

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Фармацевтичний факультет  
Кафедра організації та економіки фармації з післядипломною підготовкою

Кваліфікаційна робота  
на здобуття ОКР «Магістра»  
зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПРИ ЗАСТОСУВАННІ  
АНТИДЕПРЕСАНТІВ ПАЦІЄНТАМИ З АРТЕРІАЛЬНОЮ  
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

**PHARMACEUTICAL CARE DURING THE USE OF ANTIDEPRESSANTS  
BY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION" COMPETITIVENESS  
OF PHARMACEUTICAL ENTERPRISES DURING THE PANDEMIC**

Виконала: студентка 6 курсу,  
заочної форми навчання  
Єлизавета САМСОНЕНКО

Керівник:  
ст. викладач Ірина ЯЩУК

Рецензент:  
к.хім.н., Христина ГОЛУБЧИК

Рекомендовано до захисту:  
Протокол засідання кафедри  
№ \_\_\_\_\_ від «\_\_\_» \_\_\_\_\_ р.

Завідувач кафедри  
\_\_\_\_\_  
(підпис) Оксана БЄЛЯЄВА  
(прізвище та ініціали)

Захищено на засіданні ЕК № \_\_\_\_\_  
Протокол № \_\_\_\_\_ від «\_\_\_» \_\_\_\_\_ р.  
Оцінка \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(за традиційною шкалою, 200-бальною  
шкалою)

Голова ЕК  
\_\_\_\_\_  
(підпис) Ім'я ПРИЗВИЩЕ  
(прізвище та ініціали)

Одеса – 2024

## **ЗМІСТ**

<b>ВСТУП</b> .....	3
<b>СПИСОК СКОРОЧЕНЬ</b> .....	6
<b>РОЗДІЛ 1. ВИКОРИСТАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ</b> .....	7
1.1. Артеріальна гіпертензія та сучасні напрями її лікування.....	7
1.2. Антигіпертензивна терапія при тривожно-депресивних розладах.....	9
1.3. Висновок.....	20
<b>РОЗДІЛ 2. ФАРМАКОЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СУМІСНОГО ВИКОРИСТАННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ РАЗОМ З АНТИДЕПРЕСАНТАМИ</b> .....	22
2.1. Об'єкти та методи дослідження, використовані у ході дослідницької роботи.....	22
2.2. Клініко-фармацевтичне оцінювання раціональності вибору антидепресантів у пацієнтів з АГ.....	28
2.3. Висновок.....	33
<b>РОЗДІЛ 3. ОПТИМІЗАЦІЯ ПИТАНЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ЩОДО ВИБОРУ АНТИДЕПРЕСАНТІВ ПАЦІЄНТАМ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ</b> .....	33
3.1. Менеджмент ризиків взаємодії антигіпертензивних лікарських засобів з антидепресантами.....	33
3.2. Раціональний підхід вибору антидепресантів щодо лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією.....	48
3.3. Висновок.....	53
<b>ВИСНОВКИ</b> .....	54
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	56

## ВСТУП

**Актуальність.** Артеріальна гіпертензія залишається провідною причиною смертності та інвалідності у всьому світі. Так, щороку реєструють понад 10,2 млн смертей та 208 млн випадків інвалідизуючих ускладнень, спричинених артеріальною гіпертензією [1]. Це зумовлено декількома факторами: по-перше, високою поширеністю даного захворювання; по-друге, труднощами у профілактиці та діагностиці ранніх стадій артеріальної гіпертензії, особливо серед молодих людей; по-третє, незважаючи на існування великої кількості ефективних засобів для зниження артеріального тиску, існують перешкоди в досягненні цільового артеріального тиску, обумовлені низькою прихильністю до лікування, побічними ефектами антигіпертензивних лікарських засобів та існуванням факторів навколишнього середовища, що сприяють підвищенню артеріального тиску, серед них провідну роль відіграє хронічний емоційний стрес, із яким часто стикається людина в сучасному суспільстві. Актуальною проблемою сучасної медицини та фармації є лікування тривожних розладів. Так, XXI століття – час стресів і перевантажень, переважно психічних [2].

Тривога – одне з найбільш поширених психічних захворювань у дорослих і є однією з основних проблем охорони здоров'я, що приносить шкоду здоров'ю та знижує якість життя. Результати попередніх досліджень показують, що пацієнти з тривогою мають більш високий ризик розвитку артеріальної гіпертензії [3].

Нормалізація психологічного стану у людей з гіпертонічною хворобою значною мірою знижує реакцію серцево-судинної системи на стресові ситуації[4].

Особи, які страждають на депресивні розлади, демонструють більшу частоту артеріальної гіпертензії. Вважається, що лікарям, які займаються пацієнтами з депресією, слід враховувати рівень їх артеріального тиску та супутні серцево-судинні захворювання через вплив седативних препаратів на профілі артеріального тиску та потенційну взаємодію з антигіпертензивними засобами [5].

**Мета та завдання роботи.** Метою роботи було здійснити клініко-фармацевтичне оцінювання раціональності вибору та застосування антидепресантів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та сформулювати алгоритм якісної і ефективної фармацевтичної опіки.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Проаналізувати схеми фармакотерапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією.
2. Дослідити частоту вживання антидепресантів.
3. В рамках фармацевтичної опіки здійснити менеджмент ризиків небажаних реакцій та взаємодії лікарських засобів у пацієнтів із артеріальною гіпертензією, які приймають антидепресанти.

**Новизна роботи.** Вперше було проведено дослідження значення фармацевтичної опіки, у забезпеченні раціонального та безпечного використання антидепресантів пацієнтам із АГ.

Встановлено частоту проявів побічних реакцій під час застосування антидепресантів та антигіпертензивних засобів. Виявлено, що серед антидепресантів пацієнти частіше приймають СІЗЗС, а серед антигіпертензивних - іАПФ.

Встановлено, що 36% пацієнтів приймають антидепресанти та антигіпертензивні препарати одночасно. Найбільш часті небажані реакції, про які повідомляють пацієнти-нервозність, тривога, судоми, безсоння.

Вивчено структуру відпуску антидепресантів та встановлено, що 58% аптечних працівників не володіють знаннями щодо взаємодії антигіпертензивних препаратів та антидепресантів. 57% фармацевтів не повідомляють про можливі побічні реакції. 47% лікарів не питають про прийом супутніх ЛЗ.

Проведено дослідження асортименту антидепресантів та антигіпертензивних препаратів. Проаналізовано ризики взаємодії різних груп.

Виявлено, що більшість аптечних працівників потребують методичних рекомендацій щодо відпуску антидепресантів пацієнтам із АГ.

**Апробація результатів роботи.** Основні результати магістерської роботи викладено на: II міжнародній науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я», Харків, 19 січня 2024

## СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АГ – Артеріальна гіпертензія

АД – Антидепресанти

АПФ – Ангіотензин-перетворюючий фермент

АТ – Артеріальний тиск

БРА – Блокатори рецепторів ангіотензину

ВДР – Великий депресивний розлад

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГГНЗ – Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова залоза

ІАПФ – Інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента

ІЗЗСН – Інгібітори зворотнього захоплення серотоніну та норадреналіну

ЛЗ – Лікарські засоби

МАО – Моноаміоксидази

РААС – Ренін-ангіотензин-альдостеронову систему

РАС – Ренін-ангіотензинова система

СІЗЗС – Селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну

СНС – Симпатична нервова система

ТЦА – Трициклічні антидепресанти

ЧСС – Частота серцевих скорочень

## **РОЗДІЛ 1. ВИКОРИСТАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

### **1.1. Артеріальна гіпертензія та сучасні напрями її лікування**

Чим вищий АТ, тим вищий ризик мозкового інсульту, ішемічної хвороби серця та передчасної смерті. Довготривала АГ призводить до ураження органів-мішеней, у тому числі – гіпертрофії лівого шлуночка, серцевої недостатності, ураження нирок аж до розвитку ниркової недостатності тощо. Навіть невелике підвищення АТ несе в собі істотний ризик для здоров'я. Так, 60 % серцево-судинних ускладнень спостерігається у хворих з помірним підвищенням діастолічного АТ – не вищим за 95 мм рт. ст., оскільки такі хворі складають переважну більшість серед осіб з підвищеним артеріальним тиском.

Важливою складовою успішного лікування є підвищення поінформованості пацієнтів та залучення їх до активної участі в процесі довготривалого лікування, постійне підтримання мотивації щодо виконання рекомендацій медичного персоналу по прийому фармакологічних препаратів та дотриманню заходів немедикаментозної корекції [7, 8].

**Лікування поділяють на медикаментозне та немедикаментозне:**

**НЕМЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ** спрямована на:

- зменшення ваги тіла за наявності ожиріння;
- зменшення вживання алкоголю;
- регулярне виконання динамічних фізичних вправ;
- обмеження вживання кухонної солі до 5,0 г на добу (1/2 чай. ложки солі);
- достатнє вживання калію, кальцію та магнію;
- зменшення вживання насичених жирів та холестерину;
- відмову від паління.

Немедикаментозне лікування називають також модифікацією способу життя, тому що його основа – це усунення шкідливих звичок (паління, надмірного вживання алкоголю), збільшення фізичної активності, обмеження солі в їжі тощо.

Збільшення маси тіла корелює з підвищенням АТ, а її зменшення у хворих на ожиріння має значний антигіпертензивний ефект. Так, стійке зменшення маси тіла на 1 кг супроводжується зниженням САТ на 1,5- 3 мм рт. ст., ДАТ – на 1-2 мм рт. ст.

Фізична активність сприяє зменшенню АТ. Для досягнення антигіпертензивного ефекту необхідне регулярне помірно аеробне навантаження. Як правило, достатньо швидкої ходьби протягом 30-45 хвилин щодня або хоча б 5 разів на тиждень. Ізометричні навантаження, такі як підйом ваги, сприяють підвищенню АТ і повинні бути виключені.

Обмеження вживання солі та дотримання дієти сприяє зниженню АТ. Доведено, що зменшення натрію в дієті до 5,0 г кухонної солі (стільки солі міститься у 1/2 чайної ложки) асоціюється зі зниженням САТ на 4-6 мм рт. ст. та ДАТ- на 2-3 мм рт. ст. Зниження АТ внаслідок зменшення вживання солі більш суттєве у людей похилого віку. Їжа повинна містити достатню кількість калію і магнію (щоденне вживання фруктів та овочів до 400-500 г) та кальцію (молочні продукти). Рекомендується вживати рибу тричі на тиждень. Зменшувати в раціоні кількість жирів, особливо тваринного походження, та обмежувати продукти, багаті на холестерин. Менше вживати цукру (60 г/добу) і продуктів, що його містять.

Надмірне вживання алкоголю сприяє підвищенню АТ та викликає резистентність до антигіпертензивної терапії. Вживання алкоголю не повинно перевищувати 30 мл етанолу на добу для чоловіків і 15 мл – для жінок.

При наявності високого ступеню нікотинової залежності у хворого на АГ доцільне призначення нікотинозамісної терапії. Жувальна гумка, що містить

нікотин (наприклад, нікоретте 2 мг) з нейтральним або м'яким присмаком рекомендується особам, що випалюють до 25 сигарет на добу, а 4 мг – тим, хто щодня випалює понад 25 сигарет.

## МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ:

Зниження АТ дозволяє суттєво зменшити частоту виникнення ускладнень. Деякі групи препаратів мають переваги, і тому, за рекомендаціями експертів, вони становлять основу антигіпертензивної терапії та є так званими препаратами першої лінії (першого ряду).

Позитивний вплив антигіпертензивної терапії на смертність та захворюваність у хворих на АГ було доведено у багатьох міжнародних та національних дослідженнях. В останні десятиріччя було показано, що довгостроковий контроль АТ значно зменшує ризик, пов'язаний з артеріальною гіпертензією: зниження діастолічного АТ всього на 5- 6 мм. рт.ст. зменшує ризик розвитку інсульту впродовж 5 років приблизно на 40%, а ішемічної хвороби серця - на 15%. Доведено також, що лікування АГ у людей старших вікових груп – 80 років та більше – є дієвим засобом зменшення серцево-судинної захворюваності та смертності серед цієї популяції [ 51 ].

