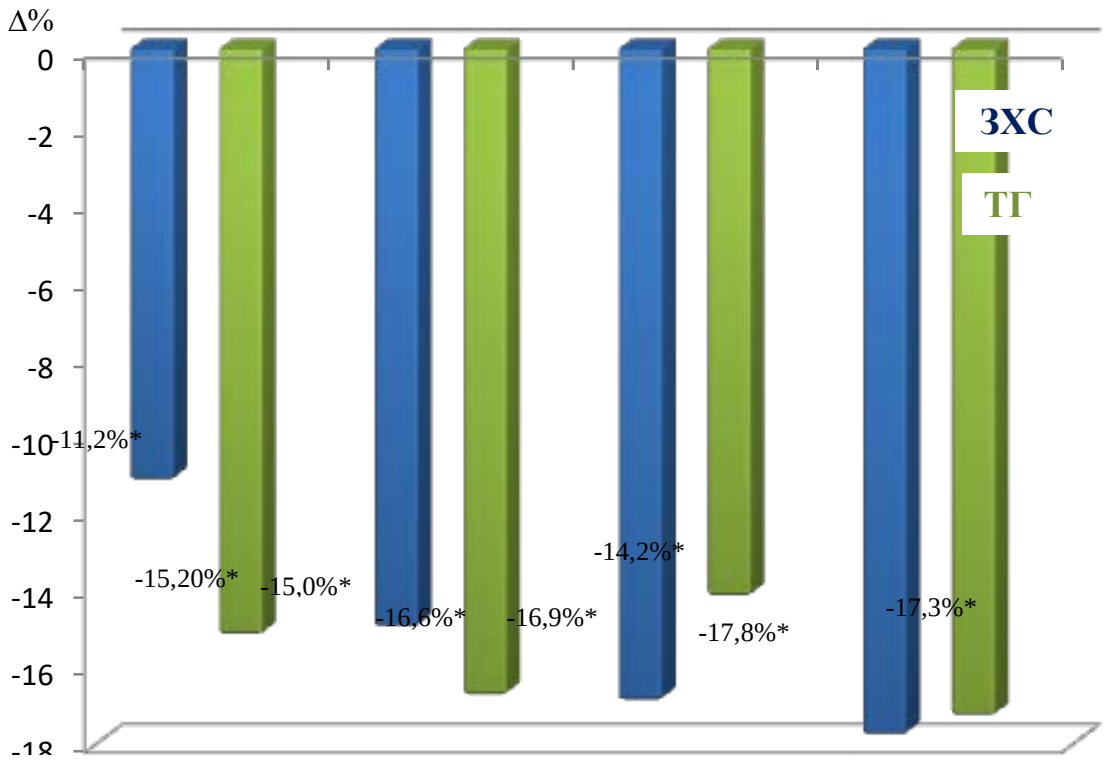


Рисунок 4.3 Величини ХС та ТГ у хворих артеріальну гіпертензію I-II стадії під впливом комбінованої фармакотерапії. Примітка: I група – базова терапія, II група – базова терапія+препарат магнію, III група – базова терапія+мебікар; IV група – базова терапія+препарат магнію+мебікар; * – p<0,05.

При цьому встановлено, що ЗХС сироватки крові під впливом комбінованої фармакотерапії зменшується на 11,2 % у пацієнтів I групи (базова терапія) (p<0,05), на 15,00 % у хворих II групи (препарат магнію), на 16,9 % у III групі (препарат мебікар) та на 17,8 % у IV групі (препарат магнію+мебікар) (p<0,05). Значення рівня ЗХС у IV групі після лікування 17,8 % (p<0,001). Рівень ТГ зменшувався на 16,7 % (p<0,05) у II групі, на 14,20 % (p<0,05) і на 14,2% (p<0,05) IV групі.

ХС ЛПНЩ після лікування мав подібну динаміку: у групі базової терапії цей показник знизився на 13,4 % (p<0,05), а в II групі – на 17,7 % (p<0,05), в III групі – на 14,0 % (p<0,05) у III групі та на 15,0 % (p<0,05) у IV групі (рис.4.3).

Таблиця 4.5

Вплив препарату магнію, мебікару на динаміку показників ліпідного спектру у хворих із артеріальною гіпертензією I-II стадії

Показник	здорові n=20	I група, n=30		II група, n=40		III група, n=38		IV група, n=37	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ХС, ммоль/л Δ%	4,72±0,16	5,96±0,26	5,29±0,20 - 11,2 p<0,05	6,45±0,20	5,48±0,23 - 15,0 p<0,05	5,59±0,22	4,76±0,18 - 16,9 p<0,05	6,28±0,25	5,16±0,22 - 17,8 p<0,05
Тригліцериди, ммоль/л, Δ%	1,12±0,09	1,71±0,11	1,45±0,08 - 15,20 p<0,05	1,79±0,09	1,49±0,09 - 16,76 p<0,05	1,61±0,15	1,38±0,09 - 14,28 p<0,05	1,56±0,14	1,29±0,08 - 17,3 p<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л Δ%	3,80±0,22	4,45±0,21	3,85±0,16 - 13,4 p<0,05	4,56±0,11	3,75±0,17 -17,7 p<0,05	4,57±0,16	3,93±0,10 - 14,0 p<0,05	4,40±0,12	3,74±0,16 - 15,0 p<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л, Δ%	1,13±0,10	0,96±0,11	1,01±0,05 + 4,95 p>0,05	0,80±0,05	0,91±0,08 + 13,75 p<0,05	0,94±0,05	1,02±0,07 + 7,84 p>0,05	1,00±0,10	1,19±0,03 + 15,97 p<0,05

Примітка: 1. * – p<0,05 – статистично достовірна відмінність показників до і після лікування.

Таблиця 4.6

Вплив препарату магнію, мебікару на динаміку показників функції печінки та нирок у хворих із артеріальною гіпертензією I-II стадії

Показник	здорові n=20	I група, n=30		II група, n=40		III група, n=38		IV група, n=37	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	після лікування	до лікування
АлАТ, U/L,	22,50±1,12	35,22±1,6	33,39±1,43 p>0,05	41,27±1,47	39,09±1,70 p>0,05	29,96±2,13	28,56±1,68 p>0,05	38,74±2,23	37,78±1,23 p>0,05
АсАТ, U/L,	23,30±2,01	39,35±2,05	36,26±2,20 p>0,05	41,77±1,81	40,68±2,03 p>0,05	45,52±2,32	46,44±2,90 p>0,05	42,13±1,55	40,35±1,29 p>0,05
γ-ГПТ, U/L	174,0±9,39	227,17±11,34	218,96±9,48 p>0,05	264,05±7,03	274,14±7,9 p>0,05	247,48±10,49	234,92±8,05 p>0,05	254,78±13,69	228,17±7,29 p>0,05
Креатинін, мкм/л	85,0±6,96	98,61±4,49	85,96±3,05 p>0,05	125,27±3,18	110,58±2,88 p>0,05	119,72±3,60	106,40±2,76 p>0,05	113,26±4,69	100,78±3,10 p>0,05

Примітка: 1. * – p<0,05 – статистично достовірна відмінність показників до і після лікування.

У табл. 4.6 представлено також результати дослідження впливу комбінованої фармакотерапії на активність сироваткових амінотрансфераз (АсАТ, АлАТ), γ-глутамінтранспептидази (γ-ГТП) і креатиніну.

При цьому встановлено, що активність АсАТ, АлАТ та γ-ГТП у хворих на АГ I-II ст. усіх груп достовірно не змінилась.Таким чином можна стверджувати, що апробована терапія не має гепатотоксичного впливу.

Із метою дослідження можливого негативного впливу зазначених фармакотерапевтичних комплексів на функцію нирок проведено аналіз динаміки рівня сироваткового креатиніну (табл. 4.6).

Із табл. 4.6 видно, що після лікування підвищення рівня креатиніну не спостерігалось у жодній групі хворих, що вказує на відсутність негативного впливу магнію та мебікару на функціональний стан нирок.

4.2 Вплив комплексного лікування із застосуванням магнію, мебікару на психоемоційний стан у пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії

З метою вивчення впливу запропонованих лікувальних комплексів у хворих на АГ психологічне інтерв'ю проводили двічі, на початку та після завершення лікування (табл. 4.7).

З табл. 4.7 видно, що у хворих на АГ, які отримували препарати базової антигіпертензивної терапії, вираженість депресії в процесі лікування достовірно не змінилася (59,34±2,26) бала, ($p>0,05$). Слід зауважити, що і додаткове призначення препарату магнію також суттєво не вплинуло на динаміку клінічно значущих проявів депресії (52,84±3,48) бала, ($p>0,05$). Вірогідне зниження депресії спостерігали у хворих, які отримували додатково до фонової терапії мебікар (пацієнти III і IV груп), відповідно (42,63±2,75) бала, ($p>0,05$) і 38,05±1,71 бала, $p<0,05$).

Отже, у пацієнтів I групи, які отримували лише антигіпертензивну терапію, ендогенна депресія утримувалась на межі субдепресивного стану, у пацієнтів II групи після місячного курсу лікування зберігалась легка депресія ситуативного чи

невротичного ґенезу, що вказувало на ефективність препарату магнію, проте застосування мебікару все ж мало більш виражений позитивний клінічний ефект.

Таблиця 4.7

Динаміка показників рівня депресії (шкала Цунга), алекситимії (Торонтська алекситимічна шкала) та реактивної та особистісної тривожності (опитувальник Спілбергера-Ханіна) у пацієнтів із артеріальною гіпертензією залежно від отриманого лікування (M±m, бала).

Групи хворих Шкали, бали	I група n=30	II група n=40	III група n=38	IV група n=37
1	2	3	4	5
Рівень депресії:				
до лікування	67,27±1,86	69,24±3,12	68,09±3,67	69,71±3,64
після лікування	59,34±2,26	52,84±3,48* p>0,05	42,63±2,75 p<0,05; p_1<0,05	38,05±1,71 p<0,05; p_2<0,05
Алекситимія				
до лікування	68,43±2,09	69,54±1,95	68,19±2,22	69,06±2,76
після лікування	54,39±2,74	43,25±3,07* p<0,05	41,29±2,44* p<0,05; p_1<0,05	39,22±2,71* p<0,05; p_2<0,05
РТ				
до лікування	52,21±1,95	52,47±1,04	53,08±1,25	53,22±1,21
після лікування	48,45±0,94	46,84±0,43 p>0,05	39,92±0,67* p<0,05; p_1<0,05	38,57±1,45 p<0,05; p_2<0,05

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5
ОТ				
до лікування	52,23±1,24	55,15±1,62	51,48±3,07	53,41±0,97
після лікування	35,17±1,08*	37,01±0,59* p>0,05	34,54±0,89* p>0,05; p_1>0,05	35,36±0,88* p>0,05; p_2>0,05

Примітки:
1. * p<0,05 – статистична достовірність різниці до і після лікування;
2. p – статистична достовірність різниці з I групою;
3. p_1 – статистична достовірність різниці між II і III групами;
4. p_2 – статистична достовірність різниці між II і IV групами.

За «Торонтською шкалою алекситимії» визначено, що до початку терапії алекситимія у пацієнтів із АГ була трактований як клінічно значуща. Апробована терапія у пацієнтів II, III та IV груп виявилась достатньою для зниження рівнів алекситимії і досягення неалекситимічного рівня, відповідно, (43,25±3,07) бала, (p<0,05), (41,29±2,44) бала, (p<0,05), (39,22±2,71) бала (p<0,05).

З даних, поміщених в таблиці 4.7, можна зробити висновок, що в процесі лікування зміни особистісної і реактивної тривожності були різними. Незалежно від отриманого лікування рівень реактивної тривожності достовірно знизився в усіх групах хворих. Простежувались інші тенденції відносно динаміки особистісної тривожності. Рівень ОТ у хворих на АГ, які отримували традиційне лікування чи препарат магнію, достовірно не знизився в процесі лікування і залишався високим (48,45±0,94) бала, (p>0,05); (46,84±0,43) бала, (p>0,05). Показники ОТ у хворих III (39,92±0,67) бала, (p<0,01) і IV (38,57±1,45) бала, (p<0,01) груп, які отримували мебікар, знизились до середнього рівня. Найбільш виразну динаміку зниження рівня особистісної і реактивної тривожності ми спостерігали у хворих які отримували поєднано і препарати магнію й мебікар.

Таким чином у пацієнтів, котрі отримували базову терапію залишились високими профілі рівнів тривоги, депресії та алекситимії. Напруженість психоемоційного стану не змінилася. Апробована терапія суттєво змінила психоемоційний стан, особливо застосування мебікару в поєднанні з препаратом магнію.

4.3. Вплив комплексного лікування із застосуванням магнію, мебікару на показники діяльності вегетативної системи у пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II стадії

Динаміка вмісту медіаторів вегетативної нервової системи в крові хворих на АГ залежно від отриманого лікування представлена в табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Динаміка показників рівня адреналіну, норадреналіну, серотоніну та кортизолу в крові у пацієнтів із артеріальною гіпертензією залежно від отриманого лікування (M±m, бала)

Групи хворих / показники	I група n=30	II група n=40	III група n=38	IV група n=37
1	2	3	4	5
Адреналін, нмоль/л				
до лікування	5,59±0,26	5,29±0,15	5,19±0,23	5,31±0,26
після лікування	5,23±0,51	4,99±0,24 $p>0,05$	4,56±0,41 $p>0,05$; $p_1>0,05$	4,59±0,45 $p>0,05$; $p_2>0,05$
Норадреналін, нмоль/л				
до лікування	24,99±0,05	24,98±0,25	24,37±0,29	25,01±0,39
після лікування	19,56±0,11	10,94±0,65* $p<0,05$	10,12±0,64* $p<0,05$; $p_1>0,05$	8,99±0,67* $p<0,05$; $p_2>0,05$

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4	5
Серотонін, нмоль/л				
до лікування	291,65±15,02	291,45±26,18	281,41±72,11	299,63±25,08
після лікування	255,89±15,38	223,24±9,01* $p>0,05$	198,24±9,34* $p<0,05$; $p_1<0,05$	183,45±8,31* $p<0,05$; $p_2<0,05$
Кортизол, нмоль/л				
до лікування	938,28±29,93	971,24±93,22	993,78±55,25	983,66±68,93
після лікування	785,21±59,59	401,81± 33,07* $p<0,05$;	620,92±4 9,47* $p>0,05$; $p_1<0,02$	323,57± 25,59* $p<0,01$; $p_2<0,05$

Примітки:
1. * $p<0,05$ – статистична достовірність різниці до і після лікування;
2. p – статистична достовірність різниці з I групою;
3. p_1 – статистична достовірність різниці між II і III групами;
4. p_2 – статистична достовірність різниці між II і IV групами.

Рівень адреналіну у хворих на АГ не змінювався в процесі лікування незалежно від отриманого лікування ($p>0,05$). У хворих першої групи, які отримували тільки базову терапію, не було зареєстровано внормування норадреналіну ($p>0,05$) та серотоніну ($p>0,05$), хоча в процесі лікування відмічено позитивну тенденцію. Порівнюючи ефективність застосування препарату магнію в лікувальній програмі хворих на АГ із традиційною терапією, зауважили, що рівень норадреналіну знизився (10,94±0,65) нмоль/л ($p<0,05$), однак суттєвого впливу на вміст серотоніну в крові в цьому випадку відмічено не було (255,89±15,38) нмоль/л, ($p>0,05$). Терапія із використанням мебікару дозволила привести до значень контрольних показників у пацієнтів III-ої і IV-ої груп рівень

норадреналіну (10,12±0,64) нмоль/л (p<0,05); (8,99±0,67) нмоль/л (p<0,05) і серотоніну (198,24±9,34) нмоль/л (p<0,05); (183,45±8,31) нмоль/л (p<0,05). Той факт, що рівні кортизолу в крові були пов'язані з показниками психоемоційного стресу, є підтвердженням його ключової ролі в реалізації впливу психологічних факторів на розвиток АГ. Призначення препаратів магнію у пацієнтів II і IV груп сприяло достовірному унормуванню рівня кортизолу у 2,41 раза та у 3,04 раза, відповідно.

Таким чином, у процесі лікування базова антигіпертензивна терапія виявила неналежну гіпотензивну ефективність, зокрема вдалось досягти цільового «офісного» тиску лише у кожного третього пацієнта. Доповнення базової терапії магнієм і мебікаром сприяло тому, що у більше половини пацієнтів II групи та майже ¾ когорти пацієнтів III було досягнуто цільовий рівень АТ. Найоптимальніший ефект отримано за умов одночасного застосування обох препаратів у пацієнтів IV групи.

Терапія магнієм і мебікаром впродовж 4-х тижнів сприяла унормуванню більшості показників добового моніторування АТ та геометричних характеристик міокарда ЛШ в II - IV групах спостереження. Найоптимальніші результити виявились саме у пацієнтів, які отримували два препарати. Застосування магнію де що поступалось у ефективності мебікару, проте в усіх трьох групах комплексна терапія була достовірно ефективніша, ніж базова. Оптимізація добового профілю відображалась також зростанням майже у 3,0 раза частки хворих з добовим профілем АТ типу «dipper» у пацієнтів II групи, у 2,9 раза у пацієнтів III групи та у 5,1 раза у пацієнтів IV групи. Більш виразний ефект унормування ВСР виявив мебікар (у пацієнтів III і IV груп). Зменшення гіперсимпатикотонії і превалювання її над парасимпатичними проявами спостерігалось під впливом мебікару на 37,9 % вдень. Нічне превалювання симпатичного впливу при застосуванні мебікару зменшилось на 41,9 %. Подібна тенденція збереглась у хворих IV групи. Аналіз даних, отриманих в ході проб з реактивною гіперемією і прийомом нітрогліцерину, показав, що у пацієнтів з АГ I ст.у порівнянні з групою здорових осіб до лікування величини ЕЗВД і ЕНВД були значно нижче. Середні показники

ЕЗВД і ЕНВД у пацієнтів з I групи після лікування були достовірно нижче аналогічних показників в групі здорових осіб та достовірно не відрізнялись від показників до початку лікування. У пацієнтів II і IV груп, які отримували додатково препарат магнію, доведено достовірне підвищення ЕЗВД і ЕНВД після курсового лікування. Застосування мебікару у пацієнтів III групи оптимізувало здатність судин у хворих на АГ до вазодилатації у відповідь на механічну деформацію і дію NO на гладенькі міоцити судинної стінки, порівняно із здоровими особами. Отже, нами доведено клінічно значимий ефект Mg^{2+} для покращення вазодилатаційного резерву судин в умовах реактивної гіперемії і прийому нітрогліцерину.

Досліджувана комбінована фармакотерапія є ефективною щодо дисліпідемії, під її впливом незначно знижує синтез атерогенного ХС ЛПНЩ і зростає синтез антиатерогенного ХС ЛПВЩ, що патогенетично обґрунтовує доцільність застосування препаратів магнію і за умови його поєднання з мебікаром в комбінованому лікуванні АГ I-II ст. Лікування хворих на АГ I-II ст. з використанням препаратів магнію та мебікару є безпечним щодо функціонального стану печінки й нирок.

Встановлено, що у пацієнтів, котрі отримували базову терапію, залишались високими профілі рівнів тривоги, депресії та алекситимії. Напруженість психоемоційного стану не зменшилася. Апробована терапія суттєво змінила психоемоційний стан, особливо застосування мебікару у поєднанні з препаратами магнію.

Таким чином при психоемоційному дисбалансі запускаються стрес-реакції, що супроводжуються метаболічними змінами (медіаторні механізми). Застосування препарату магнію та мебікару протягом 4 тижнів у хворих з АГ показало оптимізацію їхнього емоційного стану, ступеня психологічного напруження, що виражалося у зменшенні проявів депресії, алекситимії та тривожності. Також спостерігалось відновлення синергійного функціонування медіаторного забезпеченя емоційно-вегетативної вісі, що виражалось унормуванням рівнів норадреналіну, серотоніну та кортизолу.

Матеріали розділу опубліковані:

1. Гринів ОІ. Корекція хронічного психоемоційного напруження та стану вазодилатаційного резерву у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2018; 20: 26–29. [27]
2. Gryniv OI . The effect of combined pharmacotherapy on the dynamics of cardiog hemodynamics and cardiac pacing variability in patiens with arterial. The Pharma Innovation Jornal. 2018; T.7; 7: 507–11. [202]
3. Гринів ОІ, Романуха ВВ. Корекція вегетативної функції у пацієнтів з АГ І-ІІ стадії. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю Південна фундація медицини. Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства. 2018; Одеса; 2018, 21-4. [25]
4. Гринів ОІ, Григоришин РС. Шляхи поліпшення результатів лікування АГ І-ІІ стадії в поєднанні з коморбідною патологією. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю.2018; Бер 2-3. Київ, 36-40. [22]
5. Гринів ОІ, Романуха ВВ. Лікування артеріальної гіпертензіїї І- ІІ стадіїї не тільки антигіпертензиними препаратами. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю. 2017; Дніпропетровськ; 2017, 22. [26]

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – провідна причина смертності в усьому світі, що призводить до 17,7 мільйона смертей щорічно (ВООЗ, 2017) [402]. Незважаючи на стійку тенденцію до зниження смертності від хвороб системи кровообігу (ХСК) в нашій країні протягом останніх років, величина цього показника залишається однією з найвищих у світі, що визначає значні витрати на надання медичної допомоги хворим [42]. На даний час АГ розглядається як складний комплекс нейрогуморальних, гемодинамічних і метаболічних факторів, взаємовідношення яких трансформується в часі, що визначає можливість переходу одного варіанту перебігу АГ в інший [406]. Давно доведено, що ризик серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ залежить не тільки від абсолютного рівня артеріального тиску, а й від коливань АТ протягом різних проміжків часу, так званої варіабельності АТ. Уже кілька десятиліть обговорюється значення феномен варіабельності АТ (ВАТ) при АГ. Феномен варіабельності АТ відомий досить давно: вже в 70-х роках минулого століття обговорювалося клінічне значення цього показника для пацієнтів з АГ [80, 88]. ВАТ – нормальна фізіологічна характеристика серцево-судинної системи, але підвищення варіабельності може бути додатковим фактором серцево-судинного ризику і одним з механізмів патогенезу серцево-судинних захворювань. ВАТ є не випадкове явище, а результат складної взаємодії зовнішніх екологічних і поведінкових факторів і внутрішніх серцево-судинних регуляторних механізмів, які ще не до кінця вивчені [44]. Вважається, що короткострокова ВАТ тісно пов’язана з підвищеною жорсткістю артерій і дисфункцією барорецепторів, тоді як причини довгостроковій варіабельності менш вивчені і до них відносять сезонні коливання артеріального тиску, неадекватну антигіпертезивну терапію або низьку прихильність до лікарських призначень [311]. Довгострокова ВАТ не є наслідком одних лише спонтанних коливань АТ а, регулюється іншими фізіологічними механізмами контролю серцево-судинної системи, ніж короткострокова ВАТ [46, 137]. При цьому варіабельність можна оцінювати

протягом хвилин, днів, тижнів і навіть місяців [343]. Ведуться суперечки щодо того, який тип варіабельності АТ найкраще передбачає подальші серцево-судинні події, але в даний час на перший план за прогностичною значущістю виходить так звана міжвізитна варіабельність АТ [227]. Вважається, що короткострокова ВАТ найбільщ тісно пов'язана з жорсткістю артерій [192].

