

Возможности коррекции когнитивных функций и тревожно-депрессивных расстройств в комплексной терапии артериальной гипертензии в зависимости от функционального состояния почек

А.В. Курята, К.Г. Карапетян, Н.И. Бардаченко, И.П. Гармиш
 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме. В статье представлены результаты оценки влияния препарата «Армадин-Лонг» на когнитивные функции и тревожно-депрессивные расстройства в комплексной терапии артериальной гипертензии в зависимости от функционального состояния почек. Дисциркуляторная энцефалопатия обуславливает сохранение субъективной неврологической клинической симптоматики с преобладанием таких симптомов, как головная боль, снижение настроения, быстрая утомляемость, на фоне проявлений когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств даже после достижения целевых значений АД.

Применение препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) во многих исследованиях продемонстрировало эффективность коррективы неврологической, когнитивной и психоэмоциональной симптоматики благодаря антигипоксантами эффекту и влиянию на уровень дофамина в мозговой ткани. Нашей задачей являлась оценка эффективности и безопасности ЭМГПС у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек.

Из препаратов ЭМГПС был выбран Армадин-Лонг 500 мг, как единственный, который выпускается в форме модифицированного высвобождения, с возможностью однократного приема в сутки. Две группы, получавшие Армадин-Лонг 500 мг отличались по уровню СКФ, а в качестве группы сравнения использовалась третья группа, получавшая стандартную терапию.

В первой и второй группе к концу исследования выраженность субъективной симптоматики достоверно уменьшилась, в частности головная боль уменьшилась на 46,2 и 41,7% соответственно, а в группе сравнения уменьшение составило 16,6%.

Включение в комплексную терапию артериальной гипертензии препарата «Армадин-Лонг» обусловило дополнительную клиническую эффективность, а именно положительную динамику по основным шкалам (MoCA, тест рисования часов, госпитальная шкала тревоги (HADS-T) и депрессии (HADS-D)) в обеих группах клинического наблюдения.

Ключевые слова: когнитивные функции, тревожно-депрессивные расстройства, комплексная терапия, артериальная гипертензия, функциональное состояние почек, Армадин-Лонг.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы во всем мире и в Украине в частности [1, 8]. Распространенность АГ составляет 26,4% всего взрослого населения планеты, в целом это почти один миллиард человек [9]. По оценкам ВОЗ, эта цифра вырастет до 29% (1,5 млрд) к 2025 году. На сегодняшний день одним из важнейших вопросов является

© А.В. Курята, К.Г. Карапетян, Н.И. Бардаченко, И.П. Гармиш

профилактика поражения «органов-мишеней». Сосудистая система и вещество головного мозга наряду с сердцем, почками и сетчаткой глаза являются «органами-мишенями» АГ, причем функциональные и органические изменения головного мозга и связанная с ними симптоматика часто занимают ведущее место в клинической картине АГ. АГ является главным фактором риска развития инсульта, а следовательно, ведущей причиной инвалидности среди работоспособ-

ного населения. Цереброваскулярные осложнения — мозговой инсульт (МИ) и транзиторная ишемическая атака (ТИА) — значительно ухудшают качество жизни и прогноз у пациентов с АГ. Наряду с этим хорошо известно, что гипертензия также ассоциируется с развитием асимптомного поражения головного мозга [10]. Основную опасность для нервных клеток при ишемическом поражении головного мозга представляет образование активных форм кислорода, накапливающихся в промежуточных звеньях дыхательной цепи. Активация процессов перекисного окисления липидов, истощение эндогенных антиоксидантов и нарушение регуляторных механизмов антирадикальной защиты рассматриваются как ключевые звенья повреждения нейронов [7]. Первыми клиническими проявлениями этих патологических процессов будут снижение когнитивных процессов и нарушения в психоэмоциональной сфере.

Среди 5 основных групп антигипертензивных препаратов антагонисты кальция и сартаны имеют доказанную эффективность в отношении профилактики цереброваскулярных осложнений [5, 6, 11]. Многочисленные исследования подтвердили способность антагонистов кальция достоверно снижать риск развития инсультов в сравнении с другими группами антигипертензивных препаратов [1, 12]. Сартаны также играют важную роль в обеспечении защиты головного мозга при АГ, прямо воздействуя на ангиотензиновые АТ₂-рецепторы в нейронах и эндотелии мозговых сосудов, улучшая когнитивные функции у пожилых пациентов (SCOPE, LIFE) [6, 13].