### **1.2. Антигіпертензивна терапія при тривожно-депресивних розладах**

За оцінками Всесвітнього дослідження психічного здоров'я, депресія вражає 322 мільйони людей у всьому світі із загальною поширеністю 4,4%. Вона більш поширена серед населення старших вікових груп і на неї страждає понад 7,5% жінок і 5,5% чоловіків віком 55–75 років. Артеріальна гіпертензія (АГ) відмічається частіше у пацієнтів із депресією, порівняно із загальною популяцією. Значно більша поширеність депресивного розладу серед жінок, але ризик розвитку АГ вищий серед чоловіків із депресією, можливо, через недотримання здорового способу життя. Жінки у фертильні дні несуть менший

ризик порівняно з жінками в постменопаузі, що свідчить про участь статевих гормонів та додатково підтверджується подібним ризиком для жінок у постменопаузі [11]. Великий депресивний розлад (ВДР) все частіше визнається як серйозна глобальна проблема охорони здоров'я через значний загальний вплив на смертність і захворюваність, а також через високі економічні та людські втрати, пов'язані з ним. ВООЗ прогнозує, що до 2030 року ВДР стане другою основною причиною інвалідності в усьому світі. Депресія — це хронічна рецидивуюча хвороба, яка може потребувати довічного лікування різними методами. Недотримання та передчасне припинення лікування є важливими факторами, які можуть суттєво сприяти неоптимальним результатам. Побічні ефекти, пов'язані з використанням антидепресантів (АД), є одними з найпоширеніших факторів, відповідальних за недотримання та припинення лікування. Дослідження показали, що до 43% пацієнтів із ВДР можуть припинити прийом антидепресантів через побічні ефекти, що виникають під час лікування [12]. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) найчастіше використовуються як лікування першої лінії великої депресії. Їх ефективність також була продемонстрована в лікуванні генералізованої тривоги, паніки, соціальної тривожності та obsесивно-компульсивних розладів. Цей клас включає циталопрам, есциталопрам, пароксетин, флуоксетин, флувоксамін і сертралін. Сертралін і пароксетин також схвалені для лікування посттравматичного стресового розладу.

СІЗЗС вибірково блокують пресинаптичне зворотне захоплення, опосередковане транспортерами серотоніну (SERT), тим самим посилюючи та подовжуючи серотонінергічну нейротрансмісію. Інші ефекти СІЗЗС пов'язані з десенсибілізацією пресинаптичного серотонінового (5-HT) рецептора, особливо 5-HT<sub>1A</sub>, що сприяє вивільненню 5-HT. Рівні вільного циркулюючого 5-HT дуже варіабельні, головним чином поглинаючись SERT у тромбоцитах. Сертралін, флувоксамін і пароксетин викликають зниження рівня 5-HT тромбоцитів після тривалого лікування та підвищення рівня 5-HT у вільному кровообігу,

потенційно перешкоджаючи контролю артеріального тиску (АТ). Інший важливий вплив хронічного лікування СІЗС на вегетативний баланс представлено збільшенням варіабельності частоти серцевих скорочень (ЧСС), що призводить до кращих клінічних результатів зі зниженням захворюваності та смертності у пацієнтів із серцевими захворюваннями в анамнезі. Слід дотримуватися обережності, особливо серед пацієнтів літнього віку, щодо опосередкованого СІЗС вивільнення вазопресину, що може призвести до розвитку гіпонатріємії. Через опосередковану 5-НТ легеневу артеріальну вазоконстрикцію та проліферацію клітин гладкої мускулатури застосування СІЗС у другій половині вагітності пов'язане з вищим ризиком стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених. На тваринних моделях повідомлялося про зниження рівня АТ після тривалого введення 5-НТ *in vivo*, що вказує на опосередковане 5-НТ вивільнення оксиду азоту як механізм, залучений до падіння АТ [13].

Інгібітор зворотнього захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) включають венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин, мілнаціпран і левомілнаціпран. Перші три сполуки головним чином діють на серотонінергічні нейрони, пригнічуючи пресинаптичний 5-НТ, тоді як мілнаціпран і левомілнаціпран переважно блокують зворотне захоплення норадреналіну (NET). ІЗЗСН можуть опосередковано впливати на дофамінергічну систему, підвищуючи синаптичні рівні дофамінової активності (DA) в префронтальній корі головного мозку, оскільки пресинаптичне інгібування NET також діє на зворотне захоплення DA. Цей клас препаратів може підвищувати АТ, зокрема діастолічний АТ, через підвищену чутливість міокарда та судин до симпатичної стимуляції, що призводить до підвищення серцевого викиду та, зрештою, підвищення АТ [14].

Ребоксетин призначають при великій депресії, дистимії та синдромі дефіциту уваги/гіперактивності з кращою переносимістю, ніж трициклічний антидепресант (ТЦА). Його антидепресивна дія пов'язана зі стійким

підвищенням рівня NE в центральній нервовій системі. Ефекти ребоксетину на серцево-судинну систему різноманітні, якщо порівнювати гостру терапію з хронічною. Ребоксетин має високоселективну дію на NET, меншу спорідненість з мускариновими, гістаміновими H1 та адренергічними  $\alpha 1$  рецепторами і може підвищувати рівні DA через пресинаптичне інгібування NET. Повідомлялося про нейтральний вплив на АТ під час тривалого лікування ребоксетином, тоді як після гострого застосування (-2,1 мм рт. ст.) повідомлялося про тимчасове зниження АТ. Насправді швидке введення ребоксетину може знизити АТ шляхом пресинаптичної стимуляції  $\alpha 2$ -адренорецепторів, що призводить до інгібування вивільнення NE. Десенсибілізація  $\alpha 2$ -адренорецепторів відбувається після тривалого лікування, таким чином полегшуючи вивільнення NE і призводячи до зниження симпатичного відтоку та нейтрального впливу на АТ у дослідженнях як на людях, так і на тваринах. У короткострокових дослідженнях ребоксетин асоціювався зі збільшенням ЧСС. Кілька досліджень за участю здорових добровольців повідомляли про підвищення систолічного (8 мм рт. ст.) і діастолічного АТ (4 мм рт. ст.) після застосування ребоксетину; навпаки, артеріальна гіпотензія спостерігається у 12% пацієнтів з депресією. Крім того, повідомляється, що тривале лікування ребоксетином показало зниження рівня систолічного АТ у пацієнтів з метаболічним синдромом, але збільшення у худих і здорових пацієнтів. Таким чином, серцево-судинні ефекти ребоксетину є змінними в залежності від гострого або тривалого введення; навіть при тривалому лікуванні, де основні результати вказують на нейтральний вплив на АТ, можна спостерігати помірні явища як гіпотензії, так і артеріальної гіпертензії, вважаючи препарат безпечним варіантом [15].

Бупропіон є моноциклічним амінокетоним препаратом, який посилює вивільнення NE (норадреналін) і DA (дофамін) шляхом інгібування NET і DAT (дофаміновий транспорт). Хронічне лікування бупропіоном спричиняє значне підвищення діастолічного АТ у амбулаторних пацієнтів з депресією (+7 мм рт. ст.), тоді як у госпіталізованих курців із гострим серцево-судинним

захворюванням не спостерігалось статистично значущих відмінностей як у систолічному (+8,7 мм рт. ст.), так і в діастолічному АТ (+7,4 мм рт. ст.). Коли пацієнти отримували високі дози (300–400 мг/день), натомість спостерігалось значне підвищення АТ. У випадках передозування бупропіону АТ розвинулась у 1-4% пацієнтів [16].

Міансерин, знижуючи загальний судинний опір, часто відповідає за зниження систолічного та діастолічного АТ під час стояння [13].

Нефазодон призначають при великих депресивних розладах, і його активність пов'язана з антагонізмом рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> та інгібуванням SERT. Нефазодон та його основний метаболіт гідроксил-нефазодон викликають кілька проблем щодо безпеки, зокрема токсичність для печінки. Повідомлялося про зниження систолічного АТ (до -7 мм рт. ст. при більш високих дозах) і ЧСС у пацієнтів, які постійно (принаймні 3 тижні) отримували нефазодон через опосередковане серотоніном інгібування симпатичного серцевого та судинного тонусу.. В експериментальних моделях 5-HT знижує ЧСС через центрально пов'язане підвищення вагусного тонусу за рахунок стимуляції рецептора 5-HT<sub>1A</sub>, постгангліонарних холінергічних нервових закінчень за рахунок активації рецептора 5-HT<sub>3</sub> та через пресинаптичне гальмування симпатичного потягу. У разі передозування зміни АТ нечасті: артеріальна гіпотензія вражає до 1,6% випадків, тоді як гіпертензія рідше (0,4%) [17].

Трициклічні антидепресанти використовуються для лікування депресії, панічних атак, генералізованого тривожного розладу, посттравматичного стресового розладу, нервової булімії, відмови від куріння та хронічних больових станів. Оскільки їх механізм дії спрямований на кілька шляхів (в основному вони діють як інгібітори SERT і NET та/або як антагоністи H<sub>1</sub>-гістаміну, α<sub>1</sub>-адренорецепторів, 5-HT<sub>2</sub> і M<sub>1</sub>-холінорецепторів), широкий спектр побічних ефектів може ускладнити їх використання. Трициклічні сполуки включають іміпрамін, амітриптилін, кломіпрамін, докsepін, триміпрамін, дезипрамін, нортриптилін і протриптилін. Тетрациклічний мапротилін відрізняється від

інших допоміжним кільцем у центральній структурі. Вони можуть впливати на рівень АТ різними механізмами. По-перше, підвищення рівнів систолічного та діастолічного АТ було приписано антихолінергічним ефектам цих препаратів. Однак ортостатична гіпотензія спостерігається частіше, ніж підвищення АТ, і пов'язана з їх антагонізмом  $\alpha 1$ -адренорецепторів. Збільшення частоти падінь у людей похилого віку, які отримували ТЦА, можна пояснити ортостатичною гіпотензією в поєднанні з седацією, пов'язаною з ефектом антагонізму препаратів на рецептор гістаміну H<sub>1</sub>. Артеріальна гіпотензія, а не тільки ортостатична гіпотензія, пояснюється у тих, хто постійно приймає ТЦА, зниженням постсинаптичних  $\beta$ -адренергічних рецепторів та їх зниженою чутливістю до катехоламінів. Однак довгострокова терапія ТЦА також характеризується нижчою пресинаптичною чутливістю  $\alpha 2$ -адренорецепторів, що перешкоджає гіпотензивному ефекту антигіпертензивного  $\alpha$ -2-адренергічного агоніста клонідину. У разі передозування ТЦА артеріальна гіпотензія є основною клінічною проблемою: зниження скорочувальної здатності міокарда, надмірна вазодилатація резистентних артерій, депресія центральної нервової системи та зниження швидкості активації нейронів через пресинаптичні зв'язки всі механізми негативного зворотного зв'язку при вивільненні NE задіяні. Важку АГ можна лікувати реанімацією рідини та підщелаченням або, якщо необхідно, використанням амінових вазопресорів. Інші класи антидепресантів є кращими перед ТЦА через більш безпечний серцево-судинний профіль; ТЦА не тільки показує зміни АТ, але також може сприяти розвитку аритмій, подовження інтервалу QT і серцевої недостатності [17].

Що стосується серцевого та судинного профілів, вортіоксетин і вілазодон вважаються безпечними, з несуттєвим впливом на АТ і серцево-судинним профілем [18].

Агомелатин є рецептором мелатоніну, агоністом MT<sub>1</sub> і MT<sub>2</sub>, а також антагоністом рецептора 5-HT<sub>2B</sub>/5-HT<sub>2C</sub>, який призначають при депресії. Доведено, що він ефективний для полегшення розладів сну, які часто пов'язані з

депресією. Фактично, його дія на рецептори MT1 і MT2, розташовані в супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса, може регулювати циркадний ритм і впливати на вегетативну продуктивність серцево-судинної системи. Його антагонізм щодо рецепторів 5-HT<sub>2B</sub>/5-HT<sub>2C</sub> сприяє пригніченню секреції мелатоніну шишкоподібною залозою протягом світлових годин. Його застосування може бути ускладнене гепатотоксичністю у високих дозах. Агомелатин здається безпечним препаратом з серцево-судинної точки зору і має кілька корисних протизапальних, антиоксидантних і антигіпертензивних властивостей. Так само хронічне вечірнє лікування мелатоніном, який за структурою тісно пов'язаний з агомелатином, знижує денний АТ у пацієнтів з гіпертензією та викликає коронарну вазодилатацію. Проте деякі звіти вказують на підвищення АТ при введенні високих доз або у повільних метаболізаторів цитохрому P450 2C19 [17].

На експериментальних моделях гіпертензії виявляється, що зміни чутливості дезипраміну до інгібування NET між передгіпертензивною та гіпертензивною фазами можуть сприяти підвищенню АТ, що спостерігається на пізній фазі. Доксепін і триміпрамін діють як блокатори зворотного захоплення 5-HT і NE, але мають великий вплив на серотонінергічну активність. Амітриптилін, кломіпрамін, доксепін і нортриптилін мають ефект антагоніста  $\alpha$ <sub>1</sub>-адренергічних рецепторів, подібний до антигіпертензивного препарату доксазозину, що пояснює можливий ефект ортостатичної гіпотензії, тоді як протриптилін, який демонструє слабший антагонізм, має нижчу частоту розвитку ортостатичної гіпотензії [19].