Численні популяційні дослідження вказують на важливу роль психоемоційного стресу в якості фактора ризику серцево-судинних захворювань і АГ [12, 197, 358]. Найбільш несприятливим ефектом володіє хронічний вплив стресорів, що призводить до стану тривалого психоемоційного напруженння, підвищеної тривоги, фізичного і психічного дискомфорту й депресії. Довготривалий стан психоемоційного напруження призводить до розвитку стійкого підвищення АТ за допомогою погіршення ЕЗВД [314, 348, 375]. В умовах хронічного стресу відбувається стійка і тривала активація симпатоадреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем. В результаті збільшується секреція основного гормону стресу – кортизолу, який пригнічує експресію ендотеліальної NO-синтетази і знижує продукцію NO. Крім того, під дією симпатичної нервової системи відбувається активація ренін-ангіотензин-альдостеронового механізму, що призводить до зростання периферичного опору і збільшення навантаження на ендотеліоцити кровоносних судин і, в кінцевому підсумку, сприяє формуванню ендотеліальної дисфункції [312-313, 367].

В останні роки проблема тривожних та депресивних розладів висувається в розряд першочергово значущих. Передумовою очікуваного посилення ефекту комбінованої антигіпертензивної терапії при включенні в неї антидепресантів чи анксіолітиків є встановлені деякі співдружні патофізіологічні і біохімічні механізми підвищення АТ і формування депресії та тривоги [288, 302, 366]. Згідно з результатами ряду досліджень встановлено, що препаратами вибору в терапії депресивних розладів у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, які володіють не тільки вираженим антидепресивним ефектом, але також практично позбавлені серйозних побічних ефектів, перш за все з боку серцево-судинної системи, і не впливають на

ефективність лікарських засобів, що застосовуються в кардіологічній практиці [71, 303, 368].

Пріоритетними у розгляді можливості і доцільності призначення препаратів із антитривожним та антидепресивним ефектом є препарати магнію та мебікар. Разом з тим можливість застосування препаратів магнію і/або мебікару в комплексній терапії у пацієнтів АГІ-ІІ ст. для досягнення цільового рівня АТ досліджена недостатньо. Не вивчена також ефективність впливу такої терапії на добовий профіль АТ та його ключові показники, що визначають прогноз (варіабельність, адекватне нічне зниження і ранковий підйом АТ), жорсткість судинної стінки, ВСР, ЕЗВД та ЕНВД й інше. Дослідження цих аспектів сприятиме поліпшенню контролю АТ, оптимізації вибору і проведення (з урахуванням наявності депресивних та тривожних розладів, вегетативного напруження) комбінованої антигіпертензивної і психо- та вегетокоригуючої терапії.

У роботі були використані загальноклінічні (анамнез захворювання, скарги, об’єктивне обстеження), лабораторні (креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), електроліти); біохімічні (білірубін, холестерин, триацилгліцериди, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), активность амінотранфераз, γ-глутамілтранспептидази (ГТП); інструментальні (ЕКГ, ЕхоКГ, Холтер-ЕКГ-моніторинг; 24-годинний добовий моніторинг АТ (ДМАТ), імуноферментний аналіз (концентрація в сироватці крові адреналіну, норадреналіну, серотоніну, кортизолу); психометричне тестування (шкали реактивної і особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна (1978); шкала самооцінки депресії Цунга (Zung WWK, 1965); Торонтська алекситемічна шкала (Taylor GJ et al., 1985), голландський опитувальник харчової поведінки, скринінґ-тест CAGE, психометричний тест MAST (Michigan Alcoholism Screening Test), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test); тесту Фагерстрема; тест із реактивною гіперемією D Celemayer, K Sorensen (1992) – ЕЗВД та ЕНВД; статистичні методи. Діагноз АГ та стратегія базової антигіпертензивної терапії ґрунтувався на положеннях критеріїв уніфікованого клінічного протоколу

первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», який був затверджений наказом МОЗ України від № 384 від 24.05.2012 [66], і клінічної настанови Державного Експертного Центру Міністерства Охорїони Здоров'я України та Асоціації Кардіологів України «Артеріальна гіпертензія», затвердженої в 2017 році [4], клінічної настанови 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [398].

Серед осіб, включених у дослідження, чоловіків було 66 (45,52 %), жінок – 79 (54,45 %). Переважання в гендерній структурі жінок обумовлено більшим поширення АГ саме серед осіб жіночої статі в популяції віком старше 50 років.

Усі пацієнти були розподілені за 2 стадіями: пацієнти із АГ I стадії 42 особи було, із АГ II стадії 103 особи.

Вік хворих коливався від 28 до 59 років і в середньому складав у пацієнтів з АГ I ст. (32,28±1,33) року, у пацієнтів із АГ II ст. – (49,31±1,96) року. При розподілі хворих на вікові групи приймались якісні вікові періоди, рекомендовані комітетом експертів ВООЗ: молодий вік (25-44 роки), середній вік (45-60 років), похилий вік (60-75 років). Згідно класифікації ВООЗ (2015), серед обстежених пацієнтів молодий вік (25-44 років) спостерігався у 42 (34,15 %) осіб; середній вік (44-60 років) спостерігався у 81 (65,85 %) особи [405]. Контрольну групу склали 20 здорових осіб, серцево-судинної патології та надлишкової маси тіла, серед яких було 9 (45,00 %) чоловіків та 11 (55,00 %) жінок, віком від 30 до 60 років. Середній вік здорових складав (42,58±3,45) роки, серед них було 8 (40,00 %) пацієнтів молодого і 12 (60,00 %) – середнього віку.

Згідно нових рекомендацій ESC / ESH з артеріальної гіпертензії 2018 року були повністю представлені на Конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 цільові значення АТ при лікуванні були знижені до систолічного артеріального АТ менше 130 мм рт. ст. для пацієнтів молодше 65 років і менше 140 мм рт. ст. для літніх пацієнтів. Цільовий діастолічний артеріальний тиск становить тепер 80 мм рт. ст. Враховуючи думку провідних експертів вважали, що лікування АГ одним препаратлом у більшості пацієнтів досить марно, тому що не

завжди вдається досягти контролю АТ. Тому в якості базової терапії пацієнтам призначали комбінацію інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) в поєднанні з блокаторами кальцієвих каналів і / або тіазидними або тіазидоподібними сечогінними препаратами.

Базовою терапією у хворих на АГ були: інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл у середній добовій дозі (10,4±0,29) мг у поєднанні із гіпохлортіазидом у середній добовій дозі (13,4±0,33) мг (ПАО НПЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна), Наказ МОЗ України № 343 від 17.09.2002; інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл у середній добовій дозі (10,59±0,51 поєднанні із блокатором кальцієвих каналів амлодипіном у середній добовій дозі (5,4±0,67) мг («Gedeon Richter», Угорщина), Наказ МОЗ України № 230 від 25.05.2005.

Відповідно до проведеної рандомізації та отриманого лікування когорта пацієнтів, залучених до обстеження, була розподілена на 4 групи. Кількість хворих на АГ І ст, які отримували комбінацію іАПФ з БКК була – 20 (47,62 %), та поєднання іАПФ та діуретика – 22 (52,38 %). Відповідно 48 (46,60 %) пацієнтам із АГ ІІ ст призачали іАПФ з БКК та 55 (53,40 %) – поєднання іАПФ та діуретика.

І група (n=30) – пацієнти, які отримували базову терапію згідно з рекомендаціями по АГ, у тому числі 5 пацієнтів із АГ І ст., 1 ст. та 10 пацієнтів із АГ ІІ ст., 1 ст отримували комбіновану терапію – інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл у поєднанні із гіпохлортіазидом і 5 пацієнтів із АГ І ст., 2 ст. та 10 пацієнтів із АГ ІІ ст., 2-3 ст отримували комбіновану терапію інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл поєднанні з блокатором кальцієвих каналів амлодипіном.

ІІ група (n=40) – пацієнти, які отримували на фоні базової терапії препарат магнію («Магнікум» виробництва Київський вітамінний завод, Україна; 1 таблетка містить магнію лактату дигідрату 470 мг, що еквівалентно магнію 48 мг і піридоксину гідрохлориду 5 мг Наказ МОЗ України № 772 від 04.12.2007, в дозі 1 табл. 3 р/добу, у тому числі 6 пацієнтів із АГ І ст., 1 ст. та 14 пацієнтів із АГ ІІ ст., 1 ст. отримували комбіновану терапію – інгібітор ангіотензинперетворюючого

фермента – лізиноприл у поєднанні із гіпохлортіазидом і 6 пацієнтів із АГ I ст., 2 ст та 15 пацієнтів із АГ II ст., 2-3 ст. отримували комбіновану терапію інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл поєднанні з блокатором кальцієвих каналів амлодипіном.

III група (n=38) – пацієнти на фоні базової терапії приймали мебікар (Мебікар ІС виробництва ІнтерХім, Україна) Наказ МОЗ України № 485 від 21.08.2008 в дозі 300 мг по 1 табл 3 р/добу, у тому числі 5 пацієнтів із АГ I ст., 1 ст. та 12 пацієнтів із АГ II ст., 1 ст. отримували комбіновану терапію – інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл у поєднанні із гіпохлортіазидом і 5 пацієнтів із АГ I ст., 1 ст. та 13 пацієнтів із АГ II ст., 2-3 ст отримували комбіновану терапію інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл поєднанні із блокатором кальцієвих каналів амлодипіном.

IV група (n=37) – пацієнти, які на фоні базової терапії приймали мебікар в дозі 300 мг 3 р/добу та препарат магнію в дозі 1 таб. 3 р/добу. У тому числі у тому числі 5 пацієнтів із АГ I ст., 1 ст. та 12 пацієнтів із АГ II ст., 1 ст. отримували комбіновану терапію – інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл у поєднанні із гіпохлортіазидом і 6 пацієнтів із АГ I ст., 2 ст. та 14 пацієнтів із АГ II ст., 2-3 ст. отримували комбіновану терапію інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента – лізиноприл поєднанні із блокатором кальцієвих каналів амлодипіном.Тривалість терапії – 1 місяць.

Також згідно вищенаведени директивних документів щодо ведення пацієнтів із АГ проводилася стратифікація ризику, корекція способу життя, дієта, гіполіпідемічна терапія. Пацієнтам була рекомендована DASH дієта, їх також детально проінформували про необхідні дії щодо зниження ризику кардіоваскулярних ускладнень – про шкоду тютюнопаління, надмірного вживання алкоголю, малоактивного способу життя, тощо. В якості гіполіпідемічної терапії застосовувався інгібітор 3-гідрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктази розувастатин (10,2±0,90) мг («KRKA», Словенія) Наказ МОЗ України№ 76 від 18.02.2015 р., а також як антиагреантний засіб – ацетилсаліцилова кислота в дозі 100 мг/добу («Bayer AG», Німеччина) Наказ МОЗ України № 179 від 01.03.2013 р.

Основними скаргами у пацієнтів із АГ I ст. були головний біль різноманітної локалізації (92,86 %), частіше стискаючого характеру, зниження працездатності та невмотивована швидка втомлюваність (59,52 %). Біля третини пацієнтів вказували на головокружіння та відчуття запаморочення (35,71 %) і порушення сну (38,09 %).

Пацієнти із АГ II стадії скаржились на головний біль (χ^2=2,424; p>0,05) та підвищену втомлюваність (χ^2=2,871; p>0,05). Проте пацієнтам з АГ II ст. були притаманні: загальна слабкість – 80,58 % (χ^2=11,878; p<0,001), головокружіння та запаморочення – 86,41 % (χ^2=37,804; p<0,001). Достовірно частіше ці пацієнти мали порушення сну 88,35 % (χ^2=38,961; p<0,001), відчували серцебиття – 47,57 % (χ^2=10,175; p<0,05) та скаржились на задишку при незначному фізичному навантаженні – 57,28 % (χ^2=22,300; p<0,001).

У пацієнтів обидвох стадій із нормальною масою тіла (25,0>ІМТ>18,5) за шкалою емоційної харчової поведінки встановлено наступні рівні: в I ст. АГ (42,82±1,98) бала та в II ст. АГ (44,01±1,15) бала, що підтверджують контрольованість у прийомі їжі та відсутність значимої залежності від об’єму та характеру їжі. У пацієнтів із ІМТ>30,0 проблеми з надлишковою масою тіла супроводжувались емоційною амбівалентністю, про що свідчать достовірно нижчі показники в пацієнтів з I ст. АГ – (22,84±1,28) бала (p<0,05) та в II ст. – (11,22±0,93) бала (p<0,05). Натомість у пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням в обох групах встановлено достовірно вищі показники за шкалами екстернальної та обмежувальної харчової поведінки, відповідно, в хворих на I ст. АГ – (31,72±1,29) бала, (p<0,05), (44,25±1,94) бала, (p<0,05) та в пацієнтів з II ст. АГ – (36,28±1,81) бала, (p<0,05) (45,29±1,64) бала, (p<0,05). Таким чином результати нашого дослідження зіставні зі даними Booth III JN, Li J, 2017, [120], які на основі аналізу ретроспективного 12-ти річного аналізу також виокремили числення фактори, які призводять до пре гіпертензії та прискорюють її прогресування, а саме найбільш істотні з них – особливості харчування (надмірна енергетична цінність їжі, зловживання кухонною сіллю, насиченими жирними кислотами, недостатнє надходження в організм калію, кальцію та магнію); низька

фізична активність; надлишкова маса тіла; негативні емоції, стресові ситуації, перевтома, особистісні особливості пацієнта; імунологічні конфлікти; зловживання кавою, паління; хронічна алкоголізація. За даними Скибчик ВА і співат. (2019) надмірна маса тіла у пацієнтів із АГ потенціює порушення когнітивних функцій [71].

Нажаль більшість пацієнтів з АГ на сьогодні лікується неефективно як в Україні, так і у світі. У Європі 60–80 % пацієнтів контролюють свій АТ [43]. Серед всіх пацієнтів, які приймають антигіпертензивне лікування, тільки половина реально контролює рівень АТ. За даними звіту JNC в США 68 % хворих знають про наявність АГ, 58 % лікуються, 27 % досягають цільового тиску [129]. В Україні тільки 58,9 % хворих АГ знають про те, що в них підвищений артеріальний тиск, з них 21,6–46,7 % отримують лікування, а ефективне воно лише в 5,7–17,5 % [222, 255]. Саме тому аналіз варіабельності АТ упродовж доби має не тільки діагностичне значення, але й сприяє комплаєнсу пацієнтів щодо модифікації факторів ризику та прийому препаратів.

За результатами власних досліджень було встановлено, що пацієнти з АГ II ст., з урахуванням важкості перебігу захворювання, продемонстрували статистично значущі відмінності за показниками коливань АТ як середньодобовими, так і денними та нічними: САТдб – 9,79 % ($p<0,05$), ДАТдб – 9,27 % ($p<0,05$), САТд – 11,09 % ($p<0,05$), за САТн – 6,98 % ($p<0,05$), ДАТд – 9,68% ($p<0,05$), ДАТн – 9,79 % ($p<0,05$). Також встановлені достовірні відмінності між підгрупами за усіма показниками варіабельності коливань АТ, а саме: варСАТдб – 23,36 % ($p<0,05$), варДАТдб – 18,49 % ($p<0,05$), варСАТд – 17,38 % ($p<0,05$), варСАТн – 22,37 % ($p<0,05$), варДАТд – 16,72 % ($p<0,05$), варДАТн – 14,24 % ($p<0,05$), ІЧ САТдб – 14,48 % ($p<0,05$), ІЧ ДАТдб – 20,84 % ($p<0,05$) при порівнянні осіб другої групи спостереження, що мали різний ступінь АГ.

У кількох дослідженнях було продемонстровано прогностичне значення варіабельності АТ. Так, в спостереженні Bjorklund і Lithell (2019) висока варіабельність денного САТ виявилася фактором, що підвищує ризик кардіоваскулярних подій незалежно від рівня середньодобового САТ. У

дослідженні Kikuya M. та співавт. (2018) кардіоваскулярна смертність була найбільшою при поєднанні низької варіабельності частоти серцевих скорочень та високої варіабельності САТ. Продемонстровано, що серцево-судинна смертність позитивно корелювала з добовою варіабельністю АТ при спостереженні за 2012 пацієнтами протягом 148 місяців. Крім частоти ускладнень, велика амплітуда коливань АТ пов’язана з ураженням органів-мішеней. Так, Сиволап ВВ та співавт. (2016) встановили, що у 286 пацієнтів з м'якою та помірною АГ і високою денною варіабельністю САТ виявилося більш вираженим збільшення ТІМС сонних артерій, що свідчило про ранній розвиток атеросклерозу [68]. Ці дані узгоджуються з результатами нашої роботи, де варСАТдб, варСАТд, варДАТн хворих на АГ II ст. були вірогідно вище аналогічних показників пацієнтів з АГ I ст.

Відомо, що співвідношення нічного та денного АТ – значущий предиктор клінічних серцево-судинних подій, який має більшу прогностичну цінність порівняно з середньодобовим АТ [166].

За результатами добового моніторування АТ (ДМАТ) усі пацієнти були розділені на 3 групи. До першої групи увійшли 62 пацієнтів з нормальним ступенем зниження АТ у нічний час (10-20 % – dipper) до другої групи – 67 хворих з недостатнім зниженням АТ вночі (<10 % – non-dipper); в третю – 16 пацієнтів з надмірним нічним зниженням АТ (> 20 % – over-dipper).

У 62 хворих (42,76 %) з 145 усіх осіб, включених у дослідження, спостерігався добовий профіль АТ типу «dipper». У 67 хворих (46,21 %) було недостатнє зниження АТ в нічний час, натомість у 16 пацієнтів (11,03 %) відзначали надмірне зниження АТ у нічний час. Так, хворі на АГ I ст. розподілились таким чином: 66,67 % пацієнтів були віднесені до типу «dipper», у решти обстежених спостерігались прогностично несприятливі циркадні ритми АТ: у 28,57 % − тип «non-dipper», та у 4,76 % − «over-dipper» При цьому у пацієнтів II групи неоптимальні типи кривих ДМАТ склали 66,99 %, серед яких тип «non-dipper» зустрічався у 53,40 % випадків, «over-dipper» − у 13,59 % випадків. Частка осіб з достатнім зниженням САТ в нічні години становила

33,01%. Контроль артеріального тиску (АТ) хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) в Україні залишається незадовільним і визначається на рівні 15 % у популяції дорослого населення, а частка хворих на АГ, які не досягли та досягли цільового рівня АТ і мали dipper-тип зниження САТ уночі не перевищувала 44% [68].

Аналізуючи добову ВСР слід відзначити, що у фонових умовах пацієнти з недостатнім «non-dipper» або надлишковим «over-dipper» зниженням АТ в нічний час характеризувалися меншою загальною потужністю спектра (TP) і VLF модуляцій. Частка LF коливань (LF%) у групі пацієнтів «non-dipper» складала (35,34±2,25) %, та значуще перевищувала значення аналогічного показника у групі «dipper» (22,75±1,15) %, ($p<0,01$), натомість частка HF коливань (HF%) у групі пацієнтів «over-dipper», склавши (32,96±1,18) %, значуще перевищувала значення за аналогічний показник в групі «dipper» (14,92±0,95) %, ($p<0,01$), і «non-dipper» (17,43±1,12) %, ($p<0,02$). При цьому «non-dipper» популяція характеризувалася найменшими значеннями симпатичних модуляцій і показника симпато-вагального балансу ($p<0,01$). Проведення активного тілт-тесту в групі «dipper» викликало адекватну реакцію вегетативної нервової системи, тобто зростання симпатичних (+18,57 %) і зниження парасимпатичних (-67,27 %) модуляцій, що свідчить про збереження вегетативного забезпечення організму в цій групі пацієнтів. У групі «non-dipper» у значної кількості хворих (в 61,19% випадків) спостерігалося не підвищення, а, навпаки, зниження LF тренда при проведенні ортопроби. У підсумку, середньогрупове значення потужності спектра в LF діапазоні при проведенні проби практично не змінилося (697,26±45,12) мс^2 проти (734,35±45,55) мс^2 до проби ($p>0,05$) на тлі адекватної у порівнянні з групою «dipper» реакції парасимпатичного тренда (-67,27 %). У групі «over-dipper» у переважній більшості випадків спостерігався адекватний вегетативний контроль серцевої діяльності. Зокрема проведення тілт-тесту супроводжувалося істотним підвищенням симпатичних LF модуляцій (+86,52 %). На тлі підвищення тонусу симпатичної нервової системи у over-dipper групі спостерігалося зниження парасимпатичних модуляцій, проте менш виражене, ніж у хворих з АГ з добовою

ритмікою АТ типу «dipper» і «non-dippe»r (-55,11 % проти -67,27 % і -58,93 % відповідно, p <0,05). Крім того, слід зазначити, що в доступній нам літературі недостатньо висвітлено питання про взаємозв'язок модуляцій ВСР з іншими параметрами добового профілю АТ, такими як тимчасової індекс, варіабельність АТ і його ранкова динаміка.