Не вызывает сомнений, что профилактика поражения головного мозга в первую очередь сводится к контролю артериального давления [12]. Но гипертоническая болезнь (ГБ) имеет разнообразную симптоматику, терапия которой сводится не только к контролю АГ. Не всегда снижение АД ведет к коррекции таких симптомов, как головная боль, головокружение, рассеянность, быстрая утомляемость, пониженное настроение, ухудшение памяти.

Исходя из современных представлений о сложности и многокомпонентности механизмов развития острой и хронической ишемии мозга, приоритетными являются мультимодальные стратегии лечения с использованием лекарственных средств, обладающих множественными по отношению к ишемии механизмами действия, например этилметилгидроксипиридина сукци-

нат (ЭМГПС) [2, 3, 11]. Среди препаратов ЭМГПС на фармацевтическом рынке Украины повышенного внимания заслуживает отечественный препарат «Армадин» НПФ «Микрохим». «Армадин» выпускается в виде раствора для инъекций, содержащего 50 мг/мл, таблеток по 125 мг и таблеток пролонгированного действия по 300, 500 мг. Механизм действия обусловлен его антиоксидантной и мембранопротекторной активностью. Препарат способствует активации основных ферментов антиоксидантных систем, обеспечивает мембраностабилизирующий эффект путем связывания свободных радикалов и увеличивает продукцию АТФ за счет активации окислительных процессов в цикле Кребса [14]. Назначение препарата «Армадин» пациентам с артериальной гипертензией может способствовать уменьшению объективной и субъективной симптоматики со стороны головного мозга и улучшению качества жизни пациентов.

Цель исследования — оценить влияние препарата «Армадин-Лонг» на когнитивные функции и тревожно-депрессивные расстройства в комплексной терапии артериальной гипертензии в зависимости от функционального состояния почек.

Материалы и методы

В исследование были включены 37 пациентов (средний возраст $63,7 \pm 6,4$ года), среди них 14 мужчин ($61,6 \pm 5,2$ года) и 23 женщины ($65,8 \pm 6,1$ года), которым был выставлен диагноз «гипертоническая болезнь II стадия». Пациентов включали в исследование на фоне медикаментозной коррекции артериальной гипертензии. Средняя длительность заболевания составила $6,2 \pm 1,7$ года. Средний уровень систолического артериального давления (САД) составил $147,9 \pm 2,1$ мм рт.ст., средний уровень диастолического артериального давления (ДАД) — $92,6 \pm 1,9$ мм рт.ст. У 4 (10,8%) пациентов диагностировано ожирение II степени (35 <индекс массы тела (ИМТ) <39,9), у 8 (21,6%) — ожирение I степени (30 <ИМТ <34,9), избыточная масса тела (25 <ИМТ <29,9) диагностирована у 10 (27%) пациентов, нормальная масса тела (18,5 <ИМТ <24,9) — у 15 (40,5%) пациентов.

ГБ диагностировали согласно Приказу Министерства здравоохранения Украины № 384 от 24.05.2012 г. и рекомендациям Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC) по лечению АГ, 2013 [4, 15].

Критерии включения в исследование: ГБ II стадии, АД <150/90 мм рт.ст. на фоне медикаментозной коррекции, возраст 45-75 лет, СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м², информированное согласие пациента.

Критерии исключения из исследования: использование ноотропных, психотропных препаратов в течение последних трех месяцев, онкологические заболевания, сахарный диабет 1-го типа, гипотиреоз и тиреотоксикоз, стабильная стенокардия напряжения ФК III-IV, хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК, нарушения ритма, требующие медикаментозной коррекции, СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², печеночная недостаточность (повышение уровня АСТ/АЛТ в 3 раза), анемия (гемоглобин менее 120 г/л), индивидуальная непереносимость препарата.

Все пациенты получали терапию согласно Приказу Министерства здравоохранения Украины № 384 от 24.05.2012 г. Был выполнен следующий план обследования: общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови (определение уровня АЛТ, АСТ, креатинина), расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ рассчитывали по формуле MDRD), общеклинический анализ мочи, определение суточной протеинурии, выполнение электрокардиограммы, эхокардиографии, дневник контроля артериального давления и частоты сердечных сокращений.

После консультации невропатолога всем пациентам был выставлен диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия».

Для определения степени когнитивных нарушений были использованы следующие шкалы: Монреальская шкала оценки когнитивных нарушений (MoCA), госпитальная шкала тревоги (HADS-T), госпитальная шкала депрессии (HADS-D), тест рисования часов.