Підвищення артеріального тиску (АТ) у людей з депресією може включати кілька механізмів, включаючи ендотеліальну дисфункцію, невелике запалення, гіперкоагуляцію [20], зміну гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі [7] і системну вегетативну дисфункцію з симпатичною активацією [8, 21]. Вплив психоемоційного напруження на АТ представлений на Рис.1.1.



*Рис.1.1. Вплив психоемоційного напруження на підвищення і тривале утримання високого АТ*

Пацієнти з депресією можуть бути менш схильні дотримуватись рекомендацій щодо правильного способу життя та менш прихильними до антигіпертензивної та іншої медикаментозної терапії. Однак важка депресія пов'язана не лише з гіпертензією, але також раніше повідомлялося про помірне, хоча й незначне підвищення АТ [22-23]. Іншою можливою причиною аномалій рівня АТ у людей з депресією є використання антидепресантів, які можуть впливати на рівень АТ, викликаючи гіпертензію, гіпотензію та ортостатичну гіпотензію. Це критична проблема для пацієнтів і клініцистів, будь то психіатри, терапевти, кардіологи чи сімейні лікарі. Декілька класів антидепресантів можуть впливати на АТ за допомогою різних механізмів, наприклад, змінюючи нервові шляхи, залучені в контроль судинного тону, автоматизми серцевого ритму (ЧСС) або механізми провідності. Маємо на меті обговорити вплив антидепресантів на АТ, включаючи селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС),

інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (SNRI), селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну, інгібітори зворотного захоплення дофаміну (DA)-норадреналіну, модулятори норадреналіну-серотоніну, інгібітори зворотного захоплення агоністів/антагоністів серотоніну, трициклічні та тетрациклічні антидепресанти (ТЦА) та інгібітори моноаміноксидази (MAO), підкреслюючи їхні фармакологічні властивості та те, як цю інформацію можна використовувати в клінічній практиці. Кілька патогенетичних механізмів, задіяних у регуляції АТ, і мішені ефективних і часто призначених антигіпертензивних препаратів можуть бути залучені до підвищення або зменшення симптомів депресії [24]. Історично склалося так, що пацієнти, які отримували бета-адреноблокатори, вважалися групою високого ризику розвитку депресії [25], і це особливо актуально для ліпофільних препаратів і для неселективних препаратів, як нещодавно було продемонстровано [25, 26]. Однак нещодавнє дослідження, засноване на реєстрах населення Данії, показало полегшення симптомів депресії у пацієнтів, які отримували лікування пропранололом, атенололом, бісопрололом і карведилолом. Серед інших класів антигіпертензивних препаратів інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (раміприл і еналаприл) і антагоністи кальцієвих каналів (амлодипін, верапаміл окремо та комбінації верапамілу) також покращували симптоми депресії [24], навіть якщо рандомізовані клінічні випробування препаратів, спрямованих на ренін-ангіотензинову систему і депресії немає. Крім того, важливо також розглянути, як частий супутній розвиток депресії та артеріальної гіпертензії у пацієнтів має спонукати нас звернути увагу на можливу взаємодію між антигіпертензивними та антидепресантними препаратами. Чотири основні класи ліків наразі використовуються для лікування гіпертонії та серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань: ангіотензинові препарати (інгібітори АПФ [ангіотензинперетворювального ферменту] та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА)), антагоністи кальцію,  $\beta$ -блокатори та діуретики [27].

Епідеміологічні дослідження показали, що ризик депресії може відрізнятись залежно від класу цих препаратів [28, 29]. Звичайні антигіпертензивні та серцево-судинні препарати продемонстрували додаткові протизапальні ефекти, які можуть бути пов'язані з їх властивостями знижувати артеріальний тиск і одночасно впливати на депресію.

Ренін-ангіотензинова система є одним із шляхів, які, як відомо, модулюють запалення в центральній нервовій системі та, ймовірно, беруть участь у регуляції реакції на стрес.[30] Ангіотензинові агенти також можуть проявляти протизапальну дію.[31] Крім того, на основі геному згідно з асоційованими даними, ангіотензинові агенти вважаються потенційно ефективними при розладах настрою.[32] Ряд спостережень пов'язує поліморфізм ангіотензинперетворювального ферменту з депресією та основними серотоніновими та дофаміновими нейромедіаторними системами.[33] У дослідженні типу «випадок-контроль»[30] і в подальшому дослідження реєстру випадків[34], підтвердили, що інгібітори АПФ були пов'язані зі зниженою ймовірністю виникнення депресії. Застосування інгібіторів АПФ та БРА для лікування гіпертензії у здорових дорослих пов'язане з покращенням сфери психічного здоров'я та якості життя.[35] Немає рандомізованих клінічних досліджень препаратів ангіотензину та депресії. Серед 2 ангіотензинових препаратів, які виявляють антидепресивну дію, раміприл є жиророзчинним інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту, який має здатність долати гематоенцефалічний бар'єр на відміну від еналаприлу, який є нецентральним активним інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту, який діє переважно шляхом зниження артеріального тиску.[31] Ці дані підтверджують постійну розробку препаратів ангіотензину для лікування розладів настрою.

Порушення регуляції внутрішньоклітинного кальцію є очевидним при депресії, включаючи рецепторно-регульовану кальцієву сигналізацію.[36]

Антагоністи кальцію також можуть мати протизапальну дію.[37] На основі генетичних зв'язків між напругозалежними кальцієвими каналами та великою депресією[38] антагоністи кальцію асоціюються зі зниженням ризике розвитку депресії.[39] Антагоністи кальцію не є взаємозамінними через їх гетерогенність структури, місця зв'язування та дії.[40] Серед 3 антагоністів кальцію, які виявляють антидепресивну дію, амлодипін є селективним блокатором кальцію, а верапаміл і комбінація верапамілу є блокаторами фенілалкімінових кальцієвих каналів. Як ліпофільні речовини амлодипін і верапаміл проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Було досліджено застосування антагоністів кальцієвих каналів при біполярному розладі[41] — спорідненому розладі настрою, але не при депресії.

$\beta$ -блокатори є наріжним каменем лікування хронічної серцевої недостатності, знижуючи смертність і захворюваність пацієнтів із серцевою недостатністю, і рекомендовані рекомендаціями Американського коледжу кардіології/Американської кардіологічної асоціації.[42] Тим не менш, ранні повідомлення про зв'язок  $\beta$ -блокаторів із депресією[43] могли мати обмежено їх використання у пацієнтів із серцевою недостатністю з коморбідною депресією. Хоча рандомізовані контрольовані дослідження показують, що деякі  $\beta$ -блокатори, такі як піндолол, можуть мати антидепресивну дію.[44] Таким чином, є невизначеність і занепокоєння щодо  $\beta$ -блокаторів у пацієнтів із симптомами депресії, що призводить до можливого недостатнього використання.[45] Існують попередні дослідження, що діуретики не пов'язані з депресією [29].

Кілька патогенетичних механізмів, задіяних у регуляції АТ, і мішені ефективних і часто призначених антигіпертензивних препаратів можуть бути залучені до підвищення або зменшення симптомів депресії. Історично склалося так, що пацієнти, які отримували бета-адреноблокатори, вважалися групою високого ризику розвитку депресії, і це особливо актуально для

ліпофільних проти гідрофільних препаратів і для неселективних препаратів, як нещодавно було продемонстровано. Однак нещодавнє дослідження, засноване на реєстрах населення Данії, показало полегшення симптомів депресії у пацієнтів, які отримували лікування пропранололом, атенололом, бісопрололом і карведилолом. Серед інших класів антигіпертензивних препаратів інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (раміприл і еналаприл) і антагоністи кальцієвих каналів (амлодипін, верапаміл окремо та комбінації верапамілу) також покращували симптоми депресії.[13]

### **1.3. Висновок**

Більшість пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) проходять лікування в амбулаторних (поліклінічних) медичних закладах. Світовий досвід, узагальнений ВООЗ, свідчить про те, що своєчасна діагностика, проведення заходів первинної та вторинної профілактики, своєчасне призначання адекватної медикаментозної терапії, залучення до участі в процесі лікування пацієнта та членів його родини затримує прогресування захворювання, знижує ризик виникнення ускладнень, сприяє поліпшенню якості життя та збереженню працездатності. Ефективність дій лікаря при лікуванні кожного конкретного пацієнта і досягнення успіхів у контролі АТ серед населення країни в цілому значною мірою залежить від узгодженості дій лікарів загальної практики – сімейної медицини та лікарів, які надають вторинну медичну допомогу, що забезпечує єдиний діагностичний і лікувальний підхід.

Механізм тривоги та депресії, що призводять до підвищення АТ, має три аспекти. По-перше, тривога може впливати на функцію ендотелію судин, активуючи симпатичний нерв, змушуючи ендотелій судин вивільняти вазоактивні речовини з рівноваги та впливати на регуляцію АТ. По-друге, тривожність і депресія можуть активувати систему гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової залози (ГГН), сприяючи секреції глюкокортикоїдів, покращуючи

чутливість гладкої мускулатури судин до катехоламінів і сприяючи виникненню та прогресуванню гіпертензії. Нарешті, тривога та депресія можуть активувати ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), що призводить до підвищення АТ.

З точки зору лікування, ми повинні не тільки лікувати гіпертонію, але також приділяти більше уваги психологічним захворюванням, щоб досягти чудового антигіпертензивного ефекту.

Існує кілька психіатричних методів лікування, які підвищують артеріальний тиск прямо, а також опосередковано через негативний метаболічний вплив і взаємодію між ліками та дієтою. Але немає абсолютних протипоказань для використання будь-яких психіатричних препаратів у пацієнтів з уже існуючою гіпертензією. Враховуючи дані, які свідчать про те, що пацієнти з більш серйозними психічними розладами, як відомо, отримують неадекватну медичну допомогу з приводу гіпертонічної хвороби та мають підвищений ризик смертності від серцево-судинних захворювань, важливо, щоб лікарі усвідомлювали підвищений ризик у цій популяції та для обох проведення ретельного обстеження та лікування.

Отже згідно даних літератури антидепресанти можуть призвести до розвитку гіпертензії, гіпотензії через широкий спектр механізмів. Слід приділяти особливу увагу пацієнтам із наявними відхиленнями АТ, людям похилого віку та особам із супутніми захворюваннями.

## **РОЗДІЛ 2. ФАРМАКОЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СУМІСНОГО ВИКОРИСТАННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ РАЗОМ З АНТИДЕПРЕСАНТАМИ**

### **2.1. Об'єкти та методи дослідження, використані у ході дослідницької роботи**

Для оцінювання раціональності вибору антидепресантів у пацієнтів з АГ застосовувалися такі методи як, бібліосемантичний, соціологічний, графічний та варіаційної статистики.

1. *Бібліосемантичний метод* використовували для вивчення інтернет-ресурсів та літературних джерел щодо використання антидепресантів у пацієнтів із АГ.