Незалежний зв'язок між високою варіабельністю АТ і клінічними результатами виявлено в клінічних і епідеміологічних дослідженнях [296, 400]. Показано взаємозв'язок довгострокової варіабельності САД з підвищеним ризиком судинної й загальної смертності й інфаркту міокарда [298, 360]. Вважається, що короткострокова ВАТ настільки тісно пов'язана з жорсткістю артерій, що може бути корисною для її оцінки [347]. З іншого боку, варіабельність клінічного АТ або міжвізитна варіабельність, найбільшою мірою пов'язана зі складною взаємодією різних регуляторних механізмів і необхідністю організму реагувати на «виклики» навколишнього середовища; доводиться також мати на увазі відмінності в умовах вимірювання артеріального тиску [20, 257]. Аналіз варіабельності ритму серця (ВРС) дозволяє об'єктивно оцінити стан різних ланок вегетативної регуляції, у тому числі і ланок, що беруть участь у регуляції частоти серцевих скорочень і артеріального тиску. Як правило, прогресування АГ супроводжується зниження показників ВРС [46, 59].

Результати проведеного дослідження свідчать про відносно збережене вегетативне забезпечення серцевої діяльності у більшості пацієнтів, що відносяться до категорії «dipper» і «non-dipper». Причому хворі, які мають добовий профіль АТ типу «over-dipper», характеризуються адекватним функціонуванням симпатичного відділу вегетативної нервової системи на тлі високої активності парасимпатичної ланки в спокої і меншим його пригніченням при проведенні ортопроби. На відміну від пацієнтів двох вищевказаних груп, хворі, які відносяться до категорії «non-dipper», демонструють зниження адаптаційних можливостей симпатичної нервової системи, що в значній кількості випадків при ортопробі проявляється падінням LF тренда на тлі адекватної реакції HF модуляцій. Прийнято вважати, що LF діапазон спектра ВСР відображає

діяльність барорефлекса як в спокої, так і при ортостатичному впливі. Тому виявлена дезадаптивна реакція низькочастотного компонента була розцінена нами як прояв прогресуючої барорефлекторної недостатності. Про це свідчить і зрушення піку потужності LF тренда в діапазон 0,05-0,08 Гц, виявленому нами у цих же пацієнтів в стані спокою. Наші результати зіставні із результатами Троицкая ЕА, і співавтор (2017). Також подібне уповільнення барорефлекторної провідності було отримано експериментально шляхом блокади рецепторів до аденозинтрифосфату (АТФ) [75]. Автори вважають, що саме блокада швидкодіючого медіатора симпатичних нейронів – АТФ – сприяє уповільненню проведення імпульсу по барорефлекторной дузі, в зв'язку з чим може втрачатися основна функція барорецепторного рефлексу – мінімізація змін АТ під впливом різних причин, а отже, підвищуватися варіабельність АТ. Коливання АТ збільшувалися після блокади дії АТФ, в той час як блокада дії норадреналіну до такого ефекту не приводила [67].

Дослідження Barac A, Campia U (2017) показали, що в патогенезі та АГ, і атеросклерозу, та їх ускладнень одним з важливих аспектів вважається порушення структури і функції ендотелію, при цьому ендотеліальна дисфункція (ЕД) не тільки ініціює формування атеросклерозу, але й супроводжує всі його стадії.

Середні показники ЕЗВД і ЕНВД у пацієнтів з АГ I стадії склали (8,62±0,47%) і (19,46±0,81 %), відповідно, що було значно нижче аналогічних показників в групі здорових (12,65±0,50%, $p<0,001$) і (23,31±0,53 %, $p<0,001$), відповідно. У хворих на АГ II ст. спостерігалося ще виразніше погіршення із зоровими. Середні показники у пацієнтів з АГ II стадії характеризувалися більш вираженим погіршенням ЕЗВД і ЕНВД. Спостерігалося істотне зниження ЕЗВД і ЕНВД у порівнянні із здоровими та в порівнянні із хворими на АГ I ст. Аспекту едотелійної дисфункції та ЕЗВД і ЕНВЗ присвячені також дослідження Мусихина НА і співав, де було вказано, що у хворих АГ і АГ з поєднанням ІХС були виявлені ознаки ЕД, які проявляються зниженням як ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) (менше 10%), так і ендотелійнезавісімой вазодилатації

(ЕНВД) (менше 18%) [59]. Результати нашого дослідження зіставні зі наведеними даними.

За типами кардіального ремоделювання хворі на АГ розподілились таким чином: найбільш прогностично несприятливі варіанти геометричного ремоделювання (концентрична і ексцентрична гіпертрофія ЛШ) у пацієнтів з АГ І ст. склали 4,76 % і 28,57 %, відповідно, на відміну від хворих на АГ ІІ ст., де такі види ремоделювання мали місце у 14,56 % і 33,01 % обстежених. При цьому у пацієнтів з АГ І ст. переважала нормальна геометрія ЛШ – 57,14 %, водночас у пацієнтів з АГ ІІ ст. даний варіант геометричної адаптації ЛШ спостерігався у 36,89 % випадків. Концентричне ремоделювання ЛШ у пацієнтів з АГ І і АГІ ІІ ст. склало 9,53 % і 15,53 %, відповідно.

Численні популяційні дослідження вказують на важливу роль психоемоційного стресу в якості фактора ризику серцево-судинних захворювань і АГ [12, 141, 280]. Найбільш несприятливим ефектом володіє хронічний вплив стресорів, що призводить до стану тривалої психоемоційної напруженості, підвищеної тривоги, фізичного і психічного дискомфорту і депресії. Останнім часом обговорюється теорія про те, що довготривалий стан психоемоційного напруження призводить до розвитку стійкого підвищення артеріального тиску. В умовах хронічного стресу відбувається стійка і тривала активація симпатоадреналової і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осей [367]. Негативний вплив психоемоційного стресу на серцево-судинну систему також реалізується за рахунок зміни способу життя і придбання людиною шкідливих звичок, таких як паління, надмірне вживання алкоголю, гіподинамія, переїдання, що несе за собою появу надлишкової маси тіла, тобто тих чинників, які здатні збільшувати кардіоваскулярний ризик [301].

Психотравмуюча ситуація, яка була, зазвичай, принципово нерозв’язною, у жінок, хворих на АГ частіше полягала у неможливості самореалізації у 58,25 % пацієнток (χ^2=36,930; p<0,001), проблемних внутрішньосімейних стосунках у 45,63% (χ^2=15.852; p<0,001), а також у хворобах близьких і рідних – у 34,95 % (χ^2=12,787; p<0,001). У той же час, у чоловіків із АГ провідний психотравмуючий

фактор локалізувався у виробничій сфері: втрата роботи, нездатність забезпечити родину матеріально – 28,27 % (χ^2=44,447; p<0,001), невпевненість у особистому майбутньому та майбутньому оточуючих – 39,31% (χ^2=55,581; p<0,001). У 42,72 % чоловіків, хворих на АГ I-II стадій, останньому загостренню хвороби передували короткочасні, але надмірні стресові ситуації (χ^2=39,886; p<0,001).

В результаті порівняння психоемоційних чинників, що передували погіршенню стану хворих залежно від стадії АГ, зауважили, що суттєвих відмінностей між АГ I стадії та АГ II стадії не виявлено. Це свідчить про близьку спорідненість стресового чинника як дестабілізації АТ на різних етапах розвитку прогресування недуги. Натомість за результатами дослідження Іванченко ВС та співавт. вказували на превалювання емоційних розладів саме при АГ I ст., особливо у осіб із надмірною масою тіла [39].

З метою комплексної оцінки психоемоційного статусу у пацієнтів із АГ досліджували конституційно обумовлені риси – реактивну і особистісну тривожності (РТ, ОТ). У всіх хворих незалежно від статевої належності відмічався достовірний ріст за шкалами реактивної та ситуативної тривожності порівняно із здоровими. Рівень тривожності у цих хворих розцінювали як високий. Проте, при підвищенні середніх значень АТ відмічали підвищення РТ (51,21+0,95) бала, (p_1<0,05, p<0,05) та СТ (55,36+1,12) бала, (p<0,05, p_1<0,05).

Високий рівень тривожності у обстежених пацієнтів супроводжувався достовірним підвищенням рівня депресії (РД) до (51,73±2,08) бала (p<0,05) у пацієнтів з АГ I ст., що вказувало на легкий ступінь депресії. У пацієнтів з АГ II ст. РД підвищувався до (66,22±1,91) бала (p<0,05, p_1<0,05), що свідчило про легку депресію ситуативного чи невротичного ґенезу.

За «Торонтською шкалою алекситимії» найвищий рівень алекситимії визначено у пацієнтів із АГ II стадії порівняно з пацієнтами з АГ I ст. та здоровими – (69,54±1,95) бала, (p<0,05). У пацієнтів із АГ I стадії відносно здорових рівень алекситимії був також підвищеним – (54,66±2,74) бала, (p<0,05).

Середній показник рівня депресії у чоловіків і жінок, хворих на АГ I ст. становив, відповідно, (51,84±2,39) бала і (51,96±2,55) бала (p<0,05). Вираженість

депресії була достовірно вищою у чоловіків і жінок, хворих на АГ II ст. порівняно із здоровими на 58,62 % і на 55,80% ($p<0,05$), відповідно, та вірогідно відрізнялася від таких же величин у хворих з АГ I ст. – на 21,34 % ($p_1<0,05$) і на 21,71 % ($p_1<0,05$). Таким чином, депресія як ознака вродженої нестабільності регуляторних систем є характерною для хворих на АГ як I стадії, так і II стадії та не має виразної статевої девіації.

Існував середньої сили прямий кореляційний зв'язок рівня депресії і САТдб та ДАТдб у пацієнтів з АГ I та II ст. ($r=0,67$, $p<0,05$; $r=0,65$, $p<0,05$; $r=0,52$, $p<0,05$; $r=0,64$, $p<0,05$;). Слід зауважити, що у хворих на АГ I та II ст. направленість і сила кореляції депресії і надмірної активності симпатичної нервової системи (за LF) були близькими за значенням ($r=0,41$, $p<0,05$: $r=0,47$, $p<0,05$).

Результати нашого дослідження стосовно виразності депресивни розладів зіставні із результатами дослідження T. T. Van Sloten і співавторів (2015), де було встановлено прямий зв'язок між тривалістю, важкістю депресивних розладів і показниками артеріальної ригідності [384].

У хворих на АГ I ст. та АГ II ст. незалежно від статевої належності було відмічено достовірний ріст за шкалами особистісної та реактивної тривожності порівняно із здоровими, а саме у чоловіків, відповідно, на 47,60 % ($p<0,05$), 51,59% ($p<0,05$), 54,03 % ($p<0,05$), 59,63 % ($p<0,05$) та у жінок, відповідно, на 42,17% ($p<0,05$), 47,39 % ($p<0,05$), 54,78 % ($p<0,05$), 59,70 % ($p<0,05$). Рівень тривожності у цих хворих розцінювали як високий. Також простежувалось зростання виразності ОТ та РТ у пацієнтів з АГ II ст. порівняно з АГ I ст., відповідно, у чоловіків на 7,61 % ($p<0,05$), 12,16 % ($p<0,05$), та у жінок на 9,03 % ($p<0,05$), 10,87 % ($p<0,05$), відповідно.

Існував середньої сили прямий кореляційний зв'язок РТ і САТдб та ДАТдб у пацієнтів з АГ I та II ст.. ($r=0,54$, $p<0,05$; $r=0,55$, $p<0,05$; $r=0,61$, $p<0,05$; $r=0,48$, $p<0,05$). Слід зауважити, що у хворих на АГ I та II ст. направленість і сила кореляції ОТ і надмірної активності симпатичної нервової системи (за LF) були подібними ($r=0,51$, $p<0,05$: $r=0,44$, $p<0,05$).

Середній показник рівня алекситимії у чоловіків і жінок, хворих на АГ I ст., становив, відповідно, (51,84±2 і 59,59±3,14) бала і (59,59±3,14) бала ($p<0,05$). Вираженість алекситимії була достовірно вищою у чоловіків і жінок, хворих на АГ II ст. порівняно з здоровими на 47,25 % ($p<0,05$) і на 50,52 % ($p<0,05$), та вірогідно відрізнялася від таких же величин у хворих з АГ I ст. – на 17,09 % ($p_1<0,05$) і на 17,82 % ($p_1<0,05$). Таким чином, алекситимія може бути, поряд із схильністю до депресії, ознакою вродженої нестабільності регуляторних систем і є характерною для хворих на АГ як I стадії так, і II стадії та не має виразної статевої девіації. Найвищі показники алекситимії були зафіксовані у хворих на АГ II ст. у віці 22-44 років – (66,28±2,19) бала ($p<0,05$) та у пацієнтів старшої вікової групи (45-60 років) – (64,55±1,49) бала ($p<0,05$). Але й у хворих на АГ I ст. обидвох вікових груп алекситимія була більш виражена на 43,45 % і на 36,77 % ($p<0,05$), ніж у здорових.

Простежується доведена залежність високого рівня ОТ і РТ та депресії й алекситимії у пацієнтів обидвох стадій. Зокрема, встановлено сильний прямий кореляційний зв’язок у пацієнтів з АГ I ст. між ОТ і депресією ($r=0,75$, $p<0,001$), ОТ і алекситимією ($r=0,74$, $p<0,001$), РТ і алекситимією ($r=0,76$, $p<0,001$) та депресією і алекситимією ($r=0,89$, $p<0,001$). Також констатовано середньої сили прямий кореляційний зв’язок між рівнем РТ і рівнем депресії ($r=0,64$, $p<0,001$).

У пацієнтів з АГ II ст. також виявлено кореляцію між рівнем особистісної тривожності, реактивної тривожності, депресії, алекситимії, а саме між величинами ОТ і РД ($r=0,71$, $p<0,001$), ОТ і А ($r=0,68$, $p<0,001$), РТ і РД ($r=0,69$, $p<0,001$), РТ і А ($r=0,63$, $p<0,001$), РД і А ($r=0,91$, $p<0,001$), що говорить про клінічну значущість емоційних порушень у підтримуванні стійкої гіпертензії й, очевидно, недостатньої ефективності базової антигіпертензивної терапії. Проте інші дослідники не надают великого значення депресивним та тривожним розладам у формуванні та прогресуванні АГ. Зокрема є і зовсім протилежна думка. Наприклад, дослідження Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) в Норвегії. Згідно з його результатами високий рівень тривоги й депресії є предиктором зниження артеріального тиску через 11 років від моменту обстеження, а тривалий

високий комбінований рівень тривоги й депресії знижує ризик розвитку АГ через 22 роки на 20% [213].

При вивченні рівня адреналіну в сироватці крові пацієнтів із АГ було виявлено достовірне підвищення його у пацієнтів обидвох стадій. При цьому найвищі цифри вмісту адреналіну в сироватці крові були відзначені у пацієнтів з АГ II ст. (5,41±0,23) нмоль/л ($p<0,001$), що у 2,26 раза перевищувало показники здорових осіб і менший на. 7,21 % ніж у хворих на АГ I ст. Натомість у пацієнтів із АГ I стадіі рівень норадреналіну у 2,85 раза перевищував показники здорових та у 1,48 раза ніж у хворих на АГ II ст.

Установлено підвищення рівня серотоніну у сироватці крові у пацієнтів обидвох стадій порівняно з здоровими, відповідно, з АГ I ст.в 1,32 раза ($p<0,05$) та з АГ II ст. – в 1,57 раза ($p<0,05$).

Таким чином результати нашої роботи стосовно напруження гуморального забезпечення зіставні з ішими дослідженнями. Доведено, що стресові реакції включають набір стереотипних, генетично закріплених процесів, що відбуваються на клітинному, тканинному і системному рівнях. Тому безумовний інтерес представляє вивчення фізіологічних механізмів, обумовлених емоційними переживаннями, в рамках єдиного психосоматичного контуру. Mancia G, Grassi G. вважають найбільш вірогідним патофизиологическим механізмом, що зв’язує психоемоційний стрес і АГ, є дисфункція автономної нервової системи, яка характеризується надмірною активацією симпатичного відділу і пригніченням парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи [277], а Bouzinova EV, Norregaard R, і співав надають велике значення гіперфункції симпатоадреналової системи в патогенезі АГ [120]. За результатами нашого дослідження також відмічається, що психоемоційне напруження є однією з найпоширеніших причин, що обумовлюють активацію симпатичної нервової системи. Тривало існуючі тривожні та алекситимічні розлади можуть обумовлювати швидке виснаження компенсаторних механізмів, а отже прискорення зриву адаптації та перехід передпатологічного стану в морфологічні зміни. Зокрема Чінкін АС. важає, що для структурно-функціонального стану міокарда сприятливим є підтримка

відносини норадреналін/адреналін в фізіологічних межах, що підвищує можливості органу пристосовуватися до високих вимог, що виникають при стресогенних ситуаціях. Внаслідок початкової активації симпатоадреналової системи, що супроводжується посиленим вивільненням норадреналіну, зниженням резервних можливостей його синтезу і наростанням невідповідності між синтезом і вивільненням медіатора, відбувається поступове пригнічення адаптаційно-трофічної функції серця. Проте навіть помірний стрес є досить чутливим для гіперреактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, підвищеної продукції кортизолу незалежно від традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань, включаючи рівень артеріального тиску [119]. При цьому кортизол може надавати прямий вплив на центральну нервову систему, впливаючи на ділянки мозку, які беруть участь в контролі АТ (гіпоталамуса, лімбічної системи). Також нами відзначено статистично вищі показники серотоніну в сироватці обстежених з АГ I і II стадії порівняно з здоровими, що співзвучне із дослідженнями Bhaskaran S, Zaluski J [116] Таким чином, серотонін є одним з найбільш важливих біологічних медіаторів, що регулює безліч як фізіологічних, так і патологічних процесів, в тому числі і такої важливої функції, як адаптація до зміни зовнішніх і внутрішніх впливів на організм.

Найбільш вражаючим виявився феномен високого вмісту кортизолу: у пацієнтів з АГ I ст. в порівнянні з здоровими в 3,40 раза ($p<0,01$) та з АГ II ст. – в 4,34 раза ($p<0,001$), відповідно.

САТдб сильно і прямо корелював із рівнем адреналіну, норадреналіну та кортизолу ($r=0,62$, $p<0,05$; $r=0,51$, $p<0,05$). Натомість ДАТдб мав середньої сили прямий кореляційний зв’язок з рівнем адреналіну ($r=0,54$, $p<0,01$) та сильний кореляційний зв’язок із рівнем кортизолу ($r=0,71$, $p<0,001$). Превалювання симпатичної ланки регуляції діяльності серця (LH) також позитивно і сильно корелювало із рівнем адреналіну та кортизолу ($r=0,67$, $p<0,01$; $r=0,85$, $p<0,001$). Особистісна та реактивна тривожність позитивно корелювали із рівнем адреналіну та серотоніну ($r=0,49$, $p<0,05$; $r=0,38$, $p<0,05$; $r=0,42$, $p<0,01$; $r=0,57$, $p<0,01$). Рівень депресії та алекситимії також кореляційно залежав від показників

адреналіну та серотоніну – (r=0,40, p<0,05; r=0,74, p<0,01; r=0,56, p<0,01; r=0,69, p<0,01).

Звертає на себе увагу те, що вищі рівні кортизолу мали місце у пацієнтів із АГ та максимальним рівнем тривожності. Той факт, що рівні кортизолу в сироватці крові були пов’язані з показниками психоемоційного стресу, є підтвердженням його ключової ролі в реалізації впливу психологічних факторів на розвиток АГ. Так, мали місце прямі зв’язки концентрації кортизолу з показниками особистісної тривожності, реактивної тривожності, рівня депресії та алекситимії (r=0,66, p<0,05; r=0,54, p<0,05; r=0,59, p<0,05; r=0,47, p<0,05).

Одним з патогенетичних механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції при дії стресових факторів є гіперпродукція кортизолу, що погіршує переважно ЕЗВД за рахунок зниження експресії і інактивації ендотеліальної NO-синтетази, зниження продукції і збільшення деградації NO, зміщення балансу в бік синтезу ендотеліальних вазоконстрикторів [241, 280]. Дана концепція також підтверджується результатами нашого дослідження, з огляду на виявлений зворотній зв'язок концентрації адреналіну та кортизолу з показниками HL. Крім того, звертає на себе увагу значне погіршення ЕЗВД на тлі приєднання до АГ ожиріння, що також супроводжувалося збільшенням сироваткової концентрації кортизолу. Як відомо, ожиріння може бути самостійним чинником, що сприяє погіршенню ендотеліальної функції за допомогою ряду патогенетичних механізмів, а саме гіперсимпатикотонії, надмірної активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, інсулінорезистентності, підвищеної продукції прозапальних цитокінів, лептину, резистину та інших біологічно активних речовин [304, 338].

Оцінка ефективності апробованої комбінованої терапії проводилась на основі показників варіабельності артеріального тиску упродовж доби.