Пациентам также было предложено оценить эффективность проводимого лечения по трехбалльной шкале («3» — удовлетворительно, «4» — хорошо, «5» — отлично).

Пациенты были распределены на две группы в зависимости от уровня СКФ. Первую группу составили пациенты с ГБ с сохраненной функцией почек (СКФ >90 мл/мин/1,73 м²), которым к стандартной антигипертензивной терапии был добавлен препарат «Армадин-Лонг»; вторую группу — пациенты с ГБ со сниженной функцией почек (60 мл/мин/1,73 м² < СКФ <90 мл/мин/1,73 м²), которым также к антигипертензивной терапии был добавлен

препарат «Армадин-Лонг»; и пациенты контрольной группы, которые получали только «базисную» терапию в рамках Приказа Министерства здравоохранения Украины № 384 от 24.05.2012 г. (СКФ >60 мл/мин/1,73 м²).

Длительность наблюдения составила 40 дней, за это время пациенты первых двух групп ежедневно получали препарат «Армадин-Лонг» в дозировке 500 мг. «Армадин-Лонг» — пролонгированная лекарственная форма, в составе которой находится молекула 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат. Особенностью препарата является равномерное высвобождение действующего вещества в течение 10-12 часов, что снижает вероятность возникновения побочных эффектов.

Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и после одобрения локальной этической комиссии лечебного учреждения.

Статистический анализ проводился с помощью Microsoft Excel 2010 (Microsoft), STATISTICA for Windows 7.0 (StatSoft Inc., США). Рассчитывали средние показатели и ошибку средней. Достоверность различий определяли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение

Согласно основным клинико-анамнестическим характеристикам исследуемые группы существенно не отличались друг от друга (табл. 1).

Таблица 1 Клиническая характеристика групп пациентов

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Контрольная группа
Количество больных, n	13	12	12
Пол, м:ж	5:8	4:8	5:7
Возраст, лет	62,7±5,9	64,1±6,1	61,2±7,1
Длительность заболевания, лет	5,7±1,01	6,1±1,2	5,9±1,1
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	147,5±6,9	146,3±7,4	149,6±5,1
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	92,9±8,1	93,6±7,8	92,1±5,9
Частота сердечных сокращений	76,4±8,3	78,7±6,6	73,9±7,1
Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²	96,2±2,7	68,5±1,6	91,8±2,3
Показатели эхокардиографии			
Фракция выброса, %	61,5±2,6	59,8±1,9	60,2±2,1

Некоторая особенность гипотензивной терапии во второй группе обусловлена снижением функции почек и нефрологическими рекомендациями (табл. 2).

Таблица 2 Антигипертензивная терапия среди пациентов всех групп

Антигипертензивные препараты	Первая группа, % (n)	Вторая группа, % (n)	Контрольная группа, % (n)
Ингибиторы АПФ	38,8% (5)	58,3% (7)	33,3% (4)
Сартаны	38,5% (5)	41,7% (5)	50% (6)
β-блокаторы	30,8% (4)	0	16,7% (2)
Антагонисты кальция	15,4% (2)	33,3% (4)	25% (3)
Тиазидные диуретики	23,1% (3)	25% (3)	25% (3)

У пациентов в начале исследования преобладала такая субъективная симптоматика, как головная боль — у 29 (78,4%) пациентов, быстрая утомляемость — у 28 (75,7%) и пониженное настроение — у 24 (64,9%), см. табл. 3. В первой и второй группе к концу исследования выраженность этих симптомов достоверно уменьшилась. Так, количество пациентов с жалобами на головную боль уменьшилось на 6 (46,2%) человек в первой группе, на 5 (41,7%) — во второй. Количество пациентов, отмечающих пониженное настроение, уменьшилось в первой группе на 5 (38,5%) человек, во второй — на 4 (33,4%) ($p < 0,01$), см. табл. 3. Особенности динамики клинических проявлений в исследуемых группах не выявлено.