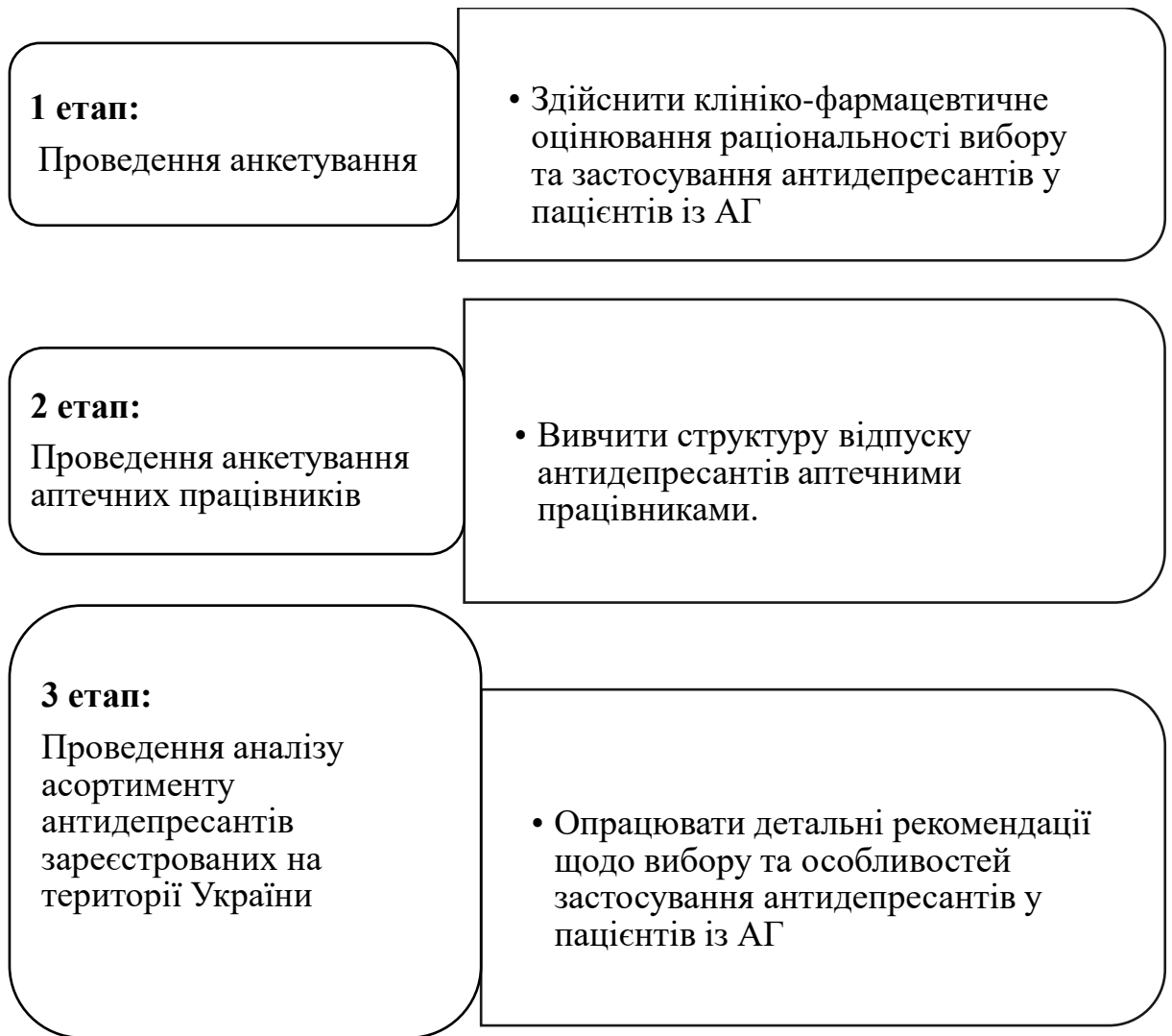
2. *Соціологічний метод*. Важливим методом отримання інформації є анкетування. При виборі препаратів на вибір відвідувачів аптек, окрім призначень лікаря, також впливають поради працівників аптек. Виходячи з мети роботи анкетне опитування було проведене за напрямком: анкетування пацієнтів, які приймають антидепресанти.

3. *Графічні методи* були застосовані для аналізу матеріалу та систематизування результатів досліджень

Також у роботі було використано методи наукового аналізу: інформаційно-аналітичний, логічний та групування.

Використання зазначених методів забезпечило отримання даних щодо ролі фармацевтичної опіки й особливостей застосування антидепресантів у пацієнтів із АГ.

Для досягнення поставлених цілей, наведених у меті та завданні роботи, був сформований алгоритм дослідження, який представлений на Рис. 2.1.



*Рис 2.1. Дизайн магістерського дослідження*

На першому етапі магістерської роботи було проведено аноніме анкетне опитування респондентів за допомогою розроблених Google-форм.

Анкети містили закриті питання, в яких респондент мав змогу обрати лише один варіант відповіді. Також були представлені поліваріантні питання, коли опитуваний зі наданого переліку відповідей може обрати декілька варіантів, найбільш прийнятних на її думку, або вписати власний варіант. Результати оцінювалися за частотою відповідей (у відсотках).

Питання анкет створено на основі раніше поставлених цілей роботи та охоплювали питання із декількома варіантами відповідей.

Анкета для пацієнтів складалася із 11 запитань (табл. 2.1.) Структура була традиційною: реєстраційні дані та питання щодо особливостей використання антидепресантів (мета, особливості вибору, тощо).

Таблиця 2.1

### Безпечне і ефективне вживання антидепресантів

1. Вкажіть будь ласка Вашу стать:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Чоловік</li> <li>• Жінка</li> </ul>
2. Ваш вік:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 19-22</li> <li>• 23-25</li> <li>• 26-30</li> <li>• Більше 30</li> </ul>
3. Чи вживаєте Ви антидепресанти?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Так</li> <li>• Ні</li> </ul>
4. Якщо так, то якої групи?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Інгібітори моноамінооксидази (ніаламид, фенелзин) <ul style="list-style-type: none"> <li>• СИЗС (флуоксетин, сертралін, пароксетин, тразодон тощо)</li> <li>• Трициклічні (амітриптилін тощо)</li> <li>• Інше</li> </ul> </li> </ul>
5. На Вашу думку дані препарати є безпечними?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Так</li> <li>• Ні</li> </ul>
6. У зв'язку з яким станом Ви приймаєте антидепресант?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Порушення настрою</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Почуття тривоги або паніки</li> <li>• Тривалий біль</li> <li>• Синдром хронічної втоми</li> <li>• Порушення сну</li> <li>• Інше</li> </ul>
7. При відпуску препарату з аптеки, чи надавав фармацевт рекомендації щодо його вживання?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Так</li> <li>• Ні</li> </ul>
8. Чи питав у Вас лікар про супутні захворювання при призначенні антидепресанту?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Так</li> <li>• Ні</li> </ul>
9. Чи страждаєте Ви на захворювання серцево-судинної системи чи ендокринної системи, які саме порушення відмічаються:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Підвищений артеріальний тиск</li> <li>• Цукровий діабет</li> <li>• Не хворію</li> <li>• Інше</li> </ul>
10. Якщо у Вас підвищений артеріальний тиск, то які препарати Ви приймаєте?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Діуретики: гідрохлортіазид, індапамід</li> <li>• Інгібітори АПФ: каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл</li> <li>• Блокатори рецепторів ангіотензину 2: лозартан, валсартан, телмісартан</li> <li>• Блокатори кальцієвих каналів: амлодипін, ніфедипін</li> </ul>

	• <i>Інше</i>
11. Які ще лікарські засоби Ви вживаєте?	• <i>Інше</i>

На другому етапі магістерської роботи було проаналізовано 121 історію хвороб пацієнтів з АГ віком від 39 до 82 років, середній вік становить 59,5 років. Визначили частоту застосування антидепресантів у пацієнтів з АГ та частоту призначення різних схем лікування.

На таблиці 2.2. представлено характеристику контингенту пацієнтів.

*Таблиця 2.2.*

### **Характеристика контингенту пацієнтів**

(n=121)

<b>Параметри</b>	<b>N(%)</b>
<b>Стать та вікові категорії(роки)</b>	
Чоловічої статі	-41% (середній вік = 61,3 р.)
Жіночої статі	-59% (середній вік = 53,4 р.)

Також було проведено анонімне анкетне опитування працівників аптек, провізорів, фармацевтів, щодо призначення антидепресантів пацієнтам із АГ за допомогою Google-форм. З метою вивчення фармацевтичної опіки при відпуску препаратів, отримання даних щодо частоти застосування та обізнаності аптечних працівників. Анкета для опитування фармацевтичних працівників представлена на таблиці 2.3.

*Таблиця 2.3.*

1. Ваша посада:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Завідувач</li> <li>• Фармацевт</li> </ul>
2. Ваш стаж роботи за спеціальністю становить:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• До 5 років</li> <li>• 6-10 років</li> <li>• Більше 10 років</li> </ul>
3. Чи просять відвідувачі аптеки відпустити антидепресанти без рецепта:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Так, часто</li> <li>• Буває, але рідко</li> <li>• Тільки з рецептом приходять</li> </ul>
4. Яка вікова категорія зазвичай приходять за антидепресантами:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• До 18 років</li> <li>• 18-35</li> <li>• Старше 35 років</li> </ul>
5. Хто частіше приходять за антидепресантами:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Жінки</li> <li>• Чоловіки</li> </ul>
6. Чи питаєте Ви при відпуску антидепресантів про прийом супутніх ЛЗ:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Так</li> <li>• Ні</li> </ul>
7. Чи повідомляєте Ви про можливі побічні реакції:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Так</li> <li>• Ні</li> </ul>
8. За якими антидепресантами частіше приходять:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Трициклічні антидепресанти</li> <li>• Інгібітори MAO</li> <li>• СІЗС</li> </ul>
9. За якими антигіпертензивними препаратами частіше приходять:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Діуретики</li> <li>• Інгібітори АПФ</li> <li>• Блокатори рецепторів ангіотензину 2</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Блокатори кальцієвих каналів</li> </ul>
10. Чи знаєте Ви про взаємодію антидепресантів з антигіпертензивними препаратами:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Так</li> <li>• Ні</li> </ul>

## 2.2. Дослідження впливу сумісного використання антидепресантів з антигіпертензивними засобами при лікуванні артеріальної гіпертензії

На цьому етапі роботи було проведено опитування серед респондентів з метою аналізу частоти та структури використання антигіпертензивних ЛЗ та антидепресантів.

Інформація стосовно респондентів наведена в табл. 2.4. Констатуємо, що в анкетуванні взяли участь пацієнти віком від 18 років. В опитуванні брали участь переважно жінки 74%, тоді як 26% були чоловіки.

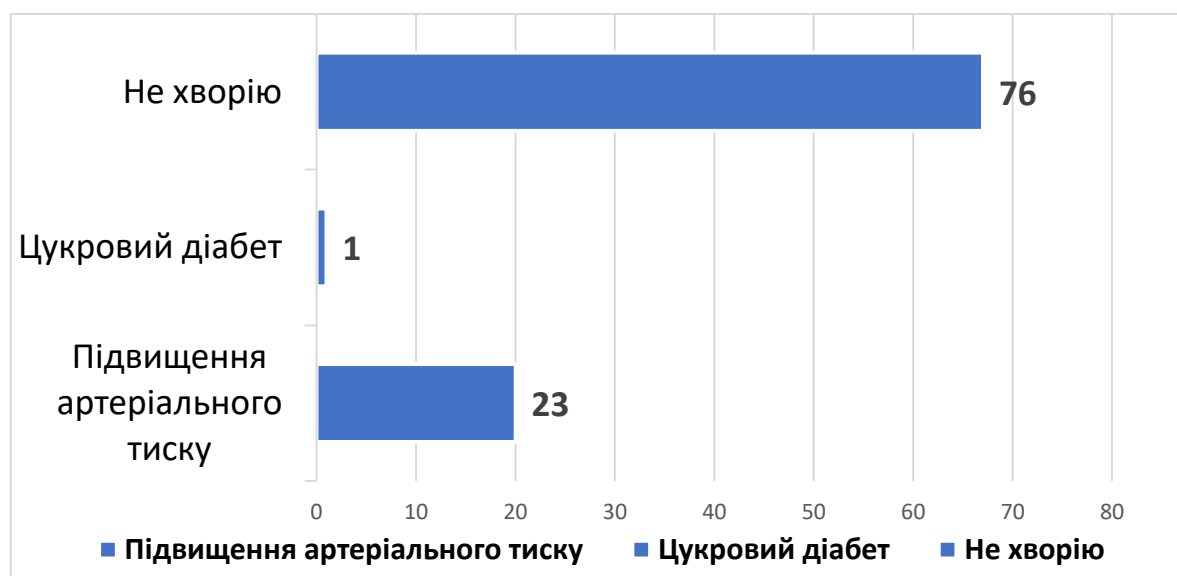
*Таблиця 2.4*

### Характеристика контингенту респондентів (n=88)

Параметри	N (%)
Стать	
Чоловіки	26
Жінки	74
Вікові категорії(роки)	
19-22	64

23-25	9
26-30	4
Більше 30	23

На рис. 2.2. можемо побачити, що 23% пацієнтів страждають на захворювання серцево-судинної системи.



*Рис. 2.2. Хронічні захворювання респондентів*

На таблиці 2.5. можна побачити, що 58% пацієнтів, які страждають на підвищений артеріальний тиск вживають інгібітори АПФ, тоді як блокатори кальцієвих каналів вживає лише 4% пацієнтів, 21% пацієнтів приймають блокатори рецепторів ангіотензину II.

*Таблиця 2.5*

Група лікарських засобів	Частота вживання	
	Абсолютно	%
Інгібітори АПФ	14	58

Блокатори кальцієвих каналів	1	4
Діуретики	4	17
Блокатори рецепторів ангіотензину II	5	21

На другому етапі дослідження було проведено аналіз 121 історій хвороби пацієнтів із АГ в період з 2017 по 2019р.. Більше половини пацієнтів мали АГ 2 ступеня(64%) (табл. 2.6.). АГ 1 ступеня було у 27%, АГ 3 ступеня – 9%. Окрім того, більшість пацієнтів мали супутні захворювання, такі як ЦД, психічні розлади, хронічне захворювання нирок та синдром обструктивного апное сну.

*Таблиця 2.6.*

<b>Параметри</b>	<b>N(%)</b>
<i>Ступінь тяжкості:</i>	
АГ 1 ступіня	• 33(27%)
АГ 2 ступеня	• 77(64%)
АГ 3 ступеня	• 11(9%)

При зверненні до лікаря, пацієнти виявляли такі скарги: слабкість, запаморочення, відчуття серцебиття та перебої в роботі серця, пекучі болі в м'язах гомілок, болі в поперековому відділі хребта, задишка при фізичному навантаженні, порушення сну.

