**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА

**на тему « Фармацевтична опіка застосування антидепресантів у пацієнтів із артеріальною гіпертензією »**

Виконав: здобувач вищої освіти

5 курсу, групи 8801

226 Фармація, промислова фармація

Освітньої програми «Фармація»

Кулакова А.С.

Керівник: д.мед.н., проф. Хайтович М.В.

Рецензенти:

Київ-2023рік

**ЗМІСТ**

**ВСТУП**

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

* 1. Сучасні напрями лікування тривожно-депресивних

розладів 7

* 1. Антигіпертензивна терапія та депресія 14
	2. Вплив антидепресантів на АТ 18

**РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

2.1. Вибір об’єктів та методів дослідження 22

2.2. Методика та методи дослідження 23

**РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

3.1. Частотний аналіз використання антигіпертензивних

препаратів 29

3.2. Частотний та структурний аналіз використання

антидепресантів 34

3.3. Менеджмент ризиків взаємодії антигіпертензивних лікарських засобів та антидепресантів 39

**ВИСНОВКИ**  55

**ПРАКТИЧНА РЕКОМЕНДАЦІЯ** 57

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

**ВСТУП**

**Актуальність.** Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається провідною причиною смертності та інвалідності у всьому світі. Так, щороку реєструють понад 10,2 млн смертей та 208 млн випадків інвалідизуючих ускладнень, спричинених АГ [1]. Це зумовлено декількома факторами: по-перше, високою поширеністю даного захворювання; по-друге, труднощами у профілактиці та діагностиці ранніх стадій АГ, особливо серед молодих людей; по-третє, незважаючи на існування великої кількості ефективних засобів для зниження артеріального тиску (АТ), існують перешкоди в досягненні цільового АТ, обумовлені низькою прихильністю до лікування, побічними ефектами антигіпертензивних лікарських засобів та існуванням факторів навколишнього середовища, що сприяють підвищенню АТ, серед них провідну роль відіграє хронічний емоційний стрес, із яким часто стикається людина в сучасному суспільстві. Як правило, стресового впливу зазнає та частина населення, що є найбільш активною та працездатною. Це зумовлює соціальну значимість вивчення проблеми зв’язку між АГ та стресом.

Окрім того, останніми роками спостерігається відродження інтересу науковців до вивчення ролі центральної нервової системи (ЦНС) у виникненні АГ та її ускладнень із позицій новітніх даних фізіології, біохімії та генетики. Виявлено взаємодію між нервовими (симпатична нервова система (СНС)) та гуморальними (ренін-ангіотензинова система (РАС)) механізмами регуляції АТ при стресі.

АГ часто ускладнюється атеросклерозом, серцевою недостатністю, порушенням серцевого ритму [2].

Іншою актуальною проблемою сучасної медицини та фармації є лікування тривожних розладів. Так,  XXI століття – час стресів і перевантажень, переважно психічних.

 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 АГ [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 АГ, порівняно із загальною популяцією, незважаючи на повідомлення про зв’язок між депресією та гіпотензією. Це явище може залежати, принаймні частково, від застосування антидепресантів, які можуть впливати на АТ через різні ефекти на адренергічні та серотонінергічні шляхи, а також на гістамінергічні, дофамінергічні та холінергічні системи. Вважається, що клініцистам, які лікують пацієнтів з депресією, слід враховувати рівень їх АТ та супутні серцево-судинні захворювання через вплив антидепресантів на профілі АТ та потенційну взаємодію з антигіпертензивними засобами [5].

Тому **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 виконання даної мети були поставлені такі завдання:

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

*Об’єкт дослідження:* антидепресанти у пацієнтів із АГ

*Предмет дослідження:* фармацевтична опіка при відпуску антидепресантів пацієнтам із АГ

*Методи дослідження:* у роботі було використано бібліосемантичний, соціологічний, статистичний та графічні методи.

 **Практичне значення отриманих результатів.** Отримані результати є теоретичною основою удосконалення лікарського забезпечення пацієнтів, які приймають антидепресанти та мають АГ.

**Апробація магістерської роботи.** Основні результати магістерської роботи викладено на: «Annual Young Medical Scientific Conference 2022» (9 грудня 2022р.), «Всеукраїнський конкурс студентських наукових робіт з галузей знань і спеціальностей у 2022-2023 навчальному році» (27 березня 2023р.).

**Наукова новизна отриманих результатів.** 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 небежані 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 побичні 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.

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

**1.1.Сучасні напрями лікування тривожно-депресивних розладів**

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 [2]. Поширеність депресивних розладів коливається від 22,5% в Афганістані до 2,5% в Японії. У Сполучених Штатах, Італії, Франції та Німеччині поширеність депресії менше ніж 5%, у Швейцарії – 6,2%, а в Китаї та Великобританії – близько 3% [6].