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що через 4 тижні лікування у пацієнтів, які отримували базову терапію, цільові рівні «офісного» АТ були досягнуті,відповідно, у 13 пацієнтів (43,33 %) І групи спостереження, у 25 хворих

(62,50 %) II групи, у 30 пацієнтів (78,95 %) III групи та 34 пацієнтів (91,89 %) IV групи.

Ще одним підтвердженням підвищеної активності симпатоадреналової регуляції у хворих на АГ виступають вищі за припустимі значення рівнів варіабельності САТд / ДАТд на початку дослідження. Підвищена варіабельність АТ у 2–3 рази збільшує ризик ураження органів-мішеней: сонних артерій, судин очного дна, лівого шлуночка серця. Так, у пацієнтів I групи середньодобова варіабельність САТ / ДАТ на початку дослідження становила (22,66±0,64 / 18,13±0,40) мм рт. ст., варСАТд / варДАТд – (23,64±0,87 / 19,07±0,66) мм рт. ст., варСАТн / варДАТн – (20,94±0,43 / 17,66±0,34) мм рт. ст., відповідно. Після лікування лише у 26,67 % середньодобові значення САТ/ДАТ зафіксовані нижче коливань < 15 мм рт ст. В процесі лікування відмічено зниження варСАТдб на 19,37 % ($p<0,05$), варДАТдб на 16,21 % ($p<0,05$), варСАТд на 16,54 % ($p<0,05$), варДАТд на 23,33 % ($p<0,05$), варСАТн на 15,76 % ($p<0,05$), варДАТн на 20,67 % ($p<0,05$), проте достовірної відмінності із показниками здорових не було досягнуто.

На початку лікування ІЧ САТдб / ДАТдб у пацієнтів I групи становив (46,28±3,11 % / 39,82±1,94) %. Аналіз динаміки ІЧ свідчить, що у пацієнтів, які приймали препарати базової терапії, середньодобовий ІЧ для САТ і ДАТ достовірно знизився на 27,25 % та на 17,81 % і становив (33,67±3,49) % ($p_1<0,05$) і (32,73±1,96) % ($p_1<0,05$), відповідно.

Частка пацієнтів у II групі, у яких добовий рівень САТдб / ДАТдб після лікування залишався неконтрольованим, становила 38,50 %. Середньодобовий САТ у хворих II групи після лікування коливався у межах вищих за нормативні – (141,22±3,75) мм рт. ст. і становив (142,62±1,32) мм рт. ст. (вдень) і 129,27±1,93) мм рт. ст. (вночі) та середньодобовий ДАТ, відповідно, (92,29±2,55) мм рт. ст. і становив (91,22±3,94) мм рт. ст. (вдень) і (92,22±1,46) мм рт. ст. (вночі).

Встановлено також, що у пацієнтів II групи середньодобова варіабельність САТ / ДАТ на початку дослідження становила (23,04±0,38 / 18,92±0,41) мм рт. ст.,

варСАТд / варДАТд – (24,09±0,57 / 19,55±0,52) мм рт. ст., варСАТн / варДАТн – (21,21±0,38 / 17,92±0,22) мм рт. ст., відповідно. Після лікування у 62,50 % середньодобові значення САТ/ДАТ зафіксовані нижче коливань < 15 мм рт. ст. В процесі лікування відмічено зниження варСАТдб на 30,03 % ($p<0,05$), варДАТдб на 21,14 % ($p<0,05$), варСАТд на 37,12 % ($p<0,05$), варДАТд на 27,26 % ($p<0,05$), варСАТн 29,61 % ($p<0,05$), варДАТн на 22,54 % ($p<0,05$). На початку лікування ІЧ САТдб / ДАТдб у пацієнтів ІІ групи становив (47,52±2,02 / 40,14±1,73) %. Аналіз динаміки ІЧ свідчить, що у пацієнтів, які приймали препарати базової терапії та препарат магнію середньодобовий ІЧ для САТ і ДАТ достовірно знизився на - 40,61 % ($p<0,05$) та на - 24,22 % ($p<0,05$) і становив (28,22±1,94) % ($p_1<0,05$) і (30,42±1,22) % ($p_1<0,05$), відповідно.

Частка пацієнтів у ІІІ групі, у яких добовий рівень САТдб / ДАТдб після лікування залишався неконтрольованим, становила 34,21 %. Середньодобовий САТ у хворих ІІІ групи після лікування коливався у межах вищих за нормативні – (142,82±3,95) мм рт. ст. і становив (143,08±1,07) мм рт. ст. (вдень) і (125,28±1,17) мм рт. ст. (вночі) та середньодобовий ДАТ ,відповідно, (88,95±2,68) мм рт. ст. і становив (91,55±1,97) мм рт. ст. (вдень) і (86,22±2,47) мм рт. ст. (вночі).

Встановлено також, що у пацієнтів ІІІ групи середньодобова варіабельність САТ / ДАТ на початку дослідження становила (23,82±0,31 / 18,17±0,17) мм рт. ст., варСАТд / варДАТд – (24,82±0,69 / 19,83±0,43) мм рт. ст., варСАТн / варДАТн – (21,83±0,61 / 18,09±0,44) мм рт. ст. відповідно. Після лікування у 78,95 % середньодобові значення САТ / ДАТ зафіксовані нижче коливань < 15 мм рт. ст. В процесі лікування відмічено зниження варСАТдб на 33,87 % ($p<0,05$), варДАТдб на 29,44 % ($p<0,05$), варСАТд на 39,77 % ($p<0,05$), варДАТд на 33,336 % ($p<0,05$), варСАТн 31,74 % ($p<0,05$), варДАТн на 36,82 % ($p<0,05$). На початку лікування ІЧ САТдб / ДАТдб у пацієнтів ІІІ групи становив (47,82±1,22 / 40,46±1,29) %. Аналіз динаміки ІЧ свідчить, що у пацієнтів, які приймали препарати базової терапії та мебікар середньодобовий ІЧ для САТ і ДАТ достовірно знизився на 44,92% та на 39,99% і становив (26,34±0,95) % ($p_1<0,05$) і (24,28±0,88) % ($p_1<0,05$), відповідно.

Частка пацієнтів у IV групі, у яких добовий рівень САТдб / ДАТдб після лікування залишався неконтрольованим, становила 13,51 %. Середньодобовий САТ у хворих IV групи після лікування коливався у межах вищих за нормативні – (135,92±2,77) мм рт. ст. і становив (137,22±6,91) мм рт. ст. (вдень) і (120,28±3,94) мм рт. ст. (вночі) та середньодобовий ДАТ відповідно (84,39±3,91) мм рт. ст. і становив (87,29±2,16) мм рт. ст. (вдень) і (83,92±2,66) мм рт. ст. (вночі).

Встановлено також, що у пацієнтів IV групи середньодобова варіабельність САТ / ДАТ наприкінці дослідження становила (12,99±0,42 / 10,24±0,18) мм рт. ст., варСАТд / варДАТд – (13,53±0,48 / 8,09±0,41) мм рт. ст., варСАТн / варДАТн – (10,19±0,62 / 7,43±0,53) мм рт. ст., відповідно. Після лікування у 91,89 % середньодобові значення САТ / ДАТ зафіксовані нижче коливань < 15 мм рт. ст. В процесі лікування відмічено зниження варСАТдб на 45,67 % ($p<0,05$), варДАТдб на 45,44 % ($p<0,05$), варСАТд на 45,27 % ($p<0,05$), варДАТд на 58,85 % ($p<0,05$), варСАТн 51,95 % ($p<0,05$), варДАТн на 59,73 % ($p<0,05$). На початку лікування ІЧ САТдб / ДАТдб у пацієнтів IV групи становив (47,04±0,94 / 39,22±0,43) %. Аналіз динаміки ІЧ свідчить, що у пацієнтів, які приймали препарати базової терапії, препарат магнію та мебікар середньодобовий ІЧ для САТ і ДАТ достовірно знизився на 58,29 % та на 66,87 % і становив (19,62±0,35) % ($p1<0,05$) і (12,99±0,62) % ($p1<0,05$), відповідно.

Доведено, що варіабельність АТ асоціюється з дисбалансом у роботі вегетативної нервової системи, порушеннями ендотеліальної функції, гіперкоагуляцією у результаті підвищення «зклеювання» тромбоцитів та зростанням ризику розвитку кардіоваскулярних та цереброваскулярних подій, таких, як ІМ та інсульт [229, 359]. Крім цього, ризик розвитку небажаних серцево-судинних подій збільшується в осіб з недостатнім (<10 %) зниженням або надмірним (>20 %) зниженням САТ/ДАТ або його підвищенням у нічні години [221, 388]. Згідно з рекомендаціями японського товариства з гіпертензії щодо моніторвуання АТ (2012) [362] недостатнє чи надмірне зниження АТ вночі збільшує ризик СС-смерті у 2,5–3,5 раза.

На початку дослідження недостатнє зниження САТ і ДАТ під час сну (профіль «non-dipper») зареєстровано у 46,67 % хворих I групи, у II групі – у 47,50 %, у III групі – 44,74 %, та у IV групі – 45,95 %. Крім того, надмірне зниження АТ вночі (профіль «over-dipper») виявляли у 13,33 % пацієнтів I групи, у 7,50 % пацієнтів II групи, у 13,15 % пацієнтів III групи та у 10,81 % пацієнтів IV групи. Після 4-тижневого застосування апробованих схем лікування вдалося відрегулювати добовий профіль у пацієнтів II-IV груп, а саме частка пацієнтів із профілем «non-dipper» після лікування становила 20,00 % у II групі, 21,05 % у III групі та 13.51 % у IV групі, натомість майже у 3,0 рази зросла частка хворих з правильним добовим профілем АТ (10–20 %) – тип «dipper» у пацієнтів II групи, у 2,9 рази у пацієнтів III групи та у 5,1 рази у пацієнтів IV групи.

Важливим показником оцінки терапевтичної ефективності базової та апробованих схем терапії і є варіабельність серцевого ритму (ВСР). Аналіз ВСР дає можливість оцінювати вплив фармакотерапії на діяльність вегетативної нервової системи, а також є важливим для прогнозування перебігу захворювання. Найбільш ефективне збільшення показника SDNNi спостерігалось у IV групі. Вдень це збільшення становило 45,8 % ($p<0,001$), а вночі відповідно – 73,3 % ($p<0,001$). В цілому динаміка RMSSD була такою ж, як і SDNNi, однак спостерігалась не лише під впливом одночасного застосування препаратів магнію і мебікару (IV група), але й у II і III групах. Аналогічною була також динаміка показників PNN 50 % (день, ніч), що дає підставу зробити висновок про активацію парасимпатичної нервової системи.

Не менш інформативним є частотний аналіз динаміки ВСР. Ми включили у дослідження показники LF (низькі частоти – 0,04-0,15 Гц), HF (високі частоти – 0,15-0,40 Гц), VLF (дуже низькі частоти – 0,0033-0,04 Гц), TP (повна потужність спектра), LF/HF (співвідношення впливів симпатичної і парасимпатичної нервових систем).

Низькочастотні коливання серцевого ритму (LF, мс^2) збільшувались в процесі лікування у всіх досліджуваних хворих на АГ. Причому така тенденція не залежала від добового ритму. Вдень посилення низькочастотних коливань

зростало більш як у 2 раза під впливом мебікару (110,75±8,22) мс^2 до лікування і (255,63±31,04) мс^2 після лікування, (p<0,001) та препаратів магнію у поєднанні із мебікаром (111,13±17,45) мс^2 до лікування і (238,73±41,50) мс^2 після лікування, (p<0,01). Високочастотні коливання серцевого ритму теж збільшувались. Під впливом мебікару збільшення HF вдень становило 64,02 % (p<0,001) у порівнянні з вихідним рівнем. У групах препаратів магнію (II) і поєднання препаратів магнію і мебікару збільшення HF склало відповідно 149,2 % (p<0,01) і 76,90% (p<0,01).

Зменшення гіперсимпатикотонії і превалювання її над парасимпатичними проявами спостерігалось під впливом мебікару на 37,9 % вдень. Нічне превалювання симпатичного впливу при застосуванні мебікару зменшилось на 41,9 % (p<0,001). Подібна тенденція збереглась у хворих IV групи.

Аналіз даних, отриманих в ході проб з реактивною гіперемією і прийомом нітрогліцерину, показав, що у пацієнтів з АГ I ст. у порівнянні із групою здорових осіб до лікування величини ЕЗВД і ЕНВД були значно нижче. Середні показники ЕЗВД і ЕНВД у пацієнтів у пацієнтів II групи, які отримували додатково препарат магнію, доведено достовірне підвищення ЕЗВД (11,41±0,86) %, (p<0,05) і ЕНВД (22,23±1,49) %, (p<0,05) після курсового лікування. Застосування мебікару у пацієнтів III групи оптимізувало здатність судин у хворих із АГ до вазодилатації у відповідь на механічну деформацію і дію NO на гладенькі міоцити судинної стінки, однак достовірного унормування показників порівняно із здоровими особами не було встановлено: ЕЗВД (9,88±0,13) %; (p>0,05; p_1<0,05) і ЕНВД (21,08±1,77) %, (p>0,05; p_1<0,05) – після курсового лікування. У пацієнтів групи IV показники характеризувалися більш вираженим покращанням ЕЗВД і ЕНВД. Так, спостерігалося істотне підвищення ЕЗВД (12,22±0,46) %, (p<0,05) у порівнянні з здоровими (p_1>0,05), а також ЕНВД (23,68±0,72) %, (p<0,05) у порівнянні з здоровими (p_1<0,001). Отже, нами доведено клінічно значимий ефект Mg^{2+} для покращення вазодилатаційного резерву судин в умовах реактивної гіперемії і прийому нітрогліцерину.

У хворих на АГ, які отримували препарати базової антигіпертензивної терапії, вираженість депресії в процесі лікування достовірно не змінилася

(59,34±2,26) бала, (p>0,05). Слід зауважити, що і додаткове призначення препарату магнію також суттєво не вплинуло на динаміку клінічно значимих проявів депресії (52,84±3,48) бала, (p>0,05). Вірогідне зниження депресії спостерігали у хворих, котрі отримували додатково до фонової терапії мебікар (пацієнти III і IV груп), відповідно, (42,63±2,75) бала, (p>0,05) і 38,05±1,71 бала, p<0,05). Отже, у пацієнтів I групи, які отримували лише антигіпертензивну терапію, ендогенна депресія утримувалась на межі субдепресивного стану, у пацієнтів II групи після місячного курсу лікування зберігалась легка депресія ситуативного чи невротичного ґенезу, що вказувало на ефективність препарату магнію, проте застосування мебікару все ж мало більш виражений позитивний клінічний ефект.

За «Торонтською шкалою алекситимії» визначено, що до початку терапії алекситимія у пацієнтів із АГ була трактований як клінічно значуща. Апробована терапія у пацієнтів II, III та IV груп виявилась достатньою для зниження рівнів алекситимії і досягення неалекситимічного рівня, відповідно, (43,25±3,07) бала, (p<0,05), (41,29±2,44) бала, (p<0,05), (39,22±2,71) бала (p<0,05).

Динамічні зміни особистісної і реактивної тривожності були різними. Незалежно від отриманого лікування рівень реактивної тривожності достовірно знизився в усіх групах хворих. Простежувались інші тенденції відносно динаміки особистісної тривожності. Рівень ОТ у хворих на АГ, які отримували традиційне лікування чи препарат магнію, достовірно не знизився в процесі лікування і залишався високим (48,45±0,94) бала, (p>0,05); (46,84±0,43) бала, (p>0,05). Показники ОТ у хворих III (39,92±0,67) балів, (p<0,01) і IV (38,57±1,45) бала, (p<0,01) груп, які отримували мебікар, знизились до середнього рівня. Найбільш виразну динаміку зниження рівня особистісної і реактивної тривожності спостерігали у хворих які отримували поєднано препарати магнію й мебікар.

Рівень адреналіну у хворих на АГ не змінювався в процесі лікування незалежно від отриманого лікування (p>0,05). У хворих першої групи, які отримували тільки базову терапію, не було зареєстровано унормування норадреналіну (p>0,05) та серотоніну (p>0,05), хоча в процесі лікування відмічено

тенденцію до унормування. Порівнюючи ефективність застосування препарату магнію в лікувальній програмі хворих на АГ із традиційною терапією, зауважили, що рівень норадреналіну знизився (10,94±0,65) нмоль/л, ($p<0,05$), однак суттєвого впливу на вміст серотоніну в крові в цьому випадку відмічено не було (255,89±15,38) нмоль/л, ($p>0,05$). Терапія з використанням мебікару дозволила унормувати у пацієнтів III-ої і IV-ої груп рівень норадреналіну (10,12±0,64) нмоль/л ($p<0,05$); (8,99±0,67) нмоль/л ($p<0,05$) і серотоніну (198,24±9,34)нмоль/л ($p<0,05$); (183,45±8,31) нмоль/л ($p<0,05$). Той факт, що рівні кортизолу в крові були пов’язані з показниками психоемоційного стресу, є підтвердженням його ключової ролі в реалізації впливу психологічних факторів на розвиток АГ. Призначення препаратів магнію у пацієнтів II і IV груп сприяло достовірному унормуванню рівня кортизолу у 2,41 раза та у 3,04 раза, відповідно.

Комплексна терапія із застосуванням препаратів магнію та мебікару у хворих на АГ I-II стадії 1-3 ступенів призводить до покращення ефективності лікування, корекції показників ДМАТ, ВСР, зниженню рівнів особистісної та реактивної тривожності, депресії, алекситимії, унормуванню та узгодженню медіаторного забезпечення функціонування вегетативної нервової системи.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішене актуальне науково-практичне завдання сучасної кардіології, а саме оптимізація та підвищення ефективності діагностики і лікування хворих на артеріальну гіпертензію I-II ст. на підставі комплексної оцінки психовегетативних порушень, соматоформних проявів, нейрогуморальної регуляції в їхньому взаємозв'язку з показниками артеріального тиску та гемодинаміки і на цій основі розроблені ефективні методи лікування хворих на артеріальну гіпертензію з включенням препаратів магнію та анксіолітиків.

1. Основними клініко-анамнестичними особливостями прогресування артеріальної гіпертензії на ранніх стадій є: ускладнений спадковий гіпертензивний анамнез (χ^2=13,581; p<0,05), зазвичай вживання калорійної, масної й надмірно солоної їжі (χ^2=5,326; p<0,05), надмірна маса тіла (χ^2=9,951; p<0,05), у пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням в обох стадіях артеріальної гіпертензії встановлено достовірно вищі показники за шкалами екстернальної та обмежувальної харчової поведінки, відповідно при артеріальній гіпертензії I стадії – (31,72±1,29) бала і (44,25±1,94) бала, (p<0,05) та артеріальній гіпертензії II стадії – (36,28±1,81) бала і (45,29±1,64) бала, (p<0,05), схильність до надмірного вживання алкоголю (χ^2=0,062; p>0,05).
2. За результатами добового моніторування показники систолічного та діастолічного артеріального тиску, їхня варіабельність, зокрема (середньодобова діастолічна та систолічна) у хворих на артеріальну гіпертензію II ст. були вірогідно вищими від аналогічних показників пацієнтів з артеріальною гіпертензією I ст. на 38,26 %, 33,75% і на 29,95 % (p<0,05), відповідно. Індекс часу гіпертензії підвищується відносно показників здорових осіб при артеріальній гіпертензії I ст., та при артеріальній гіпертензії II ст., індекс часу середньодобового систолічного артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії достовірно переважав такий у пацієнтів з артеріальною гіпертензією I стадії, на 50,30 % і на 35,90 % (p<0,05), пропорційно наростав з віком. Серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії майже вдвічі переважала наявність прогностично несприятливих

циркадних ритмів артеріального тиску «non-dipper» (53,40 % випадків), «over-dipper» (у 13,59 %). Частка осіб із достатнім зниженням систолічного артеріального тиску в нічні години становила 33,01 %

3. У хворих на артеріальну гіпертензію I стадії були наступні порушення ритму серця, а саме: 58 хворих (56,31 %) мали суправентрикулярну екстрасистолію, 22 пацієнтів (21,36 %) - шлуночкову екстрасистолію, 6 хворих (5,83 %) пароксизми фібриляції передсердь. Дані порушення в пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії були виявлені достовірно частіше, а також у них було зниження ендотелійзалежної вазодилатації до (6,78± ,44) % (p <0,001) і ендотелійнезалежної вазодилатації до (18,68±0,84) % (p <0,001), наявні прогностично несприятливі варіанти ремоделювання серця.
4. Прогресування артеріальної гіпертензії характеризується суттєвими відхиленнями медіаторного забезпечення вегетативної регуляції: збільшенням концентрації в сироватці крові адреналіну в 2,26 раза (p<0,05), норадреналіну - в 2,85 раза, (p<0,05), серотоніну - в 1,57 раза (p<0,05) та кортизолу - у 3,40 раза (p<0,01) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією I ст., у порівнянні з здоровими, та в 4,34 раза (p<0,001) збільшенням кортизолу у хворих на артеріальну гіпертензію II ст.
5. За результатами опитувальників (опитувальник Спілбергера-Ханіна, шкала Цунга, Торонтська алекситимічна шкала) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією I-II ст. виявлено підвищений рівень реактивної та особистісної тривожності, депресії та алекситимії. Рівень депресії проявляє прямий кореляційний зв’язок із середньодобовим рівнем артеріального тиску (r=0,67; r=0,65; r=0,52; r=0,64, p<0,05), та є пропорційним рівню надмірної активності симпатичної нервової системи (за LF) (r=0,41; r=0,47, p<0,05).
6. Розроблено комплекс лікувальних заходів із включенням до традиційного гіпотензивного лікування препарату магнію, що потенціювало результат шляхом впливу на вазодилатаційний компонент та симпатичну активність, включення мебікару максимально усувало прояви реактивної та особистісної тривожності, депресивні прояви, унормовувало функціональну активність

наднирників. Найбільш виражений максимальний позитивний вплив на обстежених пацієнтів з артеріальною гіпертензією I-II стадії мав місце при комплексному поєднанні традиційного гіпотензивного лікування з препаратами магнію та мебікару.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для об’єктивної оцінки клінічного перебігу артеріальної гіпертензії I-II стадії рекомендується проводити опитування, які стосуються оцінки модифікованих факторів ризику виникнення і прогресування серцево-судинних заворювань та психовегетативних порушень, а саме використовувати опитувальник Спілбергера-Ханіна, шкалу самооцінки депресії Цунга, Торонтську алекситемічну шкалу, голландський опитувальник харчової поведінки, короткий міжнародний опитувальник із фізичної активності (International Questionnaire on Physical Activity – IPAQ), опитувальники CAGE, AUDIT та MAST для виявлення залежності від вживання алкоголю, розраховувати стаж паління та ступінь нікотинової залежності за допомогою тесту Фагерстрема, для оцінки якості життя використовувати опитувальник MOS SF-36.
2. В обстеженні пацієнтів з артеріальною гіпертензією I-II стадії доцільно визначати вміст нейромедіаторів (кортизол, серотонін, адреналін, норадреналін) як найбільш чутливих маркерів патологічних процесів і ранніх предикторів розвитку ускладнень при артеріальній гіпертензії.
3. Із метою корекції вегетативної та психосоматичної дисфункції доцільно у стандартні схеми медикаментозної терапії артеріальної гіпертензії I-II стадії додатково призначати мебікар для перорального прийому в дозі 300 мг по 1 таб. 3 р/добу та препарат магнію по 1 таб. 3 р/добу впродовж 1 місяця.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Алкогольна хвороба печінки». (2014). [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_AKN_AHP.pdf– Назва з екрана

2. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом». (2015). [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_89_Peryt_dializ_dorosli/2016_89_AKN_XXN.pdf – Назва з екрана

3. Амосова ЕН, Коноплева ЛФ, Андреев ЕВ, Мищенюк ОЮ. Лечение «мягкой» артериальной гипертензии: не только антигипертензивные препараты. Український терапевтичний журнал. 2010(1):84-7.