Для встановлення точного діагнозу та вибору належного лікування було проведено лабораторні дослідження. Пацієнтам було проведено загальний аналіз крові, б/х крові( АЛТ, АСТ, білірубін, сечовина, креатинін, холестерин,

загальний білок), загальний аналіз сечі, аналіз калу. Також було проведено ЕХО-ЕКГ, Холтер-АТ, УЗД ОЧП нирок.

З метою лікування усім пацієнтам були призначені антигіпертензивні препарати.

На табл. 2.7. можна побачити, які саме препарати призначались пацієнтам. Більше половини пацієнтів приймали інгібітори АПФ-54%, блокатори кальцієвих каналів-33%.

*Таблиця 2.7.*

Група ЛЗ	Частота вживання	
	Абсолютно	%
Інгібітори АПФ	58	48
Блокатори кальцієвих каналів	39	32
Діуретики	7	6
Блокатори рецепторів ангіотензину 2	7	6
β-адреноблокатори	10	8

Загалом, препаратами першої лінії при АГ є: тiazидні діуретики, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину 2, блокатори кальцієвих каналів.

Оскільки монотерапія ефективна лише в 30% випадків, то перевагу надають комбінованій терапії. На рис. 2.3. представлені комбінації, які мають вплив на рівень АТ та рекомендовані до застосування.



Рис. 2.3. Раціональна комбінація

Переваги надаються комбінації іАПФ або БРА+АК або діуретик, якщо така комбінація не дає позитивного результату, тоді терапія має складатися з трьох препаратів: іАПФ або БРА + АК + Діуретик. При застосуванні іАПФ + АК буде зниження рівня АТ через синергізм різного механізму дії препаратів.(Рис. 2.4.)



Рис. 2.4. Комбінована терапія

Серед опрацьованих історій хвороб -66 (80%) пацієнтів приймали іАПФ+АК, що є доцільною комбінацією при лікуванні АТ, коли тиск не вище 150. Якщо вище 150, то слід додати діуретики. Також був 1 пацієнт, який

приймав блокатор кальцієвих каналів та бета-блокатор одночасно, при такій терапії є ризики потенціювання інотропних ефектів.

### **2.3.Висновок**

Після дослідження, проведеного на другому етапі роботи можна зробити висновок, що слід дотримуватися раціональній комбінованій терапії, оскільки монотерапія майже не ефективна. Але, навіть якщо пацієнт отримує правильне лікування АГ, різні зовнішні фактори, такі як стрес, зміна погоди, фізичне навантаження тощо, може призвести до підвищення АТ і на це слід звертати увагу навіть у разі призначення раціональної комбінації лікарських засобів. На сьогоднішній день значущою причиною підвищення АТ є стрес одночасно з неналежним комплаєнсом та неповноцінною базисною терапією АГ.

## **РОЗДІЛ 3. ОПТИМІЗАЦІЯ ПИТАНЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ЩОДО ВИБОРУ АНТИДЕПРЕСАНТІВ ПАЦІЄНТАМ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

### **3.1. Менеджмент ризиків взаємодії антигіпертензивних лікарських засобів та антидепресантів**

На третьому етапі магістерської роботи було проведено анонімне опитування фармацевтичних працівників. Метою дослідження було вивчити структуру відпуску та рекомендації щодо антидепресантів у пацієнтів із АГ.

Характеристика респондентів щодо посади та стажу роботи наведена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Показник	Кількість	Питомий показник, % (n=100)
Посада		
Завідувач	25	30%
Фармацевт	59	70%
Стаж роботи		
До 5 років	48	57%
6-10 років	22	26%
Більше 10 років	14	17%

Було отримано 84 анкети від аптечних працівників, серед респондентів 30% працювали на посаді завідувач та 70% на посаді фармацевт. Серед опитаних, 57% мали стаж роботи за спеціальність до 5 років, 26%- від 6 до 10 років та 17% більше 10 років.

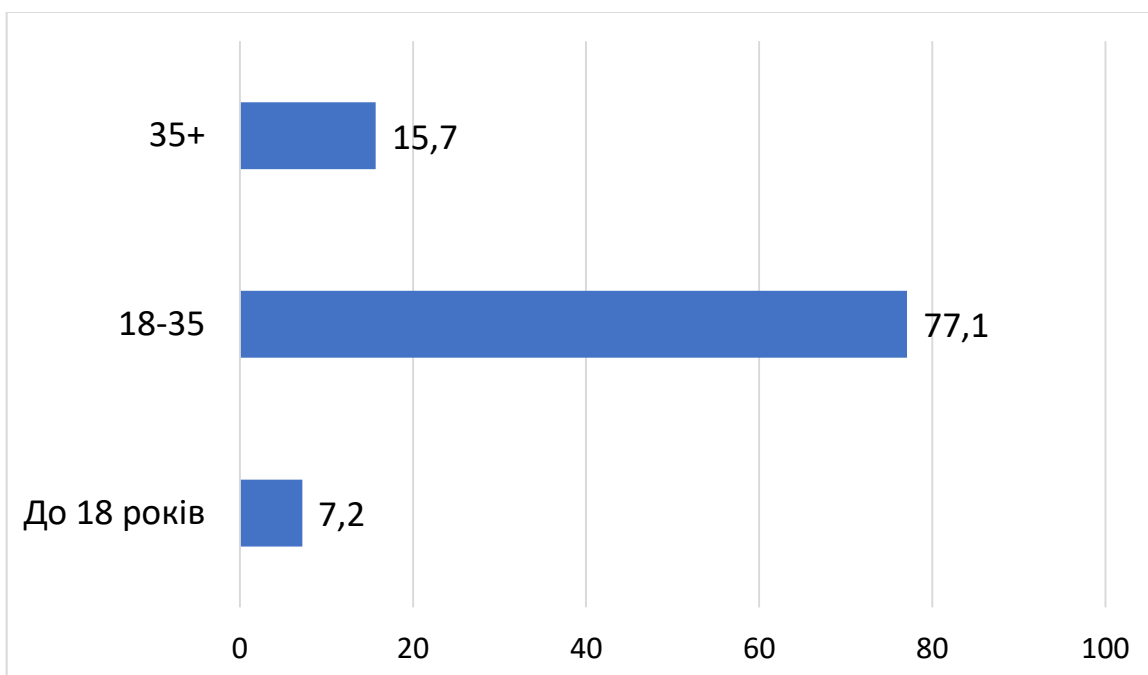
За результатами опитування було встановлено, що 62% пацієнтів, які приходять до аптеки за антидепресантами, просять відпустити препарат без рецепта. На Рис. 3.1. можна побачити тенденцію бажання пацієнтів відпустити антидепресанти без рецепта.



*Рис. 3.1. Результати рекомендацій.*

Окрім того, 77% пацієнтів віком від 18 до 35 років. На таблиці 3.2. можна побачити вікову категорію пацієнтів.

*Таблиця 3.2.*



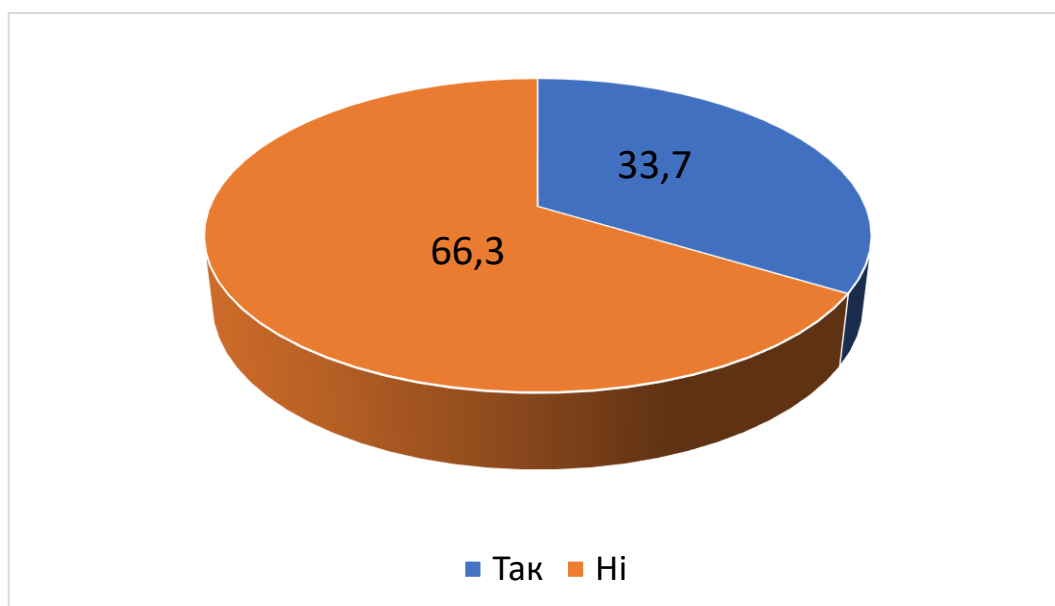
Також на Рис. 3.2. можна побачити тенденцію, що 81% пацієнтів, які купляють антидепресанти-жінки.



*Рис. 3.2. Стать пацієнтів, що приходять за антидепресантами*

Далі розглянемо проблему фармацевтичної опіки під час відпуску антидепресантів.

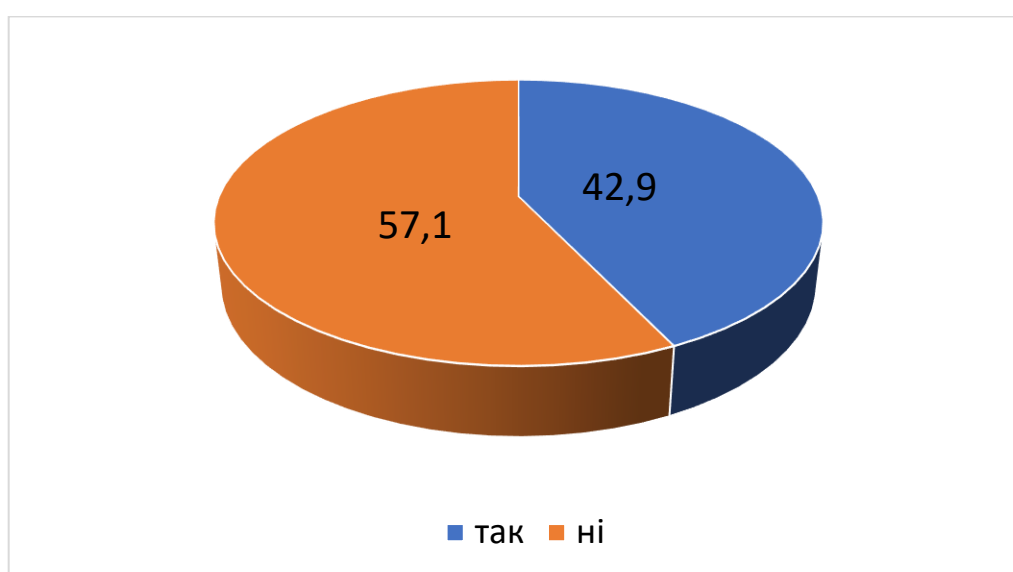
На Рис. 3.3. можемо побачити, що 66% фармацевтів при відпуску антидепресантів не питають про прийом супутніх ЛЗ.



*Рис. 3.3. Прийом супутніх ЛЗ*

Можемо звернути увагу на проблему фармацевтичної опіки стосовно антидепресантів. Фармацевти при відпуску препаратів не надають рекомендації щодо раціонального вживання антидепресантів. Так, надання рекомендацій збільшує дотримання режиму застосування, зменшує ризики несприятливих побічних реакцій при прийомі лікарських засобів та є обов'язковим елементом фармацевтичної опіки.

На Рис. 3.4. бачимо, що 57% аптечних працівників не повідомлять про можливі побічні реакції антидепресантів.