Особое внимание уделялось динамике показателей шкалы MoCA как наиболее чувствительной при легких когнитивных нарушениях. В первой группе до лечения результаты по MoCA составили $25,4 \pm 0,42$ балла, во второй — $25,6 \pm 0,39$ балла, в контрольной группе — $25,7 \pm 0,41$ балла. Наиболее частыми у всех больных были нарушения внимания, памяти и концентрации внимания. В первой группе

Таблица 3 Динамика клинической картины ГБ до и после лечения

Симптомы	Первая группа (n=13)		Вторая группа (n=12)		Контрольная группа (n=12)	
	До лечения, % (n)	После лечения, % (n)	До лечения, % (n)	После лечения, % (n)	До лечения, % (n)	После лечения, % (n)
Головная боль	76,9% (10)	30,8% (4)	75% (9)	33,3% (4)	83,3% (10)	66,7% (8)
Головокружение	46,2% (6)	30,8% (4)	50% (6)	33,3% (4)	58,3% (7)	58,3% (7)
Рассеянность	61,5% (8)	30,8% (4)	58,3% (7)	33,3% (4)	66,7% (8)	50% (6)
Быстрая утомляемость	76,9% (10)	53,8% (7)	75% (9)	66,7% (8)	75% (9)	58,3% (7)
Пониженное настроение	69,2% (9)	30,8% (4)	58,3% (7)	25% (3)	66,7% (8)	50% (6)
Ухудшение памяти	53,8% (7)	38,5% (5)	50% (6)	25% (3)	41,7% (5)	41,7% (5)

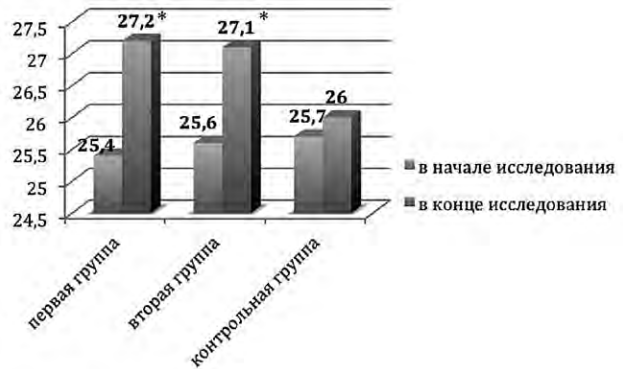


Рисунок 1 Динамика показателей Монреальской шкалы оценки когнитивных нарушений среди пациентов с гипертонической болезнью

* — достоверность различий показателей до и после лечения ($p < 0,01$)

количество больных, у которых результаты шкалы MoCA в конце исследования можно было оценить как норма, выросло на 6 (46,2%) человек, во второй — на 6 (50%), в третьей — на 3 (25%). В первой группе показатель вырос до $27,2 \pm 0,44$ балла ($p < 0,01$), во второй — до $27,1 \pm 0,42$ балла ($p < 0,01$), в контрольной группе — до $26 \pm 0,39$ балла ($p > 0,05$) (рис. 1). К концу исследования отмечалась положительная динамика в основных группах: в первой — +7,1%, во второй — +5,9%, в контрольной — +1,2% ($p > 0,05$), при достоверно более выраженной динамике в группах наблюдения на фоне использования препарата «Армадин-Лонг».

В начале исследования показатели тревожности и депрессии достоверно не отличались в трех группах. Показатель тревожности в первой группе составил $9,57 \pm 0,3$ балла, во второй — $9,61 \pm 0,31$ балла, в контрольной — $9,37 \pm 0,25$ балла; показатель депрессии в первой группе составил $9,1 \pm 0,29$ балла, во второй — $9,07 \pm 0,27$ балла, в контрольной — $8,97 \pm 0,35$ балла. В конце исследования изменение показателей шкал тревоги и депрессии (HADS-T, HADS-D) продемонстрировало улучшение общего самочувствия пациентов и уменьшение выраженности тревожно-депрессивных расстройств. Так, в первой группе количество пациентов с субклинически выраженной тревогой уменьшилось на 6 (46,2%) человек, во второй — на 5 (41,7%). Количество пациентов с субклинически выраженной

тревоги и депрессии (HADS-T, HADS-D) продемонстрировало улучшение общего самочувствия пациентов и уменьшение выраженности тревожно-депрессивных расстройств. Так, в первой группе количество пациентов с субклинически выраженной тревогой уменьшилось на 6 (46,2%) человек, во второй — на 5 (41,7%). Количество пациентов с субклинически выраженной

депрессией в первой группе уменьшилось на 4 (30,8%) человека, во второй — на 3 (25%) ($p < 0,05$). Более выраженная положительная динамика наблюдалась среди первой и второй групп, в которых в дополнение к стандартной терапии гипертонической болезни пациенты получали препарат «Армадин-Лонг». Уровень тревожности в первой группе снизился на 41,8% (до $5,57 \pm 0,2$) ($p < 0,05$), во второй — на 39,3% (до $5,83 \pm 0,23$) ($p < 0,05$), в контрольной — на 22,8% (до $7,23 \pm 0,19$) ($p > 0,05$). Уровень депрессии в первой группе снизился на 23,4% (до $6,97 \pm 0,23$) ($p < 0,05$), во второй — на 25,3% (до $6,78 \pm 0,22$) ($p < 0,05$), в контрольной — на 6,1% (до $8,43 \pm 0,33$) ($p > 0,05$), см. рис. 2, 3.