4. Артеріальна гіпертензія : клінічна настанова (2017). [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/KN/KN_ArterGipert.pdf. – Назва з екрана

5. Балахонова ТВ, Трипотень МИ, Погорелова ОА. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки. SonoAce-Ultrasound.—010. 2010(21):57-63.

6. Бастриков ОЮ, Григоричева ЕА, Белов ВВ. Ассоциация показателей артериальной жесткости с ремоделированием сердечно-сосудистой системы у лиц с разным уровнем артериального давления. Артериальная гипертензия. 2014;20(3).

7. Батушкін ВВ, Лаврінчук ІО. Восстановление показателей вегетативного равновенсия и гармонизация функции церебральных и подкорковых структур путем модуляции системы ГАМК у больних с артериальной гипертензиейё Запорожский медицинский журнал. 2017;19(4):390-4.

8. Бобров ВА, Давыдова АИ. Экстрасистолия: клиническое значение, диагностика и лечение. Новости медицины и фармации. 2009(22):302.

9. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Бойцов СА. Методические рекомендации обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. CardioСоматика. 2016;7(1).

10. Винокур ВА, Гриневич ВБ, Ильяшевич ИГ. Психосоматические расстройства в практике терапевта: руководство для врачей. Под ред. ВИ Симаненкова. СПб.: СпецЛит. 2008.

11. Галяутдинова ВР, Муталова ЭГ, Рустямова ЗЯ. Депрессия у больных ишемической болезнью сердца и терапевтическая коррекция. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012 Jul 1;5(4):25-30.

12. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ, Гафарова АВ, Панов ДО. Гендерные особенности риска развития артериальной гипертензии у населения с депрессией в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-psychosocial»). Артериальная гипертензия. 2016;22(1):61–72.

13. Гечко ММ. Значення добового моніторування артеріального тиску у практиці сімейного лікаря. Методичні рекомендації. Ужгород.:24.

14. Гирина ОН, Скаржевская НА. Применение дневного транквилизатора Адаптол в комплексной терапии пациентов высокого кардиоваскулярного риска: целесообразность, эффективность и безопасность. Укр. тер. журн. 2010(1):125-8.

15. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Взаємозв′язок варіабельності серцевого ритму з добовим профілем артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2017; Т.16; 4(62): 31–36.

16. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Вплив хронічного психоемоційного напруження на стан вазодилатаційного резерву у пацієнтів з артеріальною гіпертензією Україна Здоров′я нації. 2017; 4/3 (46): 33–38.

17. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Особливості психоемоційного стану, нейромедіаторного та гормонального статусу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. 2017; 8 (44): 35–41.

18. Гопко ОФ, Приходько НП. Особливості пружно-еластичних властивостей судин у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та супутньою серцево-судинною патологією. Актуальні проблеми сучасної

медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2014;14(4 (48)):58-60.

19. Горбась ІМ. Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне моніторування. Практическая ангиология. 2010(10):38.

20. Горбунов ВМ. Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинин. Российский кардиологический журнал. 2012(5):98–104.

21. Гринів ОІ, Глушко ЛВ, Позур НЗ. Оцінка ефективності препаратів магнію у хворих на артеріальну гіпертензію ІІ стадії. Матер. XVI з'їзду всеукраїнського лікарського товариства. 2017; Кам□янець Подільський; 2017, 150.

22. Гринів ОІ, Григоришин РС. Шляхи поліпшення результатів лікування АГ І-ІІ стадії в поєднанні з коморбідною патологією. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю.2018; Бер 2-3. Київ, 36-40.

23. Гринів ОІ, Романуха ВВ, Григоришин РС. Стан вазодилатаційного резерву у пацієнтів з АГ та вплив на нього хронічного психоемоційного напруження. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю. 2018; Квіт. 26–27. Івано-Франківськ, 17-20.

24. Гринів ОІ, Романуха ВВ. Корекція вегетативної функції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією І-ІІ стадії. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю. з медич. та фармацевти. наук.2018; Одесса; 2018, 12.

25. Гринів ОІ, Романуха ВВ. Корекція вегетативної функції у пацієнтів з АГ І-ІІ стадії. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю Південна фундація медицини. Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров’я світового співтовариства. 2018; Одеса; 2018, 21-4.

26. Гринів ОІ, Романуха ВВ. Лікування артеріальної гіпертензіїї І- ІІ стадіїї не тільки антигіпертензиними препаратами. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю. 2017; Дніпропетровськ; 2017, 22.

27. Гринів ОІ. Корекція хронічного психоемоційного напруження та стану вазодилатаційного резерву у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2018; 20: 26–29.

28. Гринів ОІ. Патогенетичні механізми формування стійкої артеріальної гіпертензії при хронічному психоемоційному напруженні та щляхи корекції. Art of medicine. 2018; 1 (5): 35–41.

29. Дорогой АП. Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися. Що далі?. Артериальная гипертензия. 2011(3 (17)).

30. Драпкина О, Палаткина Л, Зятенкова Е. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. Врач. 2012;9:5-8.

31. Драпкина ОМ, Манджиева БА. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(5):74-82.

32. Драпкина ОМ, Фадеева МВ. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия. 2014;20(4):224–231

33. Дроздова ІВ, Бабець АА, Степанова ЛГ, Омельницька ЛВ. Захворюваність, поширеність та інвалідність унаслідок гіпертонічної хвороби: підходи до аналізу й прогнозування. Український кардіологічний журнал. 2017(1):85-93.

34. Житкова ЮВ, Хасанова ДР. Опыт применения мебикара у пациентов с вегетативной дисфункцией, сочетающейся с когнитивными нарушениями и тревожным расстройством. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2017 Nov 1;117(11):56-63.

35. Земцовский ЭВ, Малев ЭВ, Ситникова МЮ, Медведев ВП. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы, 2012.

36. Зимакова, И. Е., Гумеров, Р. Х., Карпов, А. М., Зимаков, А. Ю., Галиуллина, Т. Н. (2004). Уникальная совокупность терапевтических эффектов дневного транквилизатора мебикара. Здоровье Украины, (88).

37. Иванов НВ, Сильницкий ПА, Ворохобина НВ. Нарушения репродуктивной функции у мужчин с метаболическим синдромом. Балтийский журнал современной эндокринологии. 2011(2):98-105.

38. Иванов НВ, Чурина СК. Антигипертензивная терапия и репродуктивная функция мужчин. Балтийский журнал современной эндокринологии. 2011(2):106-11.

39. Иванченко ВС, Стилиди МИ, Гордиенко АИ, Гагарина АА, Ушаков АВ. Влияние хронического психоэмоционального напряжения и уровня физической активности на состояние вазодилатационного резерва у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):456–465.

40. Ілащук ТО, Собко ДІ. Артеріальна гіпертензія та остеоартроз: особливості поєднаного перебігу (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2019(18,№ 1):113-20.

41. Ілащук ТО, Окіпняк ІВ, Федак ІП. Роль холтерівського моніторування електрокардіограми в діагностиці синкопальних станів. Вісник проблем біології і медицини. 2017;1(4).

42. Калинина АМ, Бойцов СА, Кушунина ДВ, Горный БЭ, Дроздова ЛЮ, Егоров ВА. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации. Артериальная гипертензия. 2017;23(1): 6-16

43. Карпов ЮА, Сорокин ЕВ. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANT’AGE. Атмосфера. Новости кардиологии. 2015(3): 18–26

44. Кастанаян АА, Железняк ЕИ, Хагуш АК, Демидова АА, Карташова ЕА, Жулитов АЮ. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):389-400.

45. Катеренчук ОІ. Можливості корекції вегетативних і психосоматичних порушень у пацієнтів із серцевою недостатністю. 2016;(20): 49–60.

46. Кахраманова СМ, Бахшалиев АБ, Насруллаев НС. Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(8): 96-101.

47. Кваша ОО, Горбась ІМ, Смирнова ІП. Рекомендації з профілактики і лікування тютюнопаління. Здоров'я України. 2010;2(231): 34-6.

48. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-статистичний посібник 2014

49. Кожокова ЛЗ, Мкртчян ВР. Влияние адаптола на липидный обмен у больных стенокардией I-III функционального класса. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014 Jan 1;7(1):33-7.

50. Конради АО. Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений. Артериальная гипертензия. 2015;21(6): 559–566.

51. Краснов ЛА, Олейник ВП. Суточное мониторирование артериального давления. Технические средства электронной и компьютерной диагностики в медицине. 2014;2014:56.

52. Кривенко ВІ, Качан ІС, Пахомова СП, Федорова ОП, Колесник МЮ, Непрядкіна ІВ, Гріненко ТЮ. Якість життя та прихильність до лікування в клініці внутрішніх хвороб.

53. Куликов АН, Кучмин АН, Казаченко АА, Галактионов ДА, Уманская ЕП. Кардиологические маски синдрома обструктивного апноэ во вмемя сна. Артериальная гипертензия. 2015;21(3): 309–318.

54. Куличенко МП, Ушакова СА, Петрушина АД, Кляшев СМ. Циркулирующие маркеры дисфункции эндотелия у подростков с артериальной гипертензией, ассоциированной с избытком массы тела и ожирением. Медицинская наука и образование Урала. 2015;16(1):15-9.

55. Маркин АВ, Мартыненко ТИ, Костюченко ГИ, Цеймах ИЯ, Шойхет ЯН. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. Клиницист. 2014(1): 15–19.

56. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Обґрунтування застосування препаратів магнію в педіатричній практиці (огляд літератури). Современная педиатрия. 2016(6):27-32.

57. Медвідь ІІ, Бабінець ЛС, Боровик ІО. Ефективність препарату Мебікар у поєднанні з рефлексотерапією при гіпертонічній хворобі з супутнім хронічним панкреатитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016(2):128.

58. Мороз ГЗ, Седченко ІВ. Магній в сучасній медицині: від теорії до клінічної практики. Therapia. Укр. мед. вісник. 2015(1):7-12.

59. Мусихина НА, Петелина ТИ, Махнева ЕА, Еменева ИВ. Особенности дисфункции эндотелия и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Артериальная гипертензия. 2016;22(4): 414–424.

60. Налобина АН. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у детей первого года жизни, перенесших церебральную ишемию-гипоксию I-II степени. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2012 May 1;112(5):13-7.

61. Настрога ТВ. Особливості терапії хворих похилого віку з коморбідною патологією–на артеріальну гіпертензію із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. Проблемы экологии и медицины. 2017;21(1-2).

62. Полупанов АГ, Ческидова НБ, Романова ТА, Джумагулова АС. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2014;20(2):113-119.

63. Прекина ВИ, Самолькина ОГ. Ишемический инсульт и вариабельность ритма сердца. Современные проблемы науки и образования. 2014(5):443-.

64. Пчелин ИЮ, Шишкин АН. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии. Нефрология. 2011;15(4): 21–26.

65. Ракишева ГТ. Иследование стресс-систем в генезисе формирования первичной артериальной гипертензии у детей. Синергия Наук. 2017(13):511-26.

66. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2012). Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 «Про затвердження та впровадження медико технологічних документів зі

стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» / – Київ: МОЗ, 2012. – 108, [1] с.

67. Родионов ИМ, Косяков АН, Тарасова ОС. Роль АТФ как медиатора симпатической нервной системы в сглаживании быстрых изменений артериального давления. Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1995(11):461-4.

68. Сиволап ВВ, Жеманюк СП. Особливості добового профілю артеріального тиску (за даними добового моніторування) у хворих на гіпертонічну хворобу, які не досягли цільового рівня артеріального тиску. Запорожский медицинский журнал. 2016(4):11-5.

69. Сіренко ЮМ, Міщенко ЛА, Радченко ГД, Купчинська ОГ, Рековець ОЛ, Кушнір СМ. Классификация и стандарты оказания медицинской помощи больным артериальной гипертензией ассоциации кардиологов Украины. Артериальная гипертензия. 2018(4 (60)): 26-47.

70. Сіренко ЮМ. Гіпертонічна хвороба: довідкове видання. Юрій Миколайович Сіренко.–К.: Здоровя. 2009.

71. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Вплив надлишкової маси тіла на розвиток когнітивних порушень у хворих із гіпертонічною хворобою. Артериальна гіпертензія. 2019; 1(63): 5–9.

72. Смирнова МД, Баринова ИВ, Бланкова ЗН, Агеева НВ, Мухина АА, Бородулина ИВ, Марфина ТВ, Бадалов НГ, Агеев ФТ. Метеочувствительность у больных артериальной гипертонией: проявления и предикторы. Кардиологический вестник. 2018 Oct 1;13(4):23-9.

73. Соломенчук ТМ, Восух ОВ. Коррекция нейрогуморальных и психоэмоциональных расстройств у больных со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией: адаптационные возможности препарата Ноофен®. Семейная медицина. 2018(1):58-68.

74. Стаценко МЕ, Спорова ОЕ, Шилина НН, Евтерева ЕД, Лемперт БА. Терапевтические возможности адаптола в раннем постинфарктном периоде у больных с тревожными расстройствами. Кардиология и сердечно-сосуд хир. 2011;4(4):41.

75. Тарасова ОС, Мартьянова АА, Родионов ИМ. Роль медиаторов в регуляции артериального давления. Природа. 2001;11:21-7.

76. Тарловская ЕИ, Козиолова НА, Чесникова АИ. Проблема лекарственного взаимодействия в кардиологической практике: что должен учитывать врач?. Российский кардиологический журнал. 2015(12 (128)): 91–101.

77. Ткаченко ВІ, Кухарчук ХМ. Кардіометаболічна терапія при серцево-судинних захворюваннях: роль калію та магнію. Ліки України. 2015(7):14-20.

78. Трисветова ЕЛ. Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: время действовать. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(1).

79. Троицкая Е, Котовская ЮВ, Кобалава ЖД. Эволюция представлений о значении вариабельности артериального давления. Артериальная гипертензия. 2013;19(1): 6-17.

80. Троицкая ЕА, Вельмакин СВ, Кобалава ЖД. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2017;23(2): 160–171.

81. Турна ЭЮ, Крючкова ОН. Оценка особенностей показателей суточного мониторирования артериального давления у больных с артериальной гипертензией и ишемическим инсультом в анамнезе. Таврический медико-биологический вестник. 2012: 360-364.

82. Улубиева ЕА, Автандилов АГ. Влияние магния на сердечно-сосудистую систему у женщин. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1).

83. Ушаков АВ, Иванченко ВС, Гагарина АА. Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении. Артериальная гипертензия. 2016;22(2).

84. Федорова ОА. Препараты калия и магния в современной клинической практике. Український медичний часопис. 2014(1):69-75.

85. Ханин ЮЛ. Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности ЧД Спилбергера. Л.: ЛНИИФК. 1976.

86. Хасанова ДР, Плисс МГ, Кузьменко НВ. История измерения артериального давления: от Хейлса до наших дней. Артериальная гипертензия. 2017;22(2).

87. Черенько СМ, Щекатурова ЛВ, Товкай ОА. Патогенетичні варіанти первинного гіперальдостеронізму: аналіз клінічної серії спостережень. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015(4 (52)):73-9.

88. Шаварова ЕК, Муфтеева ЭТ, Кобалава ЖД. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией: эволюция взглядов. Артериальная гипертензия. 2009;15(3).

89. Щекатурова ЛВ. Проблемні питання діагностики первинного альдостеронізму. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015(2 (50)):77-80.

90. Щербатенко ЛА, Тагирова ТС, Камбург РА. Эффективность мебикара в лечении стенокардии напряжения. Казанский мед. журнал. 1986;67(3):321-5.

91. Acciai F, Hardy M. Depression in later life: A closer look at the gender gap. Social science research. 2017 Nov 1;68:163-75.

92. Adebamowo SN, Spiegelman D, Willett WC, Rexrode KM. Association between intakes of magnesium, potassium, and calcium and risk of stroke: 2 cohorts of US women and updated meta-analyses. The American journal of clinical nutrition. 2015 Jun 1;101(6):1269-77.

93. Ademi Z, Liew D, Gorelik A, Bohensky M, Zomer E, Hollingsworth B, Steg G, Bhatt DL, Reid CM. Predictors of health care use among patients with or at high risk of atherothrombotic disease: Two-year follow-up data. International journal of cardiology. 2014 Jul 15;175(1):72-7.

94. Adler AJ, Prabhakaran D, Bovet P, Kazi DS, Mancia G, Mungal-Singh V, Poulter N. Reducing cardiovascular mortality through prevention and management of raised blood pressure. Glob Heart. 2015 Jun 1;10(2):111-22.

95. Ahmad A, Dempsey SK, Daneva Z, Azam M, Li N, Li PL, Ritter JK. Role of nitric oxide in the cardiovascular and renal systems. International journal of molecular sciences. 2018 Sep;19(9):2605.

96. Ahmad S, Varagic J, VonCannon JL, Groban L, Collawn JF, Dell'Italia LJ, Ferrario CM. Primacy of cardiac chymase over angiotensin converting enzyme as an

angiotensin-(1-12) metabolizing enzyme. Biochemical and biophysical research communications. 2016 Sep 16;478(2):559-64.

97. Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte—A Review on Hypomagnesemia. Medical Sciences. 2019 Apr;7(4):56.

98. Albert PR. Why is depression more prevalent in women?. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN. 2015 Jul;40(4):219.

99. Alfonso B, Araki T, Zumoff B. Is there visceral adipose tissue (VAT) intracellular hypercortisolism in human obesity?. Hormone and Metabolic Research. 2013 May;45(05):329-31.

100. Alique M, Sánchez-López E, Rayego-Mateos S, Egido J, Ortiz A, Ruiz-Ortega M. Angiotensin II, via angiotensin receptor type 1/nuclear factor-κB activation, causes a synergistic effect on interleukin-1-β-induced inflammatory responses in cultured mesangial cells. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2015 Mar;16(1):23-32.

101. Amiya E, Watanabe M, Komuro I. The relationship between vascular function and the autonomic nervous system. Annals of vascular diseases. 2014;7(2):109-19.

102. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, Francis GA, Genest Jr J, Grover S, Gupta M, Hegele RA. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Canadian Journal of Cardiology. 2016 Nov 1;32(11):1263-82.

103. Andrade C, Kumar C, Surya S. Cardiovascular mechanisms of SSRI drugs and their benefits and risks in ischemic heart disease and heart failure. International clinical psychopharmacology. 2013 May 1;28(3):145-55.

104. Ansah JP, Inn RL, Ahmad S. An evaluation of the impact of aggressive hypertension, diabetes and smoking cessation management on CVD outcomes at the population: a dynamic simulation analysis. BMC public health. 2019 Dec 1;19(1):1105.

105. Aouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A, Maidi I. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. Canadian journal of diabetes. 2015 Feb 1;39(1):44-9.

106. Aro AL, Reinier K, Phan D, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Nichols GA, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Left-ventricular geometry and risk of sudden cardiac arrest in patients with preserved or moderately reduced left-ventricular ejection fraction. Ep Europace. 2017 Jul 1;19(7):1146-52.

107. Arukala P. Impact of Comorbidities on Medication Adherence In Hypertensive Patients. Value in Health. 2016 Nov 1;19(7):A615.

108. Bain LK, Myint PK, Jennings A, Lentjes MA, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, Welch AA. The relationship between dietary magnesium intake, stroke and its major risk factors, blood pressure and cholesterol, in the EPIC-Norfolk cohort. International journal of cardiology. 2015 Oct 1;196:108-14.

109. Barton M. Aging and endothelin: determinants of disease. Life sciences. 2014 Nov 24;118(2):97-109.

110. Battal D, Yalin S, Eker ED, Aktas A, Sahin NO, Cebo M, Berkoz M. Possible role of selective serotonin reuptake inhibitor sertraline on oxidative stress responses. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014 Feb 1;18(4):477-84.