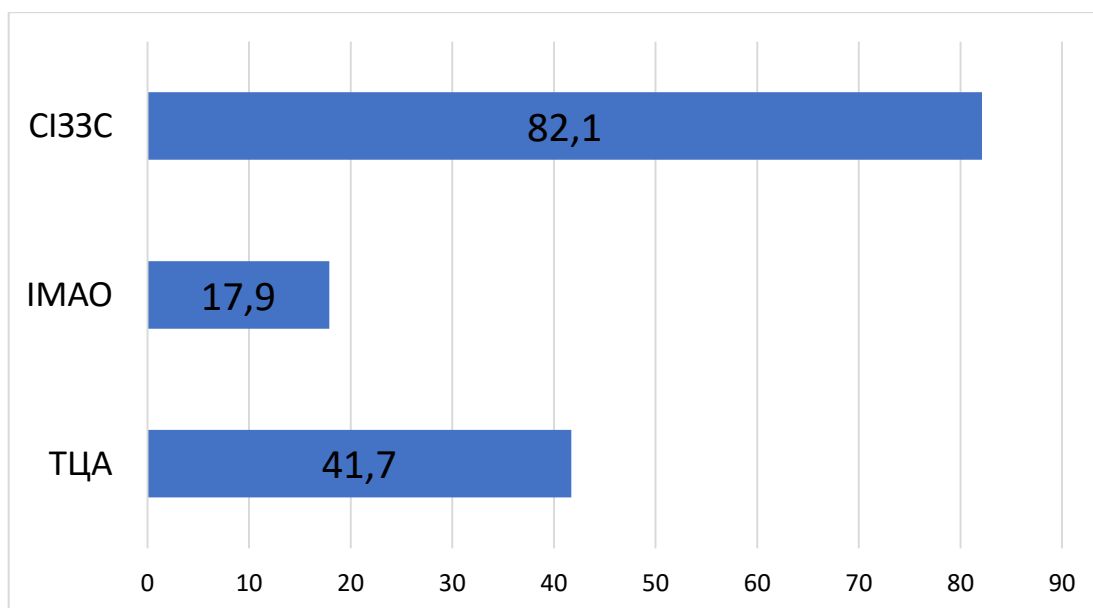
*Рис. 3.4. Можливі побічні реакції антидепресантів*

Отже, проаналізувавши дані та знаючи про важливість правильного прийому антидепресантів вважаємо обов'язковим звернути увагу фармацевтів на фармацевтичну опіку при відпуску препаратів. Надання якісної фармацевтичної опіки, в тому числі направлення до лікаря, рекомендації щодо режиму застосування вітамінно-мінеральних комплексів, взаємодії з іншими лікарськими засобами та продуктами харчування, правил зберігання є необхідною умовою для досягнення максимальної ефективної та безпечної фармакотерапії. Актуальним завданням є розробка методичних рекомендацій для аптечних працівників.

Далі розглянемо які антидепресанти та антигіпертензивні ЛЗ найчастіше продаються аптечними працівниками.

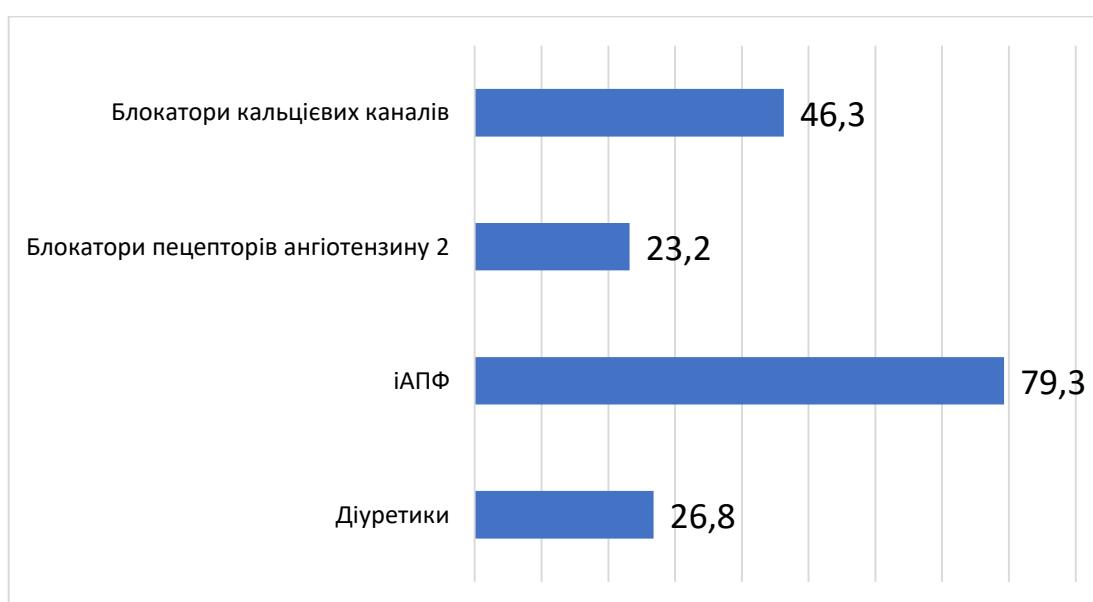
На таблиці 3.3. можемо побачити, що частіше пацієнти приходять за селективними інгібіторами зворотнього захоплення серотоніну.

Таблиця 3.3.

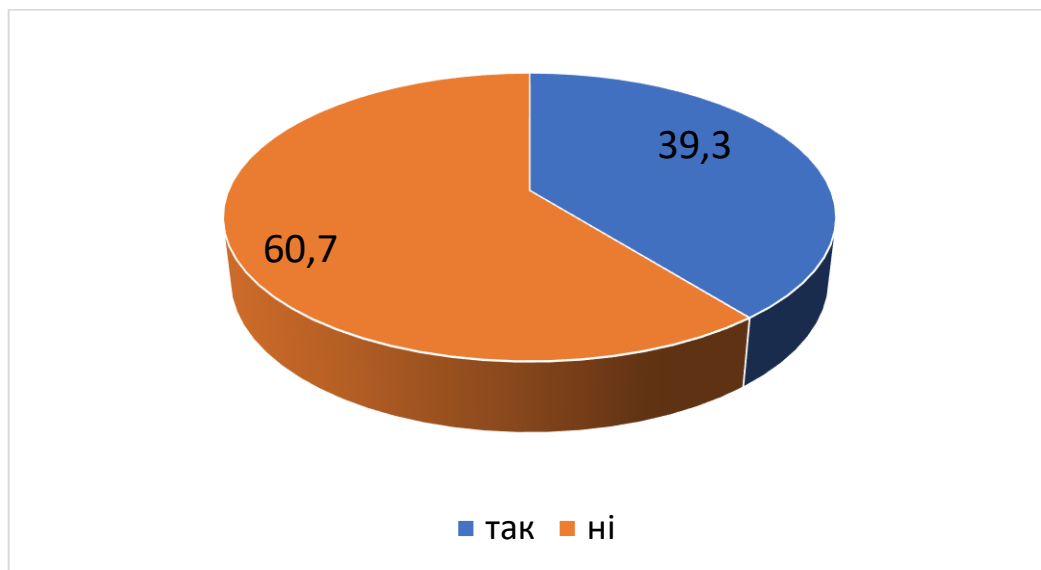


На таблиці 3.4. можемо побачити, що частіше пацієнти приходять за Інгібіторами АПФ.

Таблиця 3.4.

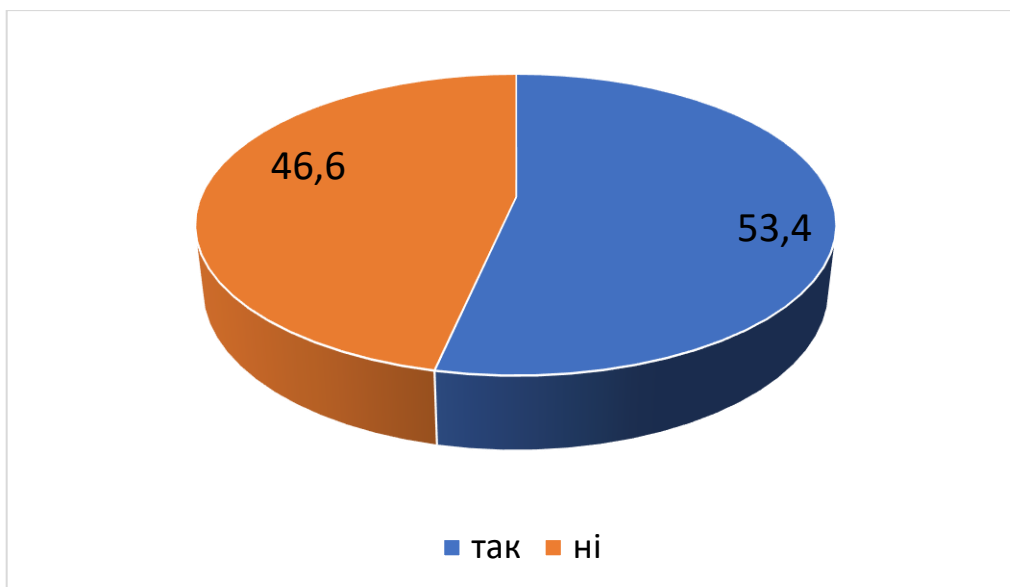


На рис. 3.5. представлено частоту рекомендацій фармацевтів при відпуску антидепресантів щодо раціонального їх вживання. Встановлено, що у 61% випадків не проводилась фармацевтична опіка.



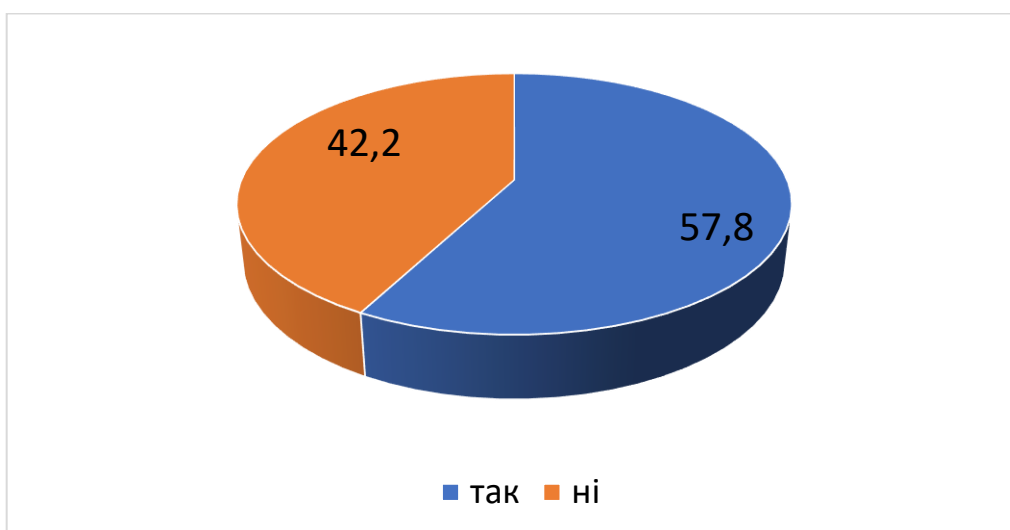
*Рис. 3.5. Надання рекомендацій фармацевтами*

Практично половина (46,6% лікарів) під час призначення антидепресантів не питали у пацієнтів про супутні захворювання. (рис. 3.6)



*Рис. 3.6. Чи уточнював лікар наявність супутніх захворювань при призначення антидепресантів.*

Більше половини фармацевтів (57,8%) не знають про взаємодію антидепресантів з антигіперензивними препаратами.(рис.3.7.)



*Рис. 3.7. Обізнаність фармацевтів в взаємодії*

Як відомо, при одночасному вживанні антидепресантів з блокаторами кальцієвих каналів та блокаторами рецепторів ангіотензину II є ризик надмірного зниження артеріального тиску. Виникнення ортостатичної

гіпотензії завжди слід розглядати як реальний ризик у пацієнтів, яким призначають агоністи/антагоністи зворотного захоплення серотоніну, але особливо у пацієнтів, яким призначають ТЦА, особливо амітриптилін.

Виходячи з основних лідерів продажу антидепресантів у 2022 році , розгляне можливі ризики взаємодії.

#### Лідерами ринку є:

№п/п	Назва (МНН)	Кількість (упаковки)
1	Есциталопрам	515 941
2	Амітриптилін	419 145
3	Флуоксетин	232 524
4	Сертралін	217 713
5	Пароксетин	198 287

На таблиці 3.5. представлені дані щодо впливу антидепресантів на АТ.

#### Вплив антидепресантів на АТ

Таблиця 3.5.

ЛЗ	Особливості ФК	Ризики
Амітриптилін	СУР 2D6, 1A2	Амітриптилін має ефект антагоніста $\alpha$ 1-адренергічних рецепторів, подібний до антигіпертензивного препарату доксазозину, що пояснює можливий ефект ортостатичної гіпотензії.