В тесте рисования часов к сороковому дню с заданием достоверно лучше справлялись в группах, где к стандартной терапии гипертонической болезни был добавлен препарат «Армадин-Лонг». Количество баллов в первой группе выросло на 1,46 (+18,9%, $p < 0,01$), во второй — на 1,33 (+16,8%, $p < 0,01$), в контрольной — на 0,75 (+9,8%, $p > 0,05$), см. рис. 4.

Все пациенты обеих групп отмечали субъективное улучшение самочувствия на фоне

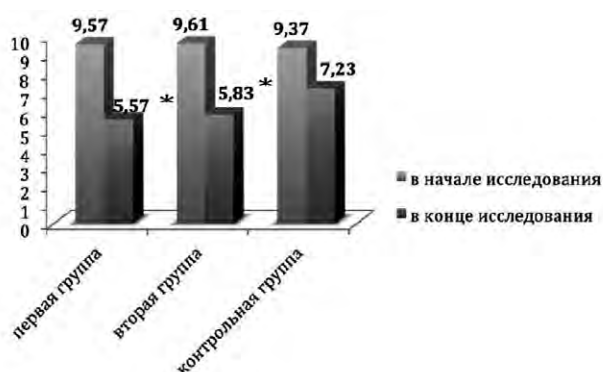


Рисунок 2 Динамика уровня тревожности

* — достоверность различий показателей до и после лечения ($p < 0,05$)

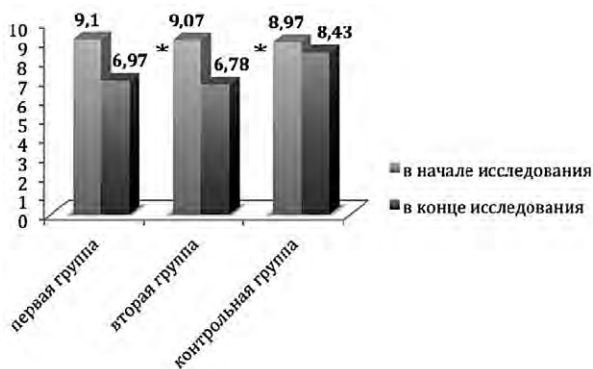


Рисунок 3 Динамика уровня депрессии

* — достоверность различий показателей до и после лечения ($p < 0,05$)

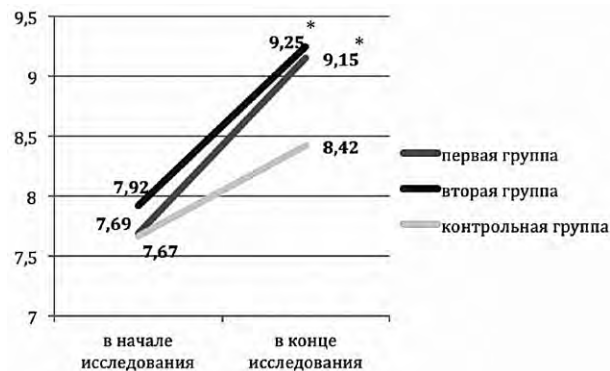


Рисунок 4 Динамика показателей по тесту рисования часов среди пациентов с гипертонической болезнью на фоне приема препарата «Армадин-Лонг»

* — достоверность различий показателей до и после лечения ($p < 0,01$)

дополнения антигипертензивной терапии препаратом «Армадин-Лонг». Согласно трехбалльной шкале оценки эффективности лечения пациентом большинство пациентов первой группы оценили эффективность терапии как «хорошо» — 69,2% (9 человек), второй группы — 75% (9 человек), см. табл. 4.

«Армадин-Лонг» продемонстрировал сопоставимую эффективность в исследуемых группах, что свидетельствует об отсутствии влияния снижения функции почек ($60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2 < \text{СКФ} < 90 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$) на клиническую эффективность данного препарата.