111. Becari C, Oliveira EB, Salgado MC. Alternative pathways for angiotensin II generation in the cardiovascular system. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2011 Sep;44(9):914-9.

112. Becher UM, Endtmann C, Tiyerili V, Nickenig G, Werner N. Endothelial damage and regeneration: the role of the renin-angiotensin-aldosterone system. Current hypertension reports. 2011 Feb 1;13(1):86-92.

113. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM, Gilman RH, Checkley W, Smeeth L, Miranda JJ, CRONICAS Cohort Study Group. Impact of urbanisation and altitude on the incidence of, and risk factors for, hypertension. Heart. 2017 Jun 1;103(11):827-33.

114. Bernatova, I. (2014). Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence?. [Internet] BioMed research international. Available from: http://www.hindawi. com/journals/bmri/2014/598271

115. Bernstein KE, Ong FS, Blackwell WL, Shah KH, Giani JF, Gonzalez-Villalobos RA, Shen XZ, Fuchs S. A modern understanding of the traditional and nontraditional

biological functions of angiotensin-converting enzyme. Pharmacological reviews. 2013 Jan 1;65(1):1-46.

116. Bhaskaran S, Zaluski J, Banes-Berceli A. Molecular interactions of serotonin (5-HT) and endothelin-1 in vascular smooth muscle cells: in vitro and ex vivo analyses. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2014 Jan 15;306(2):C143-51.

117. Birney E. Chromatin and heritability: how epigenetic studies can complement genetic approaches. Trends in Genetics. 2011 May 1;27(5):172-6.

118. Bloch MJ, Basile J. Cardiovascular risks of hypertension. UpToDate. Jan. 2018.

119. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. The Lancet. 2014 Aug 16;384(9943):591-8.

120. Booth III JN, Li J, Zhang L, Chen L, Muntner P, Egan B. Trends in prehypertension and hypertension risk factors in US adults: 1999–2012. Hypertension. 2017 Aug;70(2):275-84.

121. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, Covic A, Wiecek A, Ortiz A, Martinez-Castelao A, Lindholm B, Massy ZA, Suleymanlar G, Sicari R. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014 Feb 1;29(2):232-9.

122. Bouzinova EV, Norregaard R, Boedtkjer DM, Razgovorova IA, Moeller AM, Kudryavtseva O, Wiborg O, Aalkjaer C, Matchkov VV. Association between endothelial dysfunction and depression-like symptoms in chronic mild stress model of depression. Psychosomatic medicine. 2014 May 1;76(4):268-76.

123. Boylan JM, Jennings JR, Matthews KA. Childhood socioeconomic status and cardiovascular reactivity and recovery among Black and White men: Mitigating effects of psychological resources. Health Psychology. 2016 Sep;35(9):957.

124. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress—a systematic review. Nutrients. 2017 May;9(5):429.

125. Bozzini S, Albergati A, Capelli E, Lorusso L, Gazzaruso C, Pelissero G, Falcone C. Cardiovascular characteristics of chronic fatigue syndrome. Biomedical reports. 2018 Jan 1;8(1):26-30.

126. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, Cifkova R, Laurent S, Narkiewicz K, Facchetti R, Redon J, Mancia G, Grassi G. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. Journal of hypertension. 2013 Oct 1;31(10):2018-24.

127. Brindley RL, Bauer MB, Blakely RD, Currie KP. Serotonin and serotonin transporters in the adrenal medulla: a potential hub for modulation of the sympathetic stress response. ACS chemical neuroscience. 2017 May 17;8(5):943-54.

128. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The parathyroid gland and heart disease. Methodist DeBakey cardiovascular journal. 2017 Apr;13(2):49.

129. Brozovich FV, Nicholson CJ, Degen CV, Gao YZ, Aggarwal M, Morgan KG. Mechanisms of vascular smooth muscle contraction and the basis for pharmacologic treatment of smooth muscle disorders. Pharmacological reviews. 2016 Apr 1;68(2):476-532.

130. Call JB, Shafer K. Gendered manifestations of depression and help seeking among men. American journal of men's health. 2018 Jan;12(1):41-51.

131. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, Egan BM, Flack JM, Gidding SS, Judd E, Lackland DT. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2018 Nov;72(5):e53-90.

132. Carnevale D, Perrotta M, Pallante F, Fardella V, Iacobucci R, Fardella S, Carnevale L, Carnevale R, De Lucia M, Cifelli G, Lembo G. A cholinergic-sympathetic pathway primes immunity in hypertension and mediates brain-to-spleen communication. Nature communications. 2016 Sep 27;7:13035.

133. Carthy ER. Autonomic dysfunction in essential hypertension: a systematic review. Annals of medicine and surgery. 2014 Mar 1;3(1):2-7.

134. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield J. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. The lancet. 1992 Nov 7;340(8828):1111-5.

135. Cerrato R, Crabtree M, Antoniades C, Kublickiene K, Schiffrin EL, Channon KM, Böhm F. Effects of Endothelin-1 on intracellular tetrahydrobiopterin levels in vascular tissue. Scandinavian Cardiovascular Journal. 2018 May 4;52(3):163-9.

136. Chapman KE, Coutinho AE, Zhang Z, Kipari T, Savill JS, Seckl JR. Changing glucocorticoid action: 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in acute and chronic inflammation. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2013 Sep 1;137:82-92.

137. Chowdhury EK, Owen A, Krum H, Wing LM, Nelson MR, Reid CM. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. Journal of hypertension. 2014 Mar 1;32(3):525-33.

138. Chung JH, Biesiadecki BJ, Ziolo MT, Davis JP, Janssen PM. Myofilament calcium sensitivity: role in regulation of in vivo cardiac contraction and relaxation. Frontiers in physiology. 2016 Dec 16;7:562.

139. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JP, Egger M. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Focus. 2018 Oct;16(4):420-9.

140. Clark AJ, Salo P, Lange T, Jennum P, Virtanen M, Pentti J, Kivimäki M, Rod NH, Vahtera J. Onset of impaired sleep and cardiovascular disease risk factors: a longitudinal study. Sleep. 2016 Sep 1;39(9):1709-18.

141. Clark S, Fowlie S, Coats A, Radaelli A, Bird R, Conway J. Ambulatory blood pressure monitoring: validation of the accuracy and reliability of the TM-2420 according to the AAMI recommendations. Journal of human hypertension. 1991 Apr;5(2):77-82.

142. Clevenger SS, Malhotra D, Dang J, Vanle B, IsHak WW. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in preventing relapse of major depressive disorder. Therapeutic advances in psychopharmacology. 2018 Jan;8(1):49-58.

143. Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Chabert A, Jackson E, Arthaud CA, Garraud O, McNicol A. Streptococcus sanguinis-induced cytokine and matrix metalloproteinase-1 release from platelets. BMC immunology. 2014 Dec 1;15(1):15.

144. Conti P, Shaik-daSthagiRiSaeb Y. Atherosclerosis: a chronic inflammatory disease mediated by mast cells. Central-European journal of immunology. 2015;40(3):380.

145. Cook-Mills JM, Marchese ME, Abdala-Valencia H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. Antioxidants & redox signaling. 2011 Sep 15;15(6):1607-38.

146. Cosaro E, Bonafini S, Montagnana M, Danese E, Trettene MS, Minuz P, Delva P, Fava C. Effects of magnesium supplements on blood pressure, endothelial function and metabolic parameters in healthy young men with a family history of metabolic syndrome. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2014 Nov 1;24(11):1213-20.

147. Cowen PJ, Browning M. What has serotonin to do with depression?. World Psychiatry. 2015 Jun;14(2):158.

148. Creemers EE, Tijsen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease?. Circulation research. 2012 Feb 3;110(3):483-95.

149. Cuende JI, Saltijeral A, Estrada V, Pérez De Isla L. Vascular age calculation and equivalent risk factors in HIV-infected patients obtained from the D: A: D risk equation. European journal of preventive cardiology. 2016 Nov;23(17):1903-8.

150. Cuffee Y, Ogedegbe C, Williams NJ, Ogedegbe G, Schoenthaler A. Psychosocial risk factors for hypertension: an update of the literature. Current hypertension reports. 2014 Oct 1;16(10):483.

151. Cunha AR, Umbelino B, Correia ML, Neves MF. Magnesium and vascular changes in hypertension. International journal of hypertension. 2012 Feb 29;2012.

152. D’agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care. Circulation. 2008 Feb 12;117(6):743-53.

153. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. The Lancet. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.

154. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 2005 Sep 10;366(9489):895-906.

155. Daimon M, Kamba A, Murakami H, Takahashi K, Otaka H, Makita K, Yanagimachi M, Terui K, Kageyama K, Nigawara T, Sawada K. Association between pituitary-adrenal axis dominance over the renin-angiotensin-aldosterone system and hypertension. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016 Mar 1;101(3):889-97.

156. Dantas EM, Sant'Anna ML, Andreão RV, Gonçalves CP, Morra EA, Baldo MP, Rodrigues SL, Mill JG. Spectral analysis of heart rate variability with the autoregressive method: What model order to choose?. Computers in biology and medicine. 2012 Feb 1;42(2):164-70.

157. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. Dialogues in clinical neuroscience. 2018 Mar;20(1):31.

158. De Raaf MA, Kroeze Y, Middelman A, de Man FS, de Jong H, Vonk-Noordegraaf A, de Korte C, Voelkel NF, Homberg J, Bogaard HJ. Serotonin transporter is not required for the development of severe pulmonary hypertension in the Sugen

hypoxia rat model. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2015 Nov 15;309(10):L1164-73.

159. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. Nature Reviews Endocrinology. 2014 Jun;10(6):364.

160. DeSA UN. World population prospects: the 2012 revision. Population division of the department of economic and social affairs of the United Nations Secretariat, New York. 2013;18.

161. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation. 1977 Apr;55(4):613-8.

162. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. Cochrane database of systematic reviews. 2012(8).

163. Dibaba DT, Xun P, Song Y, Rosanoff A, Shechter M, He K. The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. The American journal of clinical nutrition. 2017 Sep 1;106(3):921-9.

164. Dibona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. Hypertension. 2013 Mar;61(3):556-60.

165. Dietrich-Muszalska A, Wachowicz B. Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: effects of antidepressants and antipsychotic drugs. The World Journal of Biological Psychiatry. 2017 Nov 17;18(8):564-74.

166. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. BioMed research international. 2014;2014.

167. DiNicolantonio JJ, Liu J, O’Keefe JH. Magnesium for the prevention and treatment of cardiovascular disease.

168. Dixon IM, Cunnington RH. Mast cells and cardiac fibroblasts: accomplices in elevation of collagen synthesis in modulation of fibroblast phenotype. Hypertension. 2011 Aug;58(2):142-4.

169. Djordjevic D, Jakovljevic V, Cubrilo D, Zlatkovic M, Zivkovic V, Djuric D. Coordination between nitric oxide and superoxide anion radical during progressive exercise in elite soccer players. The open biochemistry journal. 2010;4:100.

170. Doig CL, Bashir J, Zielinska AE, Cooper MS, Stewart PM, Lavery GG. TNFα-mediated Hsd11b1 binding of NF-κB p65 is associated with suppression of 11β-HSD1 in muscle. Journal of Endocrinology. 2014 Mar 1;220(3):389-96.

171. Dong JG. The role of heart rate variability in sports physiology. Experimental and therapeutic medicine. 2016 May 1;11(5):1531-6.

172. Dotsenko N, Boev SS, Shekhunova IA, Dedova VO. Parallel pharmacological correction of myocardial dysfunction, cognitive and psychopathological disordres in patients with congestive heart failure. Likars' ka sprava. 2014(1-2):27-35.

173. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. Free radical biology and medicine. 2018 May 1;119:108-14.

174. Eisele M, Adam W, Rakebrandt A, Boczor S, Blozik E, Träder JM, Störk S, Herrmann-Lingen C, Scherer M, RECODE-HF study group Adam Winfried Behrens Cassandra Blozik Eva Boczor Sigrid Eisele Marion Harder Malte Herrmann-Lingen Christoph Kazek Agata Lühmann Dagmar Rakebrandt Anja Roeper Koosje Scherer Martin Störk Stefan Träder Jens-Martin. Importance of comorbidities in the treatment of primary care patients with heart failure—Baseline results of the observational RECODE-HF Study. Family practice. 2018 Aug;35(4):481-7.

175. Elliott JL, Lal S. Blood pressure, sleep quality and fatigue in shift working police officers: effects of a twelve hour roster system on cardiovascular and sleep health. International journal of environmental research and public health. 2016 Feb;13(2):172.

176. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):957-67.

177. Farah C, Michel LY, Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. Nature Reviews Cardiology. 2018 May;15(5):292.

178. Fava C, Ohlsson T, Sjögren M, Tagetti A, Almgren P, Engström G, Nilsson P, Hedblad B, Minuz P, Melander O. Cardiovascular consequences of a polygenetic component of blood pressure in an urban-based longitudinal study: the Malmö Diet and Cancer. Journal of hypertension. 2014 Jul 1;32(7):1424-8.

179. Fava GA, Cosci F, Sonino N. Current psychosomatic practice. Psychotherapy and Psychosomatics. 2017;86(1):13-30.

180. Favus, M. J. and Goltzman, D. (2013). Regulation of Calcium and Magnesium. In Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, C. J. Rosen (Ed.).

181. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Lüscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. Circulation. 2012 Aug 7;126(6):753-67.

182. Fongemie J, Felix-Getzik E. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence. Drugs. 2015 Aug 1;75(12):1349-71.

183. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Abate KH, Akinyemiju TF, Ali R. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. Jama. 2017 Jan 10;317(2):165-82.

184. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, Scalia R, Eguchi S. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. Physiological reviews. 2018 Jul 1;98(3):1627-738.

185. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. The Journal of clinical investigation. 2017 May 1;127(5):1600-12.

186. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. Journal of thoracic disease. 2015 Aug;7(8):1311.

187. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentelange M, Martin DK. The effects of comorbidity on the benefits and harms of treatment for chronic disease: a systematic review. PLoS One. 2014;9(11).

188. Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world. Jama. 2017 Apr 18;317(15):1517-.

189. Fyfe-Johnson AL, Muller CJ, Alonso A, Folsom AR, Gottesman RF, Rosamond WD, Whitsel EA, Agarwal SK, MacLehose RF. Heart rate variability and incident stroke: the atherosclerosis risk in communities study. Stroke. 2016 Jun;47(6):1452-8.

190. Gamoh S, Hisa H, Yamamoto R. 5-hydroxytryptamine receptors as targets for drug therapies of vascular-related diseases. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2013 Sep 1;36(9):1410-5.

191. Gangwisch JE. A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension. American journal of hypertension. 2014 Oct 1;27(10):1235-42.

192. García-García Á, García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Gomez-Marcos MA. Relationship of 24-h blood pressure variability with vascular structure and function in hypertensive patients. Blood pressure monitoring. 2013 Apr 1;18(2):101-6.

193. Garjon J, Saiz LC, Azparren A, Elizondo JJ, Gaminde I, Ariz MJ, Erviti J. First line combination therapy versus first line monotherapy for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(1).

194. Garry PS, Ezra M, Rowland MJ, Westbrook J, Pattinson KT. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment—from bench to bedside. Experimental neurology. 2015 Jan 1;263:235-43.

195. George MJ, Marks DJ, Rezk T, Breckenridge R, Sofat R, Martin J, MacAllister R, Touyz RM, Staessen JA, Bursztyn M, Lappin D. Resistant Hypertension: Trials and Tribulations. Hypertension. 2018 May;71(5):772-80.

196. Ginty AT, Carroll D, Roseboom TJ, Phillips AC, De Rooij SR. Depression and anxiety are associated with a diagnosis of hypertension 5 years later in a cohort of late middle-aged men and women. Journal of human hypertension. 2013 Mar;27(3):187-90.

197. Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2015 Jun 15;308(12):H1476-98.

198. Gomez Sandoval YH, Emehdi Atef M, Levesque LO, Li Y, B Anand-Srivastava M. Endothelin-1 signaling in vascular physiology and pathophysiology. Current vascular pharmacology. 2014 Mar 1;12(2):202-14.

199. Grassi G. Sympathetic overdrive in hypertension: clinical and therapeutic relevance. The e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. 2015 Nov 24;13(36).

200. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. Circulation research. 2015 Mar 13;116(6):976-90.

201. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. Journal of the American Society of Hypertension. 2016 May 1;10(5):457-66.

202. Gryniv OI . The effect of combined pharmacotherapy on the dynamics of cardiog hemodynamics and cardiac pacing variability in patiens with arterial. The Pharma Innovation Jornal. 2018; T.7; 7: 507–11.

203. Guimaraes Cunha P, Boutouyrie P, M Nilsson P, Laurent S. Early vascular ageing (EVA): definitions and clinical applicability. Current hypertension reviews. 2017 Apr 1;13(1):8-15.

204. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. Journal of hypertension. 1988 Sep;6(9):711-7.

205. Han C, Lim YH, Hong YC. The association between oxidative stress and depressive symptom scores in elderly population: a repeated panel study. Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2016 Sep;49(5):260.

206. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, Okin P, Kligfield P, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed

by the International Society for Computerized Electrocardiology. Journal of the American College of Cardiology. 2009 Mar 17;53(11):992-1002.

207. Harris RC, Zhang MZ. Dopamine, the kidney, and hypertension. Current hypertension reports. 2012 Apr 1;14(2):138-43.

208. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, Vinh A, Weyand CM. Inflammation, immunity, and hypertension. Hypertension. 2011 Feb;57(2):132-40.

209. Harrison DG, Vinh A, Lob H, Madhur MS. Role of the adaptive immune system in hypertension. Current opinion in pharmacology. 2010 Apr 1;10(2):203-7.

210. Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. Canadian Journal of Cardiology. 2016 May 1;32(5):659-68.

211. He A, Shi GP. Mast cell chymase and tryptase as targets for cardiovascular and metabolic diseases. Current pharmaceutical design. 2013 Feb 1;19(6):1114-25.

212. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. Comprehensive Physiology. 2011 Jan 17;6(2):603-21.

213. Hildrum B, Romild U, Holmen J. Anxiety and depression lowers blood pressure: 22-year follow-up of the population based HUNT study, Norway. BMC Public Health. 2011 Dec 1;11(1):601.

214. Hoorn EJ, Zietse R. Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach. Pediatric Nephrology. 2013 Aug 1;28(8):1195-206.

215. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. The Journal of Clinical Hypertension. 2011 Nov;13(11):843-7.

216. Hower IM, Harper SA, Buford TW. Circadian rhythms, exercise, and cardiovascular health. Journal of circadian rhythms. 2018;16.

217. Humeres C, Frangogiannis NG. Fibroblasts in the infarcted, remodeling, and failing heart. JACC: Basic to Translational Science. 2019 Jun 24;4(3):449-67.

218. Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. World journal of biological chemistry. 2015 Aug 26;6(3):209.

219. Iantorno M, Campia U, Di Daniele N, Nistico S, Forleo GB, Cardillo C, Tesauro M. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. J Biol Regul Homeost Agents. 2014 Apr 1;28(2):169-76.

220. Ilashchuk T, Glubochenko O, Senyuk B, Bachuk-Ponich N, Lukashevich I. Influence of beta-blockers and ivabradine on long-term prognosis of patients with stable angina. Georgian Med News. 2017 Jun 1;267:57-61.

221. Imai Y, Kario K, Shimada K, Kawano Y, Hasebe N, Matsuura H, Tsuchihashi T, Ohkubo T, Kuwajima I, Miyakawa M. The Japanese Society of Hypertension guidelines for self-monitoring of blood pressure at home. Hypertension Research. 2012 Aug;35(8):777-95.

222. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). Jama. 2014 Feb 5;311(5):507-20.

223. Januszewicz W, Kabat M, Prejbisz A, Januszewicz A. Pathogenesis of essential hypertension--a half of the century perspective.

224. Jia L, Li Y, Xiao C, Du J. Angiotensin II induces inflammation leading to cardiac remodeling. Front Biosci (Landmark Ed). 2012 Jan 1;17:221-31.

225. Jin K, Kim TH, Kim YH, Kim YW. Additional antihypertensive effect of magnesium supplementation with an angiotensin II receptor blocker in hypomagnesemic rats. The Korean journal of internal medicine. 2013 Mar;28(2):197.

226. Jindal GD, Sawant MS, Pande JA, Rohini A, Jadhwar P, Naik BB, Deshpande AK. Heart rate variability: objective assessment of autonomic nervous system. MGM J. Med. Sci. 2016;3:198-205.

227. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. Hypertension. 2012 Feb;59(2):212-8.

228. Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG. Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications. Hypertension. 2010 Jul 1;56(1):10-6.

229. Joyner MJ, Wallin BG, Charkoudian N. Sex differences and blood pressure regulation in humans. Experimental physiology. 2016 Mar 1;101(3):349-55.

230. Kaner EF, Beyer FR, Muirhead C, Campbell F, Pienaar ED, Bertholet N, Daeppen JB, Saunders JB, Burnand B. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. Cochrane database of systematic reviews. 2018(2).

231. Kario K. Essential manual of 24 hour blood pressure management: from morning to nocturnal hypertension. John Wiley & Sons; 2016, May 6.

232. Kario K. Evidence and perspectives on the 24-hour management of hypertension: hemodynamic biomarker-initiated ‘anticipation medicine’for zero cardiovascular event. Progress in cardiovascular diseases. 2016 Nov 1;59(3):262-81.

233. Kario K. Prognosis in relation to blood pressure variability: pro side of the argument. Hypertension. 2015 Jun;65(6):1163-9.

234. Karmali KN, Lloyd-Jones DM. Global risk assessment to guide blood pressure management in cardiovascular disease prevention. Hypertension. 2017 Mar;69(3):e2-9.

235. Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. European journal of clinical nutrition. 2012 Apr;66(4):411-8.