Есциталопрам	-----	Не виявляє значного впливу на АТ, але знижує ЧСС.
Флуоксетин	СУР 2D6, 3A4	Він є агоністом рецептора сигма-1, які викликають вазодилатацію та падіння систолічного АТ через вивільнення оксиду азоту з ендотеліальних і нейрональних синтаз оксиду азоту. Має антагоністичну дію на рецептори 5-НТ2С, що може призводити до збільшення нейротрансмісій як NE, так і DA. Можливе помірне зниження АТ.
Сертралін	СУР 3A4, 2C19	Рідко викликає артеріальну гіпотензію і вважається безпечним навіть для пацієнтів, які недавно перенесли інфаркт міокарда або нестабільну стенокардію
Пароксетин	СУР 2D6	Пароксетин має відповідну інгібіторну здатність щодо метаболічної активності СУР2D6 і, у поєднанні з метопрололом, може значно

		підвищити рівні метопрололу в крові (у 3–5 разів) і знизити ЧСС і систолічний АТ у пацієнтів як у стані спокою, так і під час фізичного навантаження.
--	--	---

На таблиці 3.6. наведен алгоритм ризиків взаємодії антидепресантів та антигіпертензивних засобів.

### Алгоритм ризиків взаємодії

Таблиця 3.6.

ЛЗ	Ризики	Менеджмент ризиків
Амітриптилін+амлодипін	Можливе підвищення амітриптиліну в крові, що може призвести до серцевих аритмій, судом. Амлодипін може затримувати виведення амітриптиліну з організму та збільшувати його	Дана взаємодія є допустима, але рекомендується знайти альтернативні взаємодії.

	<p>концентрацію в крові.</p> <p>Також може викликати підвищення АТ, особливо при швидкому припиненні амітриптиліну.</p>	
<p>СІЗЗС (флуоксетин, сертралін, пароксетин)+бета блокатори (метопролол,пропранолол), блокатори рецепторів ангіотензину 2 (лозартан, валсартан)</p>	<p>Збільшення антигіпертензивної активності та вплив на рівень артеріального тиску.</p> <p>Уповільнення метаболізму бета-блокаторів, які метаболізуються ізоформою СYP 2D6 та блокаторів ангіотензинових рецепторів, які метаболізуються ізоформою СYP 3A4.</p>	<p>Ретельний моніторинг побічних ефектів або зміна антидепресанту</p>

<p>ТЦА (амітриптилін, нортриптилін)+альфа-адреноблокатори (доксазозин)</p>	<p>Підвищення ризику гіпотензії, аритмія.</p>	<p>Треба оцінити користь та ризик даної комбінації Зміна дози одного з препаратів або замінити на інший антидепресант.</p>
<p>іМАО (фенелзин) +іАПФ (каптоприл, еналаприл)</p>	<p>Ризик розвитку гіпотензії, колапс.</p>	<p>Дана комбінація протипоказана за будь-яких умов.</p>
<p>Амітриптилін+бета-блокатори</p>	<p>Симпатикотонічна дія та кардіотоксичність амітриптиліну. Ризик АГ та тахікардії внаслідок адитивних фармакологічних ефектів.</p>	<p>Дана комбінація допустима, якщо лікар урахував індивідуальні особливості пацієнта, призначив допустиму дозу.</p>

ТЦА+іАПФ	Може виникнути розвиток ортостатичної гіпотензії.	Важливо дотримуватись рекомендацій лікаря щодо режиму застосування та дози, можна адаптувати дозу, щоб зменшити ризик взаємодії.
СІЗЗС+іАПФ	Можливе підсилення гіпотензивної дії ліків. Також є ризик гіперкаліємії, особливо при використанні великих доз СІЗЗС та іАПФ.	Дотримання вказівок лікаря та вчасне повідомлення про небажані реакції або погіршення стану.
СІЗЗС+блокатори кальцієвих каналів	СІЗЗС збільшують рівень серотоніну в крові, тоді як блокатори кальцієвих каналів можуть підвищувати ризик виникнення	Дана комбінація є допустимою, але у разі виникнення будь-яких небажаних

	серотонергічного синдрому.  Збільшення ризику виникнення кардіотоксичних ефектів.	симптомів слід негайно звернутися до лікаря для корекції дози чи зміни тактики лікування.
--	---	---

Серед пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні та приймали антидепресанти разом з антигіпертензивними препаратами-19 пацієнтів( 53%) приймали СІЗЗС+іАПФ, 8 пацієнтів(22%) -СІЗЗС+блокатори кальцієвих каналів. Обидві комбінації є доречними, проте ризики взаємодії є, тому треба спостерігати за станом пацієнта; 3 пацієнти (8%) приймали амітриптилін+бета-блокатори - дана комбінація також допустима, проте СІЗЗС мають менший відсоток взаємодії з антигіпертензивними навідрізу від ТЦА. 4 пацієнти(11%) приймали амлодипін в комбінації з амітриптиліном - дана комбінація має дуже багато ризиків взаємодії, тому краще замінити ТЦА. 2 пацієнти(6%) приймали ТЦА+іАПФ, оскільки дана комбінація має ризики виникнення ортостатичної гіпотензії, слід дотримуватись усіх вказівок лікаря.

Отже, потрібно враховувати можливі ризики взаємодії антидепресантів з іншими лікарськими засобами, тому лікарі, які призначають антидепресанти, мають уточнювати у пацієнтів їх анамнез життя та які, лікарські засоби приймаються.

### 3.2.Рациональний підхід вибору антидепресантів щодо лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією

34% респондентів регулярно приймає антидепресанти (рис 3.8)

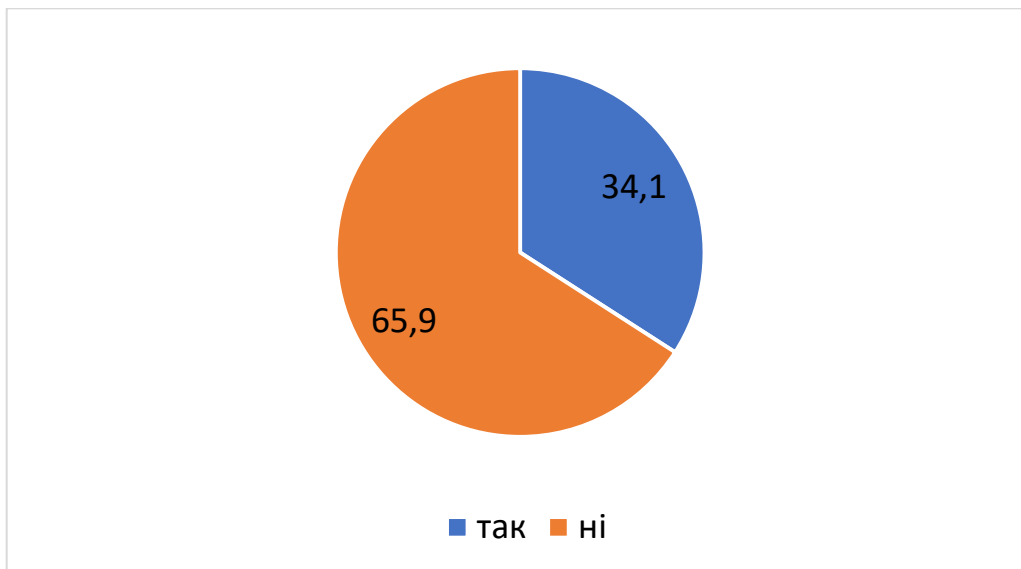


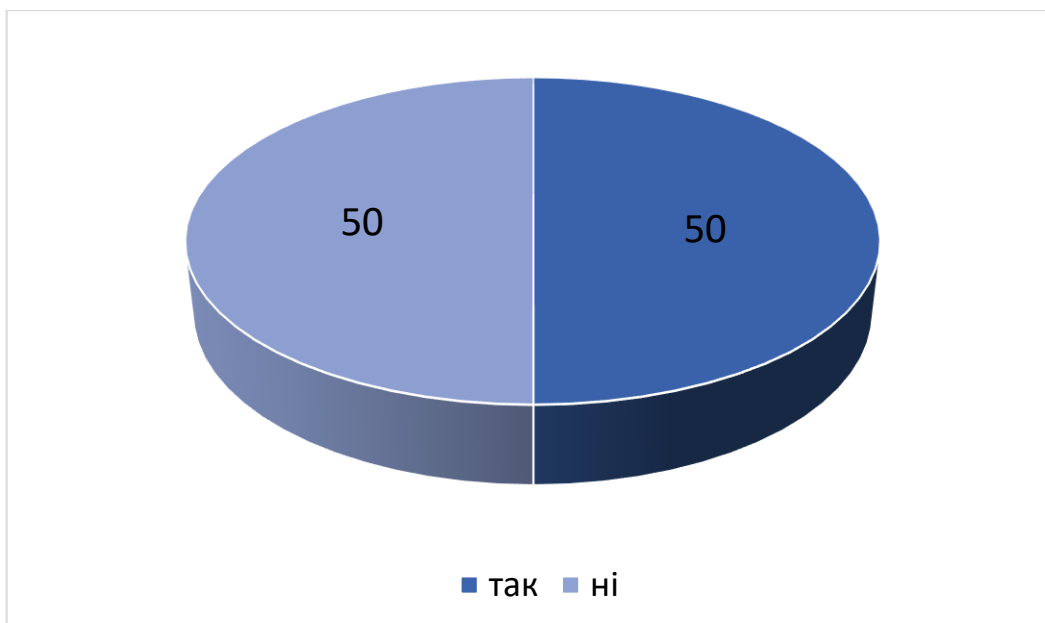
Рис. 3.8. Вживання антидепресантів

За результатами опитування було встановлено, що серед 25 пацієнтів, які приймали антидепресанти - 20 (n=80%) приймали селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) (рис.3.9.), 2 пацієнти приймали інгібітори моноамінооксидази, 3 пацієнти трициклічні антидепресанти.



Рис. 3.9. Групи антидепресантів, які вживали пацієнти

Також важливо відзначити, що за результатами опитування, серед 88 пацієнтів - 44 (n=50%) вважають антидепресанти безпечними ЛЗ (рис. 3.10.)



*Рис. 3.10. Безпечність антидепресантів на думку респондентів*

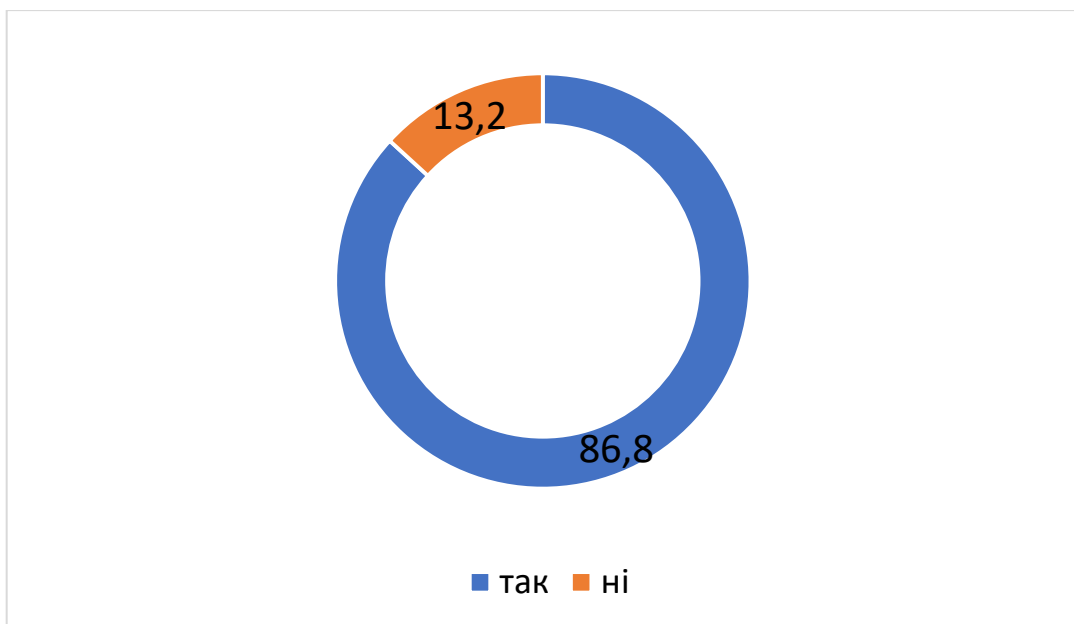
На таблиці 3.7. зображені стани, у зв'язку з якими респонденти приймають антидепресанти. Більшість (65% пацієнтів) вживають антидепресанти у зв'язку з почуттям тривоги або паніки, тоді як 39% - через порушення сну, 37% - через порушення настрою.

*Таблиця 3.7.*

<b>Причини</b>	<b>Абсолютно</b>	<b>%</b>
<b>Порушення настрою</b>	<b>19</b>	<b>36,5</b>
<b>Почуття тривоги/паніки</b>	<b>34</b>	<b>65,4</b>
<b>Тривалий біль</b>	<b>7</b>	<b>13,5</b>

<b>Синдром хронічної втоми</b>	<b>11</b>	<b>21,2</b>
<b>Порушення сну</b>	<b>20</b>	<b>38,5</b>
<b>Інше</b>	<b>7</b>	<b>13,5</b>

На рис. 3.11. можна побачити гарну тенденцію щодо обізнаності пацієнтів, бо 87% знають про можливі побічні ефекти антидепресантів.