За время наблюдения среди пациентов, принимающих препарат «Армадин-Лонг», не было зарегистрировано выраженных побочных реакций, требующих отмены препарата. Больные отмечали хорошую переносимость препарата, отрицательной динамики со стороны сопутствующей патологии не зарегистрировано, необходимости в коррекции антигипертензивной терапии не было.

Выводы

1. АГ в условиях медикаментозной коррекции ассоциируется с сохранением неврологической клинической симптоматики и преобладанием таких симптомов, как голов-

Таблица 4 Оценка эффективности терапии пациентом

Показатель в баллах	Первая группа, n (%)	Вторая группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)
«Удовлетворительно»	1 (7,7%)	1 (8,3%)	5 (41,7%)
«Хорошо»	9 (69,2%)	9 (75%)	7 (58,3%)
«Отлично»	3 (23,1%)	2 (16,7%)	0

- ная боль, снижение настроения, быстрая утомляемость. Одновременно проявления когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств выявлено у 17 и 16 пациентов в обеих исследуемых группах соответственно. Достоверного различия по группам в диапазоне СКФ >60 мл/мин/1,73 м² не зарегистрировано.
2. Включение в комплексную терапию артериальной гипертензии препарата «Армадин-Лонг» обусловило дополнительную клиническую эффективность, а именно положительную динамику по основным шкалам (MoCA, тест рисования часов, госпитальная шкала тревоги (HADS-T) и депрессии (HADS-D)) в обеих группах клинического наблюдения.
 3. Препарат «Армадин-Лонг» продемонстрировал хорошую переносимость и высокую безопасность, а также получил положительную оценку со стороны пациентов.

Список использованной литературы

1. Дигидропиридиновые производные блокаторов медленных кальциевых каналов и фиксированные комбинации, созданные на их основе, в лечении пациентов с артериальной гипертензией / А.Е. Березин // Український медичний часопис. — 2015. — № 3 (107). — С. 38-43.
2. Клінічні особливості перебігу гострих порушень мозкового кровообігу у хворих з метаболічним синдромом / Т.І. Насонова // Международный неврологический журнал. — 2008. — № 1 (17). — С. 21-27.
3. Мультимодальная стратегия нейропротекции при инсульте: результаты российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы «Сокол» / Г.Р. Табаева // Здоров'я України. — 2013. — № 21 (322). — С. 50-51.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 24 травня 2012 року № 384 «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія».
5. Антигипертензивная эффективность Эднита (эналаприла малеата) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией: результаты открытого многоцентрового исследования / Ю.Н. Сиренко, А.Д. Радченко // Український медичний часопис. — 2001. — № 4 (24). — С. 115-121.
6. Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты / Г.В. Дзяк, А.А. Ханюков, Ю.П. Люлька, О.В. Писаревская // Український медичний часопис. — 2009. — № 1 (69). — С. 17-25.
7. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимализация неблагоприятного прогноза / В.Н. Шишкова // Терапевтический архив. — 2014. — № 8. — С. 113-118.
8. Burden of hypertension analysis of worldwide data / P. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P. Muntner // J. Global. Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 217-223.
9. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study / W.T. Jr. Longstreth, T.A. Manolio, A. Arnold, G.L. Burke, N. Bryan, C.A. Jungreis, P.L. Enright, D. O'Leary, L. Fried // Stroke. — 1996. — Vol. 27. — P. 1274-1282.
10. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study / F.E. Leeuw, M. Oudkerk, J.C. Wittema, A. Hofman // Brain. — 2002. — Vol. 125. — P. 765-772.
11. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention / G. Reboldi, F. Angeli, R. Gattobigio, M. Bentivoglio, L. Thijs, J.A. Staessen, C. Porcellati // Hypertension. — 2005. — Vol. 46. — P. 386-392.
12. MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) / J. Schrader, S. Luders, A. Kulschewski, F. Hammersen, K. Plate, J. Berger, W. Zidek // Stroke. — 2005. — Vol. 36. — P. 1218-1226.
13. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis / G. Reboldi, F. Angeli, C. Cavallini, G. Gentile, G. Mancia, P. Verdecchia // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26. — P. 1282-1289.
14. Pathogenesis of Target Organ Damage in Hypertension: Role of Mitochondrial Oxidative Stress / S. Rubattu, B. Pagliaro, G. Pierelli // Int. J. Mol. Sci. — 2015. — Vol. 16. — P. 823-839.
15. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. — 2013. — Vol. 34. — P. 2159-2219.

Надійшла до редакції 19.10.2015 р.