236. Kawai T, Forrester SJ, O’Brien S, Baggett A, Rizzo V, Eguchi S. AT1 receptor signaling pathways in the cardiovascular system. Pharmacological research. 2017 Nov 1;125:4-13.

237. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. Fibrocytes: bringing new insights into mechanisms of inflammation and fibrosis. The international journal of biochemistry & cell biology. 2010 Apr 1;42(4):535-42.

238. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, Schatzberg AF. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. Molecular psychiatry. 2017 Apr;22(4):527-36.

239. Kennedy S, Wu J, Wadsworth RM, Lawrence CE, Maffia P. Mast cells and vascular diseases. Pharmacology & therapeutics. 2013 Apr 1;138(1):53-65.

240. Khudiakova NV Comparative evaluation of the impact of metabolic syndrome components on the cardiovascular system in perimenopausal women. St Petersburg: Publishing House of the Academy of Postgraduate Studies. 2014. Doctoral dissertation.

241. Kim HS, Cho KI. Impact of chronic emotional stress on myocardial function in postmenopausal women and its relationship with endothelial dysfunction. Korean circulation journal. 2013 May 1;43(5):295-302.

242. Kim JM, Heo HS, Ha YM, Ye BH, Lee EK, Choi YJ, Yu BP, Chung HY. Mechanism of Ang II involvement in activation of NF-κB through phosphorylation of p65 during aging. Age. 2012 Feb 1;34(1):11-25.

243. Koba S. Angiotensin II, Oxidative Stress, and Sympathetic Nervous System Hyperactivity in Heart Failure. Yonago acta medica. 2018;61(2):103-9.

244. Koehl B, Nivoit P, El Nemer W, Lenoir O, Hermand P, Pereira C, Brousse V, Guyonnet L, Ghinatti G, Benkerrou M, Colin Y. The endothelin B receptor plays a crucial role in the adhesion of neutrophils to the endothelium in sickle cell disease. Haematologica. 2017 Jul 1;102(7):1161-72.

245. Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, Sica DA, Frishman WH. Role of magnesium in cardiovascular diseases. Cardiology in review. 2014 Jul 1;22(4):182-92.

246. Kop WJ, Synowski SJ, Newell ME, Schmidt LA, Waldstein SR, Fox NA. Autonomic nervous system reactivity to positive and negative mood induction: The role of acute psychological responses and frontal electrocortical activity. Biological psychology. 2011 Mar 1;86(3):230-8.

247. Kostov K, Halacheva L. Role of magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension. International journal of molecular sciences. 2018 Jun;19(6):1724.

248. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Abreu A, Aguiar C, Conde AC, Davletov K, Dilic M. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. European journal of preventive cardiology. 2016 Dec;23(18):2007-18.

249. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis. 2015 Feb 1;63(1):41-52.

250. Kozłowska A, Wojtacha P, Równiak M, Kolenkiewicz M, Tsai ML. Differences in Serum Steroid Hormones Concentrations in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR)–an Animal Model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Physiological research. 2019;68(1):25-36.

251. Kraft MD. Phosphorus and calcium: a review for the adult nutrition support clinician. Nutrition in Clinical Practice. 2015 Feb;30(1):21-33.

252. Kupnovytska I, Dron L (2017) Effect of L-arginine on pathogenetic mechanisms of hypertension formation in both the pulmonary and systemic circulations of patients with arterial hypertension and coexistent pulmonary hypertension of bronchopulmonary origin. The Pharma Innovation Journal 6 (7):194- 198.

253. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The noninvasive assessment of vascular aging. Canadian Journal of Cardiology. 2016 May 1;32(5):669-79.

254. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. Journal of affective disorders. 2016 Mar 15;193:203-7.

255. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia–revisited–the bad ugly and good: implications to the heart and brain. Sleep medicine reviews. 2015 Apr 1;20:27-45.

256. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. Circulation research. 2015 Mar 27;116(7):1269-76.

257. Lee HT, Lim YH, Kim BK, Lee KW, Lee JU, Kim KS, Kim SG, Kim JH, Lim HK, Shin J, Kim YM. The relationship between ambulatory arterial stiffness index and blood pressure variability in hypertensive patients. Korean circulation journal. 2011 May 1;41(5):235-40.

258. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, Nerenberg K, Harris KC, Nakhla M, Cloutier L, Gelfer M. Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. Canadian Journal of Cardiology. 2017 May 1;33(5):557-76.

259. Levick SP, Meléndez GC, Plante E, McLarty JL, Brower GL, Janicki JS. Cardiac mast cells: the centrepiece in adverse myocardial remodelling. Cardiovascular research. 2011 Jan 1;89(1):12-9.

260. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, Griffith KE, Hemmelgarn BR, Iseki K, Lamb EJ, Levey AS. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney international supplements. 2013 Jan 1;3(1):1-50.

261. Levine AB, Punihaole D, Levine TB. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. Cardiology. 2012;122(1):55-68.

262. Lewington S, Lacey B, Clarke R, Guo Y, Kong XL, Yang L, Chen Y, Bian Z, Chen J, Meng J, Xiong Y. The burden of hypertension and associated risk for cardiovascular mortality in China. JAMA internal medicine. 2016 Apr 1;176(4):524-32.

263. Li Q, Yon JY, Cai H. Mechanisms and consequences of eNOS dysfunction in hypertension. Journal of hypertension. 2015 Jun;33(6):1128.

264. Liang M, Cowley Jr AW, Mattson DL, Kotchen TA, Liu Y. Epigenomics of hypertension. InSeminars in nephrology 2013 Jul 1 (Vol. 33, No. 4, pp. 392-399). WB Saunders.

265. Linde K, Kriston L, Rücker G, Jamil S, Schumann I, Meissner K, Sigterman K, Schneider A. Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. The Annals of Family Medicine. 2015 Jan 1;13(1):69-79.

266. Lobato ND, Filgueira FP, Akamine EH, Tostes RC, Carvalho MH, Fortes ZB. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2012 May;45(5):392-400.

267. Łoboz-Rudnicka M, Jaroch J, Bociąga Z, Kruszyńska E, Ciecierzyńska B, Dziuba M, Dudek K, Uchmanowicz I, Łoboz-Grudzień K. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. Cardiology journal. 2013;20(4):394-401.

268. Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, Bennasar-Veny M, Campos I, Vicente-Herrero T, Tomas-Salva M, De Pedro-Gomez J, Tauler P. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. European journal of preventive cardiology. 2015 Mar;22(3):389-96.

269. Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M, Navarro V, Torramade S, Zamorano-Leon J, Lopez-Farre A, Galan AM, Gasto C, Escolar G. Endothelial damage in major depression patients is modulated by SSRI treatment, as demonstrated by circulating biomarkers and an in vitro cell model. Translational psychiatry. 2016 Sep;6(9):e886.

270. JN Lorenz Chymase: the other ACE? Am J Physiol Renal Physiol, 2010; 298:35-36

271. Lowery III CL, Elliott C, Cooper A, Hadden C, Sonon RN, Azadi P, Williams DK, Marsh JD, Woulfe DS, Kilic F. Cigarette Smoking-Associated Alterations in Serotonin/Adrenalin Signaling Pathways of Platelets. Journal of the American Heart Association. 2017 Nov 6;6(5):e005465.

272. Lu J, Ling Z, Chen W, Du H, Xu Y, Fan J, Long Y, Chen S, Xiao P, Liu Z, Zrenner B. Effects of renal sympathetic denervation using saline-irrigated radiofrequency ablation catheter on the activity of the renin-angiotensin system and endothelin-1. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2014 Dec;15(4):532-9.

273. Luca A, Luca M, Calandra C. Sleep disorders and depression: brief review of the literature, case report, and nonpharmacologic interventions for depression. Clinical interventions in aging. 2013;8:1033.

274. Maatouk I, Herzog W, Böhlen F, Quinzler R, Löwe B, Saum KU, Brenner H, Wild B. Association of hypertension with depression and generalized anxiety symptoms in a large population-based sample of older adults. Journal of hypertension. 2016 Sep 1;34(9):1711-20.

275. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, Ford I, Sever P, Mackenzie IS, Padmanabhan S, McCann GP. Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. Journal of the American Heart Association. 2017 Nov 18;6(11):e006986.

276. Mamenko M, Zaika O, Prieto MC, Jensen VB, Doris PA, Navar LG, Pochynyuk O. Chronic angiotensin II infusion drives extensive aldosterone-independent epithelial Na+ channel activation. Hypertension. 2013 Dec;62(6):1111-22.

277. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. Circulation research. 2014 May 23;114(11):1804-14.

278. Mann SJ. Labile and paroxysmal hypertension: common clinical dilemmas in need of treatment studies. Current cardiology reports. 2015 Nov 1;17(11):99.

279. Martinez FA. Aldosterone inhibition and cardiovascular protection: more important than it once appeared. Cardiovascular drugs and therapy. 2010 Aug 1;24(4):345-50.

280. Mausbach BT, Roepke SK, Ziegler MG, Milic M, von Känel R, Dimsdale JE, Mills PJ, Patterson TL, Allison MA, Ancoli-Israel S, Grant I. Association between chronic caregiving stress and impaired endothelial function in the elderly. Journal of the American College of Cardiology. 2010 Jun 8;55(23):2599-606.

281. McCarron DA. Calcium and magnesium nutrition in human hypertension. Annals of internal medicine. 1983 May 1;98(5_Part_2):800-5.

282. McCarron DA, Morris CD, Cole C. Dietary calcium in human hypertension. Science. 1982 Jul 16;217(4556):267-9.

283. Mehaffey E, Majid DS. Tumor necrosis factor-α, kidney function, and hypertension. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2017 Oct 1;313(4):F1005-8.

284. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, Mortensen PB, Laursen TM, Penninx BW. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. The British Journal of Psychiatry. 2016 Sep;209(3):216-21.

285. Meier T, Gräfe K, Senn F, Sur P, Stangl GI, Dawczynski C, März W, Kleber ME, Lorkowski S. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 51 countries in the WHO European Region from 1990 to 2016: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. European journal of epidemiology. 2019 Jan 15;34(1):37-55.

286. Meng L, Chen D, Yang Y, Zheng Y, Hui R. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. Journal of hypertension. 2012 May 1;30(5):842-51.

287. Menk M, Graw JA, von Haefen C, Sifringer M, Schwaiberger D, Unger T, Steckelings U, Spies CD. Stimulation of the angiotensin II AT2 receptor is anti-inflammatory in human lipopolysaccharide-activated monocytic cells. Inflammation. 2015 Aug 1;38(4):1690-9.

288. Merino J, Ferré R, Girona J, Aguas D, Cabré A, Plana N, Vinuesa A, Ibarretxe D, Basora J, Buixadera C, Masana L. Physical activity below the minimum international recommendations improves oxidative stress, ADMA levels, resting heart rate and small artery endothelial function. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. 2015 Jan 1;27(1):9-16.

289. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2014 Mar;34(3):509-15.

290. Miyagawa K, Emoto N. Current state of endothelin receptor antagonism in hypertension and pulmonary hypertension. Therapeutic advances in cardiovascular disease. 2014 Oct;8(5):202-16.

291. Mizuno R, Fujimoto S, Saito Y. Magnesium and left ventricular hypertrophy. Circulation Journal. 2013:CJ-13.

292. Moise N, Davidson KW, Chaplin W, Shea S, Kronish I. Depression and clinical inertia in patients with uncontrolled hypertension. JAMA internal medicine. 2014 May 1;174(5):818-9.

293. Mulè G, Calcaterra I, Nardi E, Cerasola G, Cottone S. Metabolic syndrome in hypertensive patients: an unholy alliance. World journal of cardiology. 2014 Sep 26;6(9):890.

294. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE, Kalergis AM. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension. International journal of molecular sciences. 2016 Jul;17(7):797.

295. Muñoz-Durango N, Vecchiola A, Gonzalez-Gomez LM, Simon F, Riedel CA, Fardella CE, Kalergis AM. Modulation of immunity and inflammation by the mineralocorticoid receptor and aldosterone. BioMed research international. 2015;2015.

296. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. Hypertension. 2011 Feb;57(2):160-6.

297. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. Journal of human hypertension. 2015 Jan;29(1):1-6.

298. Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for cognitive function in the elderly at high risk of cardiovascular disease. Journal of hypertension. 2012 Aug 1;30(8):1556-63.

299. Nezafati MH, Eshraghi A, Vojdanparast M, Abtahi S, Nezafati P. Selective serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular events: A systematic review. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2016;21.

300. Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. Hypertension. 2010 Jun 1;55(6):1346-51.

301. Non AL, Rimm EB, Kawachi I, Rewak MA, Kubzansky LD. The effects of stress at work and at home on inflammation and endothelial dysfunction. PloS one. 2014;9(4).

302. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, De La Sierra A, De Leeuw P, Dolan E, Fagard R. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. Journal of hypertension. 2013 Sep 1;31(9):1731-68.

303. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus?. Hypertension. 2013 Dec;62(6):988-94.

304. O'Neill J, Madden MG, Dolan E. Accurate Bayesian Prediction of Cardiovascular-Related Mortality Using Ambulatory Blood Pressure Measurements. InConference on Artificial Intelligence in Medicine in Europe 2017 Jun 21 (pp. 86-91). Springer, Cham.

305. Ogrodniczuk JS, Oliffe JL. Men and depression. Canadian Family Physician. 2011 Feb 1;57(2):153-5.

306. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, VanGundy TB, Meier RL, Vongpatanasin W, Levine BD, Fu Q. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. Hypertension. 2012 Jan;59(1):98-104.

307. Olive LS, Abhayaratna WP, Byrne D, Richardson A, Telford RD. Do self-reported stress and depressive symptoms effect endothelial function in healthy youth? The LOOK longitudinal study. PloS one. 2018;13(4).

308. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The renin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. International journal of inflammation. 2014;2014.

309. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, Wiebe N, Ruospo M, Wheeler DC, Strippoli GF. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. The Lancet. 2015 May 23;385(9982):2047-56.

310. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. European heart journal. 2012 May 1;33(9):1058-66.

311. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. Nature Reviews Cardiology. 2013 Mar;10(3):143.

312. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, De La Sierra A, De Leeuw P, Dolan E, Fagard R. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. Journal of hypertension. 2014 Jul 1;32(7):1359-66.

313. Park JH, Miyashita M, Kwon YC, Park HT, Kim EH, Park JK, Park KB, Yoon SR, Chung JW, Nakamura Y, Park SK. A 12-week after-school physical activity programme improves endothelial cell function in overweight and obese children: a randomised controlled study. BMC pediatrics. 2012 Dec 1;12(1):111.

314. Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. Journal of Korean medical science. 2015 Sep 1;30(9):1213-25.

315. Passarella P, Kiseleva TA, Valeeva FV, Gosmanov AR. Hypertension management in diabetes: 2018 update. Diabetes Spectrum. 2018 Aug 1;31(3):218-24.

316. Pedram A, Razandi M, O'Mahony F, Lubahn D, Levin ER. Estrogen receptor-β prevents cardiac fibrosis. Molecular endocrinology. 2010 Nov 1;24(11):2152-65.

317. Penninx BW, Lange SM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. Dialogues in clinical neuroscience. 2018 Mar;20(1):63.

318. Pereira CD, Azevedo I, Monteiro R, Martins MJ. 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: relevance of its modulation in the pathophysiology of obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012 Oct;14(10):869-81.

319. Pham PC, Pham PA, Pham SV, Pham PT, Pham PM, Pham PT. Hypomagnesemia: a clinical perspective. International journal of nephrology and renovascular disease. 2014;7:219.

320. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association

for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Giornale italiano di cardiologia (2006). 2017;18(7):547.

321. Planas-Rigol E, Terrades-Garcia N, Corbera-Bellalta M, Lozano E, Alba MA, Segarra M, Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Hernández-Rodríguez J, Preciado S, Lavilla R. Endothelin-1 promotes vascular smooth muscle cell migration across the artery wall: a mechanism contributing to vascular remodelling and intimal hyperplasia in giant-cell arteritis. Annals of the rheumatic diseases. 2017 Sep 1;76(9):1624-34.

322. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. Atherosclerosis. 1988 Apr 1;70(3):253-61.

323. Pradhan N, Rossi NF. Interactions between the sympathetic nervous system and angiotensin system in renovascular hypertension. Current hypertension reviews. 2013 May 1;9(2):121-9.

324. Prieto-Merino D, Dobson J, Gupta AK, Chang CL, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Pocock S, Poulter N. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data. Journal of human hypertension. 2013 Aug;27(8):492-6.

325. Pudrovska T, Karraker A. Gender, job authority, and depression. Journal of health and social behavior. 2014 Dec;55(4):424-41.

326. Racke K, Fuhrmann M, Juergens UR, Pulamsetti S, Seeger W. Over expression of endothelin-1 (ET-1) in lung fibroblasts (LFb) from patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), evidence for loss of inhibitory control.

327. Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. Circulation research. 2015 Mar 13;116(6):925-36.

328. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: a review of association studies. Journal of postgraduate medicine. 2017 Jul;63(3):182.

329. Rajizadeh A, Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani M, Dehghani A. Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium

deficiency: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrition. 2017 Mar 1;35:56-60.

330. Rasool M, Malik A, Naseer MI, Manan A, Ansari SA, Begum I, Qazi MH, Pushparaj PN, Abuzenadah AM, Al-Qahtani MH, Kamal MA. The role of epigenetics in personalized medicine: challenges and opportunities. BMC medical genomics. 2015 Dec 1;8(S1):S5.

331. Ratki SK, Seyedhosseini S, Valizadeh A, Rastgoo T, Tavakkoli R, Golabchi A, Ghashghaei FE, Nemayandeh SM, Boroomand A, Shirinzade A. Can antidepressant drug impact on blood pressure level in patients with psychiatric disorder and hypertension? A randomized trial. International journal of preventive medicine. 2016;7.

332. Razavi M, Fournier S, Shepard DS, Ritter G, Strickler GK, Stason WB. Effects of lifestyle modification programs on cardiac risk factors. PloS one. 2014;9(12).

333. Redon J, Tellez-Plaza M, Orozco-Beltran D, Gil-Guillen V, Pita Fernandez S, Navarro-Pérez J, Pallares V, Valls F, Fernandez A, Perez-Navarro AM, Sanchis C. Impact of hypertension on mortality and cardiovascular disease burden in patients with cardiovascular risk factors from a general practice setting: the ESCARVAL-risk study. Journal of hypertension. 2016 Jun 1;34(6):1075-83.

334. Régent A, Ly KH, Groh M, Khifer C, Lofek S, Clary G, Chafey P, Baud V, Broussard C, Federici C, Labrousse F. Molecular analysis of vascular smooth muscle cells from patients with giant cell arteritis: targeting endothelin-1 receptor to control proliferation. Autoimmunity reviews. 2017 Apr 1;16(4):398-406.

335. Reho JJ, Rahmouni K. Oxidative and inflammatory signals in obesity-associated vascular abnormalities. Clinical Science. 2017 Jun 30;131(14):1689-700.

336. Reilkoff RA, Bucala R, Herzog EL. Fibrocytes: emerging effector cells in chronic inflammation. Nature Reviews Immunology. 2011 Jun;11(6):427-35.

337. Roberto ML, Bierig M, Devereux RB. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Рос. кардиол. журн.—Приложение. 2012;1:1-28.

338. Rodriguez AC, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: a systematic review. Psychoneuroendocrinology. 2015 Dec 1;62:301-18.

339. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the immune system in hypertension. Physiological reviews. 2017 Jul 1;97(3):1127-64.

340. Rosanoff A, Plesset MR. Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP> 155mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: A targeted meta-analysis. Magnesium research. 2013 Jul 1;26(3):93-9.

341. Rosanoff A. Magnesium supplements may enhance the effect of antihypertensive medications in stage 1 hypertensive subjects. Magnesium research. 2010 Mar 1;23(1):27-40.

342. Rossi GP, Ceolotto G, Caroccia B, Lenzini L. Genetic screening in arterial hypertension. Nature Reviews Endocrinology. 2017 May;13(5):289.

343. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. The Lancet. 2010 Mar 13;375(9718):938-48.

344. Rubio-Guerra AF, Rodriguez-Lopez L, Vargas-Ayala G, Huerta-Ramirez S, Serna DC, Lozano-Nuevo JJ. Depression increases the risk for uncontrolled hypertension. Experimental & Clinical Cardiology. 2013;18(1):10.

345. Schafer AL, Shoback DM. Hypocalcemia: Diagnosis and treatment. InEndotext [Internet] 2016 Jan 3. MDText. com, Inc..

346. Schiffl H, Lang SM. Hypertension secondary to PHPT: cause or coincidence?. International journal of endocrinology. 2011;2011.

347. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, Battista F, Settimi L, Desamericq G, Dolbeau G, Faini A. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. Hypertension. 2012 Aug;60(2):369-77.

348. Schillaci G, Pucci G. The importance of instability and visit-to-visit variability of blood pressure. Expert review of cardiovascular therapy. 2010 Aug 1;8(8):1095-7.

349. Scholze J, Alegria E, Ferri C, Langham S, Stevens W, Jeffries D, Uhl-Hochgraeber K. Epidemiological and economic burden of metabolic syndrome and its consequences in patients with hypertension in Germany, Spain and Italy; a prevalence-based model. BMC public health. 2010 Dec 1;10(1):529.

350. Sherajee SJ, Fujita Y, Rafiq K, Nakano D, Mori H, Masaki T, Hara T, Kohno M, Nishiyama A, Hitomi H. Aldosterone induces vascular insulin resistance by increasing insulin-like growth factor-1 receptor and hybrid receptor. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2012 Feb;32(2):257-63.

351. Shiota MN, Neufeld SL, Yeung WH, Moser SE, Perea EF. Feeling good: autonomic nervous system responding in five positive emotions. Emotion. 2011 Dec;11(6):1368.