*Рис. 3.11. Інформація щодо побічних ефектів антидепресантів*

Після проведення відповідного опитування встановлено, що найчастішими побічними реакціями після прийому антидепресантів, які виявляли пацієнти були: нервозність, тривога, головний біль, безсоння, слабкість, судоми(54%), нудота, блювання, болі в животі(25%). Дані представлено на таблиці 3.8.

Таблиця 3.8.

<b>Побічні реакції</b>	<b>Абс</b>	<b>%</b>
<b>Нудота, блювання, абдомінальний біль</b>	<b>6</b>	<b>25,0</b>
<b>Нервозність, тривога, головний біль</b>	<b>13</b>	<b>54,2</b>
<b>Анорексія з втратою маси тіла</b>	<b>4</b>	<b>16,7</b>
<b>Сухість у роті</b>	<b>3</b>	<b>12,5</b>
<b>Відсутність лібідо</b>	<b>1</b>	<b>4,2</b>
<b>Інші</b>	<b>6</b>	<b>25,0</b>

Майже половина (40%) пацієнтів відмічали небажані реакції при одночасному прийомі антигіпертензивних препаратів та антидепресантів.



*Рис 3.12. Частота небажаних реакцій при прийомі антидепресантів з антигіпертензивними препаратами*

Серед опрацьованих історій хвороб пацієнтів в період з 2017 по 2019р., які страждають на АГ-44(36%)- приймають антидепресанти. На табл. 3.9. можна побачити, що 82% з них приймають селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, а саме сертралін, флуоксетин, пароксетин.

*Таблиця 3.9.*

Група ЛЗ	Частота вживання	
	Абсолютно	%
СІЗЗС	36	82
ІМАО	4	9
Трициклічні антидепресанти	4	9

Оскільки СІЗЗС зменшують ризик ССЗ через зменшення активації тромбоцитів і шляхом відновлення варіабельності ритму серця-схема лікування у 82% є раціональною.

### **3.3.Висновок**

Проаналізувавши клінічні випадки лікування депресії у пацієнтів із АГ можна зробити висновок, що лікування потребує індивідуального вибору лікарських засобів для кожного пацієнта. Призначаючи фармакотерапію необхідно враховувати наявність супутніх захворювань, можливість лікарських взаємодій та розвитку несприятливих побічних реакцій. Важливою складовою ефективного лікування є взаємодія лікар-фармацевт та дотримання комплаєнсу пацієнтами.

При застосуванні у пацієнтів антидепресантів разом із антигіпертензивними лікарськими засобами необхідно користуватись попередньо розробленими алгоритмом сумісного використання ліків.

## ВИСНОВКИ

У роботі науково обґрунтовано методичний підхід до удосконалення застосування антидепресантів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

1. Встановлено за результатами анкетування- 58%пацієнтів для лікування АГ приймають інгібітори АПФ, 21% - блокатори рецепторів ангіотензину II, 17% - діуретики, 4% - блокатори кальцієвих каналів.

Серед пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні- іАПФ-48%, блокатори кальцієвих каналів-32%, діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину 2 по 6%, бета-адреноблокатори-8%.

2. За результатами анкетування виявлено, що серед пацієнтів із артеріальною гіпертензією 34% пацієнтів вживають антидепресанти, з них 80%- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, 9% - інгібітори моноамінооксидази, 11% – трициклічні антидепресанти.

За результатами історій хвороб, СІЗЗС-82%, ІМАО та трициклічні антидепресанти по 9%. При цьому 47% лікарів при призначенні антидепресантів не питають про супутні захворювання, а лише 40% аптечних працівників надають рекомендації щодо застосування антидепресантів, тоді як 40% пацієнтів при вживанні антигіпертензивних препаратів з антидепресантами відмічали побічні реакції лікарських засобів.

3. За результатами опрацьованих історій хвороб виявлено, що 36% пацієнтів приймали антидепресанти та антигіпертензивні засоби одночасно. 53%- приймали СІЗЗС + іАПФ, 22% -СІЗЗС+блокатори кальцієвих каналів. 8%- приймали амітриптилін+бета-блокатори, 11%- приймали амлодипін в комбінації з амітриптиліном, 6%- приймали ТЦА+іАПФ. Оскільки виявлено дуже багато ризиків взаємодії, надання якісної фармацевтичної опіки є необхідною умовою для досягнення максимально ефективною та безпечною

терапії. Зокрема, якісна фармацевтична опіка можлива при дотриманні аптечними працівниками протоколу провізора та виборі індивідуальної фармакотерапії для кожного пацієнта.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ashraf M et al., 2020
2. World Health Organization . *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*, 2017.
3. Bacon SL, 2014
4. В. И. Коростий // Український вісник психоневрології, 2013
5. *Front Cardiovasc Med.* , 2021
6. Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature*, 2014
7. Meng L, Chen D, Yang Y, Zheng Y, Hui R. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens*, 2012
8. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Campbell NR, Eliasziw M, Campbell TS. Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study. *Psychosom Med*, 2009
9. Slavich GM, Sacher J. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: Extending Social Signal Transduction Theory of Depression to account for sex differences in mood disorders. *Psychopharmacology*, 2019
10. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017
11. Kao WT, Chang CL, Lin CH, Wu SL, Lin SL, Lung FW. Gender disparity in the risk of hypertension in subjects with major depressive disorder. *Front Psychiatry*, 2019
12. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016

13. Calvi A, Fischetti I, Verzicco I, Belvederi Murri M, Zanetidou S, Volpi R, Coghi P, Tedeschi S, Amore M, Cabassi A. Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure. *Front Cardiovasc Med*. 2021
14. Dawood T, Schlaich M, Brown A, Lambert G. Depression and blood pressure control: all antidepressants are not the same. *Hypertension*. 2009
15. Fossa AA, Wisialowski TA, Cremers T, van der Hart M, Tseng E, Deng S, et al.. Improved preclinical cardiovascular therapeutic indices with long-term inhibition of norepinephrine reuptake using reboxetine. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012
16. Thase ME, Haight BR, Johnson MC, Hunt T, Krishen A, Fleck RJ, et al.. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of sustained-release bupropion on blood pressure in individuals with mild untreated hypertension. *J Clin Psychopharmacol*. 2008
17. Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Postert T, Linka T, Rotterdam S, et al.. Autonomic neurocardiac function in patients with major depression and effects of antidepressive treatment with nefazodone. *J Affect Disord*. 2001
18. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, et al.. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol*. 2016
19. Proudman RGW, Pupo AS, Baker JG. The affinity and selectivity of  $\alpha$ -adrenoceptor antagonists, antidepressants, and antipsychotics for the human  $\alpha$ 1A,  $\alpha$ 1B, and  $\alpha$ 1D-adrenoceptors. *Pharmacol Res Perspect*. 2020
20. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry*. 2003
21. Toni G, Belvederi Murri M, Piepoli M, Zanetidou S, Cabassi A, Squatrito S, et al.. Physical exercise for late-life depression: effects on heart rate variability. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016
22. Delaney JA, Oddson BE, Kramer H, Shea S, Psaty BM, McClelland RL. Baseline depressive symptoms are not associated with clinically important

levels of incident hypertension during two years of follow-up: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2010

23. Crookes DM, Demmer RT, Keyes KM, Koenen KC, Suglia SF. Depressive symptoms, antidepressant use, and hypertension in young adulthood. *Epidemiology*. 2018

24. Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrøm CT, Torp-Pedersen C, Berk M, Gerds TA. Antihypertensive drugs and risk of depression: a nationwide population-based study. *Hypertension*. 2020

25. Ranchord AM, Spertus JA, Buchanan DM, Gosch KL, Chan PS. Initiation of  $\beta$ -blocker therapy and depression after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2016

26. Agustini B, Mohebbi M, Woods RL, McNeil JJ, Nelson MR, Shah RC, et al. The association of antihypertensive use and depressive symptoms in a large older population with hypertension living in Australia and the United States: a cross-sectional study. *J Hum Hypertens*. 2020

27. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, et al. 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

28. Cao YY, Xiang X, Song J, Tian YH, Wang MY, Wang XW, Li M, Huang Z, Wu Y, Wu T, et al. Distinct effects of antihypertensives on depression in the real-world setting: a retrospective cohort study. *J Affect Disord*. 2019

29. Shaw RJ, Mackay D, Pell JP, Padmanabhan S, Bailey DS, Smith DJ. The relationship between antihypertensive medications and mood disorders: analysis of linked healthcare data for 1.8 million patients [published online January 24, 2020]. *Psychol Med*. 2020

30. Williams LJ, Pasco JA, Kessing LV, Quirk SE, Fernandes BS, Berk M. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of mood disorders. **Psychother Psychosom.** 2016
31. Rygiel K. Can angiotensin-converting enzyme inhibitors impact cognitive decline in early stages of Alzheimer's disease? An overview of research evidence in the elderly patient population. **J Postgrad Med.** 2016
32. Grover MP, Ballouz S, Mohanasundaram KA, George RA, Sherman CD, Crowley TM, Wouters MA. Identification of novel therapeutics for complex diseases from genome-wide association data. **BMC Med Genomics.** 2014
33. Annerbrink K, Jönsson EG, Olsson M, Nilsson S, Sedvall GC, Anckarsäter H, Eriksson E. Associations between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and monoamine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid. **Psychiatry Res.** 2010
34. Kessing LV, Rytgaard HC, Gerds TA, Berk M, Ekstrøm CT, Andersen PK. New drug candidates for depression - a nationwide population-based study. **Acta Psychiatr Scand.** 2019
35. Brownstein DJ, Salagre E, Köhler C, Stubbs B, Vian J, Pereira C, Chavarria V, Karmakar C, Turner A, Quevedo J, et al. Blockade of the angiotensin system improves mental health domain of quality of life: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Aust N Z J Psychiatry.** 2018
36. Plein H, Berk M, Eppel S, Butkow N. Augmented platelet calcium uptake in response to serotonin stimulation in patients with major depression measured using Mn<sup>2+</sup> influx and 45Ca<sup>2+</sup> uptake. **Life Sci.** 2000
37. Saddala MS, Lennikov A, Mukwaya A, Yang Y, Hill MA, Lagali N, Huang H. Discovery of novel L-type voltage-gated calcium channel blockers and application for the prevention of inflammation and angiogenesis. **J Neuroinflammation.** 2020

38. Andrade A, Brennecke A, Mallat S, Brown J, Gomez-Rivadeneira J, Czepiel N, Londrigan L. Genetic associations between voltage-gated calcium channels and psychiatric disorders.**Int J Mol Sci.** 2019
39. Fujiwara N, Tanaka A, Kawaguchi A, Tago M, Oyama JI, Uchida Y, Matsunaga K, Moroe K, Toyoda S, Inoue T, et al; APEQ Study Investigators. Association between blood pressure lowering and quality of life by treatment of Azilsartan.**Int Heart J.** 2017
40. Dubovsky SL. Applications of calcium channel blockers in psychiatry: pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of treatment of bipolar disorder.**Expert Opin Drug Metab Toxicol.** 2019
41. Cipriani A, Saunders K, Attenburrow MJ, Stefaniak J, Panchal P, Stockton S, Lane TA, Tunbridge EM, Geddes JR, Harrison PJ. A systematic review of calcium channel antagonists in bipolar disorder and some considerations for their future development.**Mol Psychiatry.** 2016
42. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.**J Am Coll Cardiol.** 2013
43. Avorn J, Everitt DE, Weiss S. Increased antidepressant use in patients prescribed beta-blockers.**JAMA.** 1986
44. Liu Y, Zhou X, Zhu D, Chen J, Qin B, Zhang Y, Wang X, Yang D, Meng H, Luo Q, et al. Is pindolol augmentation effective in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors? A systematic review and meta-analysis.**Hum Psychopharmacol.** 2015

45. Kim C, Duan L, Phan DQ, Lee MS. Frequency of utilization of beta blockers in patients with heart failure and depression and their effect on mortality. **Am J Cardiol.** 2019
46. Scalco AZ, Scalco MZ, Azul JB, Lotufo Neto F. Hypertension and depression. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005 Jun;60(3):241-50. doi: 10.1590/s1807-59322005000300010. Epub 2005 Jun
47. Licht CM, de Geus EJ, Seldenrijk A, van Hout HP, Zitman FG, van Dyck R, Penninx BW. Depression Is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. **Hypertension.** 2009
48. Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. *CNS Drugs.* 2020
49. Morreale MK, Wake LA. Psychiatric Medications and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2020
50. Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань // Артеріальна гіпертензія. — 2008. — No 2 (2). — С. 13-18
51. Горбась І.М., Смирнова О.О., Кваша І.П., Дорогой А.П. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень // Артеріальна гіпертензія. 2010. — No 6(14). — С. 51-67