352. Shishkin AN, Khudyakov NV, Tyomnaya NV, Smirnov VV. Effect of obesity on myocardial remodeling of perimenopausal women. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta= St. Petersburg University Herald. 2013;11(4):13-22.

353. Silva SD, Jara Z, Moreira R, Casarini D, Michelini L. Time-dependent effects of training on cardiac renin angiotensin system (RAS): Protection against oxidative stress, inflammation and pathological cardiac remodeling. The FASEB Journal. 2017 Apr;31(1_supplement):lb663-.

354. Simo-Cheyou ER, Vardatsikos G, Srivastava AK. Src tyrosine kinase mediates endothelin-1-induced early growth response protein-1 expression via MAP kinase-dependent pathways in vascular smooth muscle cells. International journal of molecular medicine. 2016 Dec 1;38(6):1879-86.

355. Srivastava R, Batra J. Oxidative stress and psychological functioning among medical students. Industrial psychiatry journal. 2014 Jul;23(2):127.

356. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann S, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: Integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. Clinical cardiology. 2004 Jul;27(7):388-92.

357. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the

American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force endorsed by the Society for Vascular Medicine. Journal of the American Society of Echocardiography. 2008 Feb 1;21(2):93-111.

358. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. Annual review of public health. 2013 Mar 18;34:337-54.

359. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. bmj. 2016 Aug 9;354:i4098.

360. Suchy-Dicey AM, Wallace ER, Elkind MS, Aguilar M, Gottesman RF, Rice K, Kronmal R, Psaty BM, Longstreth Jr WT. Blood pressure variability and the risk of all-cause mortality, incident myocardial infarction, and incident stroke in the cardiovascular health study. American journal of hypertension. 2013 Oct 1;26(10):1210-7.

361. Sun B, Shao Y, Li J, Tian H, Li C. Relationship between metabolic diseases and all-cause and cardiovascular death in an elderly male population during a 15-year follow-up. Zhonghua yi xue za zhi. 2014 Apr;94(12):913-8.

362. Takashima N, Ohkubo T, Miura K, Okayama A, Okuda N, Nakagawa H, Saito S, Sakata K, Choudhury SR, Miyagawa N, Chan Q. Factors associated with intra-individual visit-to-visit variability of blood pressure in four countries: the INTERMAP study. Journal of human hypertension. 2019 Mar;33(3):229-36.

363. Teply RM, Packard KA, White ND, Hilleman DE, DiNicolantonio JJ. Treatment of depression in patients with concomitant cardiac disease. Progress in cardiovascular diseases. 2016 Mar 1;58(5):514-28.

364. Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A, Delivanis DA, Sismanopoulos N, Zhang B, Asadi S, Vasiadi M, Weng Z, Miniati A, Kalogeromitros D. Mast cells and inflammation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2012 Jan 1;1822(1):21-33.

365. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs–overview and meta-analyses. Journal of hypertension. 2015 Jul 1;33(7):1321-41.

366. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10–Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. Journal of hypertension. 2017 May 1;35(5):922-44.

367. Toda N, Nakanishi-Toda M. How mental stress affects endothelial function. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2011 Dec 1;462(6):779-94.

368. Toker S, Biron M. Job burnout and depression: unraveling their temporal relationship and considering the role of physical activity. Journal of Applied Psychology. 2012 May;97(3):699.

369. Tollefsbol TO. An overview of medical epigenetics. InMedical Epigenetics 2016 Jan 1 (pp. 3-7). Academic Press.

370. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Rus-Machan J, Kienreich K, Verheyen N, Gaksch M, Grübler M, Fahrleitner-Pammer A, Mrak P, Toplak H. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. Metabolism. 2014 Jan 1;63(1):20-31.

371. Tóth K, Pianist Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus AmlodipiNe in high rISk hyperTensive patients). American Journal of Cardiovascular Drugs. 2014 Apr 1;14(2):137-45.

372. Trenkwalder T, Kessler T, Schunkert H. Genetic testing in polygenic diseases: Atrial fibrillation, arterial hypertension and coronary artery disease. Herz. 2017 Aug;42(5):440-8.

373. Trudel-Fitzgerald C, Gilsanz P, Mittleman MA, Kubzansky LD. Dysregulated blood pressure: can regulating emotions help?. Current hypertension reports. 2015 Dec 1;17(12):92.

374. Tu JV, Chu A, Maclagan L, Austin PC, Johnston S, Ko DT, Cheung I, Atzema CL, Booth GL, Bhatia RS, Lee DS. Regional variations in ambulatory care and incidence of cardiovascular events. Cmaj. 2017 Apr 3;189(13):E494-501.

375. Turner JR, Viera AJ, Shimbo D. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice: a review. The American journal of medicine. 2015 Jan 1;128(1):14-20.

376. Udali S, Guarini P, Moruzzi S, Choi SW, Friso S. Cardiovascular epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. Molecular aspects of medicine. 2013 Jul 1;34(4):883-901.

377. Uehara Y, Miura SI, Yahiro E, Saku K. Non-ACE pathway-induced angiotensin II production. Current pharmaceutical design. 2013 May 1;19(17):3054-9.

378. Ulusoy Ş. Assessment of cardiovascular risk in hypertensive patients: a comparison of commonly used risk scoring programs. Kidney international supplements. 2013 Dec 1;3(4):340-2.

379. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. Hypertension. 2020 Jun;75(6):1334-57.

380. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, Sonntag WE, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. 2010 Oct 1;65(10):1028-41.

381. Unic A, Derek L, Hodak N, Marijancevic D, Ceprnja M, Serdar T, Krhac M, Romic Z. Endothelins-clinical perspectives. Biochemia medica: Biochemia medica. 2011 Oct 15;21(3):231-42.

382. Usui T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Exploring calmodulin-related proteins, which mediate development of hypertension, in vascular tissues of spontaneous hypertensive rats. Biochemical and biophysical research communications. 2011 Feb 4;405(1):47-51.

383. Van Caam A, Vonk M, van den Hoogen F, van Lent P, van der Kraan P. Unraveling SSc pathophysiology; the myofibroblast. Frontiers in immunology. 2018 Nov 13;9:2452.

384. van Sloten TT, Mitchell GF, Sigurdsson S, van Buchem MA, Jonsson PV, Garcia ME, Harris TB, Henry RM, Levey AS, Stehouwer CD, Gudnason V. Associations between arterial stiffness, depressive symptoms and cerebral small vessel disease: cross-

sectional findings from the AGES-Reykjavik Study. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN. 2016 May;41(3):162.

385. van Sloten TT, Tafflet M, Périer MC, Dugravot A, Climie RE, Singh-Manoux A, Empana JP. Association of change in cardiovascular risk factors with incident cardiovascular events. Jama. 2018 Nov 6;320(17):1793-804.

386. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease–a 30th anniversary update. Acta physiologica. 2017 Jan;219(1):22-96.

387. Wang C, Qian X, Sun X, Chang Q. Angiotensin II increases matrix metalloproteinase 2 expression in human aortic smooth muscle cells via AT1R and ERK1/2. Experimental Biology and Medicine. 2015 Dec;240(12):1564-71.

388. Wang J, Shi X, Ma C, Zheng H, Xiao J, Bian H, Ma Z, Gong L. Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of hypertension. 2017 Jan 1;35(1):10-7.

389. Wang Y, Zhang H, Chai F, Liu X, Berk M. The effects of escitalopram on myocardial apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 during myocardial ischemia/reperfusion in a model of rats with depression. BMC psychiatry. 2014 Dec 1;14(1):349.

390. Watanabe S, Amiya E, Watanabe M, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Omori K, Maemura K. Simultaneous heart rate variability monitoring enhances the predictive value of flow-mediated dilation in ischemic heart disease. Circulation Journal. 2012:CJ-12.

391. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, Flack JM, Carter BL, Materson BJ, Ram CV, Cohen DL. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. The journal of clinical hypertension. 2014 Jan;16(1):14-26.

392. Weippert M, Behrens K, Rieger A, Stoll R, Kreuzfeld S. Heart rate variability and blood pressure during dynamic and static exercise at similar heart rate levels. PLoS One. 2013;8(12).

393. Wen H, Gwathmey JK, Xie LH. Oxidative stress-mediated effects of angiotensin II in the cardiovascular system. World journal of hypertension. 2012 Aug 23;2(4):34.

394. Wen Y, Crowley SD. Renal effects of cytokines in hypertension. Current opinion in nephrology and hypertension. 2018 Mar;27(2):70.

395. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2018 May 7;71(19):e127-248.

396. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Global Cardiology Science and Practice. 2014 Dec 1;2014(3):43.

397. Wild D, editor. The immunoassay handbook: theory and applications of ligand binding, ELISA and related techniques. Newnes; 2013 Jan 21.

398. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European heart journal. 2018 Sep 1;39(33):3021-104.

399. Wilson DE, Van Vlack T, Schievink BP, Doak EB, Shane JS, Dean E. Lifestyle factors in hypertension drug research: Systematic analysis of articles in a leading Cochrane report. International journal of hypertension. 2014;2014.

400. Wittke E, Fuchs SC, Fuchs FD, Moreira LB, Ferlin E, Cichelero FT, Moreira CM, Neyeloff J, Moreira MB, Gus M. Association between different measurements of blood pressure variability by ABP monitoring and ankle-brachial index. BMC cardiovascular disorders. 2010 Dec 1;10(1):55.

401. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. Cochrane database of systematic reviews. 2017(1).

402. World Health Organization. (17 May 2017). Cardiovascular diseases (CVDs). Retrieved from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)/

403. World Health Organization. (16 May 2019). Hypertension. Retrieved from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension

404. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization; 1998.

405. World Health Organization. World report on ageing and health. World Health Organization; 2015 Oct 22.

406. Wu HT, Liu CC, Sun CK, Liu AB, Chen CS, Yang CC, Wang CH. Simultaneous assessment of autonomic nervous and vascular endothelial functions in a rat model. Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering. 2013 Apr 1;58(2):205-12.

407. Yablon LA, Mauskop A. Magnesium in headache. Magnesium in the Central Nervous System. Adelaide (AU). 2011.

408. Young CN, Davisson RL. Angiotensin-II, the brain, and hypertension: an update. Hypertension. 2015 Nov;66(5):920-6.

409. Young T. Rationale, design, and findings from the Wisconsin sleep Cohort study: toward understanding the total societal burden of sleep-disordered breathing. Sleep medicine clinics. 2009 Mar 1;4(1):37-46.

410. Yusoff WN, Chua YA, Froemming GR, Ali AM, Nawawi H. Anti-inflammatory Effects of High-Density Lipoprotein via Regulation of Nitric Oxide Synthase Expression and Nf-κb Transcription in Activated Human Endothelial Cells. PERTANIKA JOURNAL OF SCIENCE AND TECHNOLOGY. 2017 Aug 1;25:49-62.

411. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. New England Journal of Medicine. 2016 May 26;374(21):2032-43.

412. Zhang C, Li Y, Wang C, Wu Y, Cui W, Miwa T, Sato S, Li H, Song WC, Du J. Complement 5a Receptor Mediates Angiotensin II–Induced Cardiac Inflammation and

Remodeling. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2014 Jun;34(6):1240-8.

413. Zhang J, Alcaide P, Liu L, Sun J, He A, Luscinskas FW, Shi GP. Regulation of endothelial cell adhesion molecule expression by mast cells, macrophages, and neutrophils. PloS one. 2011;6(1).

414. Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, Rosanoff A, Wang J, Zhang W, Song Y. Effects of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. Hypertension. 2016 Aug;68(2):324-33.

415. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. Hypertension. 2011 Aug;58(2):155-60.

416. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. Journal of pharmacological sciences. 2015 Oct 1;129(2):83-94.

417. Zhong Z, Wang L, Wen X, Liu Y, Fan Y, Liu Z. A meta-analysis of effects of selective serotonin reuptake inhibitors on blood pressure in depression treatment: outcomes from placebo and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor controlled trials. Neuropsychiatric disease and treatment. 2017;13:2781.

418. Zhou L, Liu Y. Wnt/β-catenin signaling and renin-angiotensin system in chronic kidney disease. Current opinion in nephrology and hypertension. 2016 Mar;25(2):100.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Вплив хронічного психоемоційного напруження на стан вазодилатаційного резерву у пацієнтів з артеріальною гіпертензією Україна Здоров′я нації. 2017; 4/3 (46): 33–38.
2. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Взаємозв′язок варіабельності серцевого ритму з добовим профілем артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2017; Т.16; 4(62): 31–36.
3. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Особливості психоемоційного стану, нейромедіаторного та гормонального статусу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. 2017; 8 (44): 35–41.
4. Гринів ОІ. Патогенетичні механізми формування стійкої артеріальної гіпертензії при хронічному психоемоційному напруженні та щляхи корекції. Art of medicine. 2018; 1 (5): 35–41.
5. Гринів ОІ. Корекція хронічного психоемоційного напруження та стану вазодилатаційного резерву у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2018; 20: 26–29.
6. Gryniv OI . The effect of combined pharmacotherapy on the dynamics of cardiog hemodynamics and cardiac pacing variability in patiens with arterial. The Pharma Innovation Jornal. 2018; T.7; 7: 507–11.

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Гринів ОІ, Глушко ЛВ, Позур НЗ. Оцінка ефективності препаратів магнію у хворих на артеріальну гіпертензію ІІ стадії. Матер. XVI з'їзду всеукраїнського лікарського товариства. 2017; Кам′янець Подільський; 2017, 150.
8. Гринів ОІ, Романуха ВВ. Лікування артеріальної гіпертензіїї І- ІІ стадіїї не тільки антигіпертензиними препаратами. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю. 2017; Дніпропетровськ; 2017, 22.
9. Гринів ОІ, Романуха ВВ. Корекція вегетативної функції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією І-ІІ стадії. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю. з медич. та фармацевти. наук.2018; Одесса; 2018, 12.
10. Гринів ОІ, Романуха ВВ, Григоришин РС. Стан вазодилатаційного резерву у пацієнтів з АГ та вплив на нього хронічного психоемоційного напруження. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю. 2018; Квіт. 26–27. Івано-Франківськ, 17–20.
11. Гринів ОІ, Романуха ВВ. Корекція вегетативної функції у пацієнтів з АГ І-ІІ стадії. . Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю Південна фундація медицини. Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров’я світового співтовариства. 2018; Одеса; 2018, 21-4.
12. Гринів ОІ, Григоришин РС. Шляхи поліпшення результатів лікування АГ І-ІІ стадії в поєднанні з коморбідною патологією. Матер. наук.-практ. конф. з між нар. участю. 2018; Бер 2-3. Київ, 36-40.
13. Гринів ОІ. Дисбаланс нейромедіаторних систем у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. 8th International youth conference «Perspectives of science and education». 2019; 29th March. New-York, 25

Наукові праці, що додатково відображають наукові результати дисертації:

14. Глушко ЛВ, Гринів ОІ. Шляхи поліпшення результатів лікування артеріальної гіпертензії: обґрунтування можливостей використання

препаратів магнію та мебікару : Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров′я 2014 №351 – Випуск 7 з проблеми «Кардіологія та ревматологія».К.; 2014. 4с.

Апробація результатів дослідження:

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини. Від клінічних досліджень до клінічної практики». Дніпро 2017 *(публікація тез)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування внутрішніх органів». Івано-Франківськ, 2018 *(усна доповідь);*
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства». Одеса, 2018 *(публікація тез)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування внутрішніх органів». Івано-Франківськ, 2019 *(усна доповідь);*

ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

_____

_____

(керівник установи, в якій впроваджено дослідження)

15 01 20 19 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Вплив хронічного психоемоційного напруження на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.
2. Установа розробник: « Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2, 76000
3. Автори: Глушко Л.В. , Гринів О.І.
4. Джерело інформації: Глушко Л.В. ,Гринів О.І., Вплив хронічного психоемоційного напруження на стан вазадилатаційного резерву у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Україна Здоров'я нації – 2017. – №4/3 (46). –С.33–38
5. Впроваджено за ПРВ 2018р. _____
6. Строки впровадження: 1.0 .2018 – 1.05.2018
7. Загальна кількість спостережень:
8. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, поданих у джерелі інформації:

Показник	За даними розробника	Установа, яка проводила впровадженя
1. Підвищення секреції кортизолу	87,3%	84,2%

9.Зауваження, додатки: не було

15 01 20 19р.

Відповідальний за впровадження:

ДОДАТОК Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

_____

_____

(керівник установи, в якій впроваджено дослідження)

_____ 5.11 _____ 2019 р

МОЗ УКРАЇНИ МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ № 01993322 м. ІВАНО-ФРАНКІВСЬК

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Використання препаратів та мебікару у хворих на АГ І-ІІ стадії.
2. Установа розробник: « Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2, 76000
3. Автори: Глушко Л.В. , Гринів О.І.
4. Джерело інформації: Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 351-2014
5. Впроваджено за ПРВ 2019р._____
6. Строки впровадження: 08.01.2018 – 10.03.2018
7. Загальна кількість спостережень: 120
8. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, поданих у джерелі інформації:

Показник	За даними розробника	Установа, яка проводила впровадженя
1. Внормування показників ліпідного обміну та нейрогормонів	91.1%	90,2 %

9.Зауваження, додатки: не було

05 11 2019 р.

Відповідальний за впровадження: зав. терапевтичним відділенням Глушко Н.Е.

ДОДАТОК Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП "Теребовлянська ЦРЛ" М.Ф. Шикорук

(керівник установи, в якій впроваджено дослідження)

14 01 2019 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Доцільність призначення вегетостабілізуючих засобів у хворих з АГ залежно від циркадного ритму та функціонування вегетативної нервової системи.
2. Установа розробник: « Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2, 76000
3. Автори: Глушко Л.В. , Гринів О.І.
4. Джерело інформації: Глушко Л.В., Гринів О.І., Взаємозв'язок варіабельності серцевого ритму з добовим профілем артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію – Клінічна та експериментальна патологія – 2017. –Т.XVI, №4. (62)С–.31–36
5. Впроваджено за ПРВ 2019р. _____
6. Строки впровадження: 01.10.2018 – 31.12.2018
7. Загальна кількість спостережень: 80
8. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, поданих у джерелі інформації:

Показник	За даними розробника	Установа, яка проводила впровадженя
1. «over-dipper»- підвищена активність парасимпатичної ланки	93,6%	93,6%
2. «non-dipper»- Знижена активність симпатичної нервової системи на тлі гіперсимтатикотонії	91,3%	91,3%

9.Зауваження, додатки: не було

14 01 2019р.

Відповідальний за впровадження: зав. терапевтично-неврологічного відділення Ковінько В.М.

ДОДАТОК Б3

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проц В.І.

(керівник установи, в якій впроваджено дослідження)

01 08 2019 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Взаємозвязок психоемоційних розладів з нейромендіаторними і гормональними змінами у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.
2. Установа розробник: « Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2, 76000
3. Автори: Гринів О.І.
4. Джерело інформації: Гринів О.І., Патогенетичні механізми формування стійкої артеріальної гіпертензії при хронічному психоемоційному напруженні та шляхи корекції – Art of medicine – 2018 .-№1 (5). –С.35–41
5. Впроваджено за ПРВ 2019р. _____
6. Строки впровадження: 1.06.2018 – 28.09.2018
7. Загальна кількість спостережень: 35
8. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, поданих у джерелі інформації:

Показник	За даними розробника	Установа, яка проводила впровадженя
1. Зменшення проявів депресії, алекситимії та тривожності.	92,6%	91,3%
2. Нормалізація норадреналіну, серотоніну, кортизолу.	90,1%	90,1%

9.Зауваження, додатки: не було

01. 08 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням к.м.н. Захарчук Т.В.

ДОДАТОК Б4

ЗАТВЕРДЖУЮ»

_____

_____

(керівник установи, в якій впроваджено дослідження)

16 березня 2018 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Вплив магнію та мебікару на показники АТ та вегетативну нервову систему
2. Установа розробник: « Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2, 76000
3. Автори: Гринів О.І.
4. Джерело інформації : Gryniv O I , The effect of combined pharmacotherapy on the dynamics of cardiog hemodynamics and cardiac pacing variability in patiens with arterial hypertension. – The Pharma Innovation Jornal 2018; 7(7): 507-511
5. Впроваджено за ПРВ 2019р. _____
6. Строки впровадження: 08.01.2018–02.04.2018
7. Загальна кількість спостережень: 96
8. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, поданих у джерелі інформації:

Показник	За даними розробника	Установа, яка проводила впровадженя
2. Зниження показників середньодобового систолічного та діастолічного АТ	94,6%	94,6 %

9. Зауваження, додатки: не було

16 05 2018 р.

Відповідальний за впровадження: Зав. відділенням артеріальної гіпертензії. Ковальчук Л.В.

ДОДАТОК Б5

ЗАТВЕРДЖУЮ»

_____

_____

(керівник установи, в якій впроваджено дослідження)

11 09 2018 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Оптимізація базової антигіпертензивної терапії у пацієнтів із високим рівнем тривожності та гіперсекрецією кортизолу .
2. Установа розробник: « Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2, 76000
3. Автори: Гринів О.І.
4. Джерело інформації: Гринів О.І., Корекція хронічного психоемоційного напруження та стану вазодилатаційного резерву в пацієнтів з артеріальною гіпертензією – Південноукраїнський медичний науковий журнал – 2018 . – №20 (20). –С.26–29
5. Впроваджено за ПРВ 2019р. _____
6. Строки впровадження: 01.05.2018 – 10.09.2018
7. Загальна кількість спостережень: 102
8. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, поданих у джерелі інформації:

Показник	За даними розробника	Установа, яка проводила впровадженя
1. Відновлення вегетативної регуляції та ендотелійної дисфункції	90,6%	89,9%

9. Зауваження, додатки: не було

11 09 2018 р.

Відповідальний за впровадження: Зав. кардіологічним відділенням