 АГ відмічається частіше у пацієнтів із депресією, порівняно із загальною популяцією [7, 8].

Значно більша поширеність депресивного розладу серед жінок, але ризик розвитку АГ вищий серед чоловіків із депресією можливо, через недотримання здорового способу життя [2, 9, 10]. 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 і чоловіків 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. Переконливі докази вказують на те, що значна частина пацієнтів із ВДР не отримує належного лікування, особливо в закладах первинної медичної допомоги. 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].

СІЗЗС найчастіше використовуються як лікування першої лінії великої депресії. Їх ефективність також була продемонстрована в лікуванні генералізованої тривоги, паніки, соціальної тривожності та обсесивно-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-HT1A, 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 АТ. Інший важливий вплив хронічного лікування СІЗЗС на вегетативний баланс представлено збільшенням варіабельності 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 СІЗЗС вивільнення вазопресину, що може призвести до розвитку гіпонатріємії. Через опосередковану 5-НТ легеневу артеріальну вазоконстрикцію та проліферацію клітин гладкої мускулатури застосування СІЗЗС 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].

ІЗЗСН включають венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин, мілнаціпран і левомілнаціпран. Перші три сполуки головним чином діють на серотонінергічні нейрони, пригнічуючи пресинаптичний 5-HT, тоді як мілнаципран і левомілнаціпран переважно блокують зворотне захоплення NE. ІЗЗСН можуть опосередковано впливати на дофамінергічну систему, підвищуючи синаптичні рівні 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 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 α1 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 α2-адренорецепторів, що призводить до інгібування вивільнення NE. Десенсибілізація α2-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 амінокетоновим препаратом, який посилює вивільнення NE і DA шляхом інгібування NET і DAT. 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 спостерігалося 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 спостерігалося значне підвищення АТ. У випадках передозування бупропіону АГ 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-HT2A 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-НТ знижує ЧСС через центрально пов’язане підвищення вагусного тонусу за рахунок стимуляції рецептора 5-НТ1А, постгангліонарних холінергічних нервових закінчень за рахунок активації рецептора 5-НТ3 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 H1-гістаміну, α1-адренорецепторів, 5-HT2 і M1-холінорецепторів), широкий спектр побічних ефектів може ускладнити їх використання. Трициклічні сполуки включають іміпрамін, амітриптилін, кломіпрамін, доксепін, 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 α1-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 H1. Артеріальна гіпотензія, а не тільки ортостатична гіпотензія, пояснюється у тих, хто постійно приймає ТЦА, зниженням постсинаптичних β-адренергічних рецепторів та їх зниженою чутливістю до катехоламінів. Однак довгострокова терапія ТЦА також характеризується нижчою пресинаптичною чутливістю α2-адренорецепторів, що перешкоджає гіпотензивному ефекту антигіпертензивного α-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 MT1 і MT2, а також антагоністом рецептора 5-HT2B/5-HT2C, який призначають при депресії. Доведено, що він ефективний для полегшення розладів сну, які часто пов’язані з депресією. Фактично, його дія на рецептори МТ1 і МТ2, розташовані в супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса, може регулювати циркадний ритм і впливати на вегетативну продуктивність серцево-судинної системи. Його антагонізм щодо рецепторів 5-HT2B/5-HT2C 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 α1-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]

**1.2. Антигіпертензивна терапія та депресія**

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. переважаючи над парасимпатичним драйвом [8, 21].



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 тонусу, автоматизми серцевого ритму (ЧСС) або механізми провідності.

Маємо на меті обговорити вплив антидепресантів на АТ, включаючи селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), 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 (МАО), 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 ІІ (БРА)), антагоністи кальцію, β-блокатори та діуретики.[27] Епідеміологічні дослідження показали, що ризик депресії може відрізнятися 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 нецентрально активним інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту, який діє переважно шляхом зниження артеріальний тиск.[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 ризикe 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.

β-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 β-блокаторів із депресією[43] могли мати обмежено їх використання у пацієнтів із серцевою недостатністю з коморбідною депресією. Хоча рандомізовані контрольовані дослідження показують, що деякі β-блокатори, такі як піндолол, можуть мати антидепресивну дію.[44] Таким чином, є невизначеність і занепокоєння щодо β-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. Вплив антидепресантів на АТ**

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.

Західну медицину часто поєднують із заспокійливими препаратами або антидепресантами. Незважаючи на те, що тривога та депресія пацієнтів зменшуються до певної міри, багато побічних реакцій, таких як пригнічення дихання, розумова втома, звикання, шлунково-кишкові реакції тощо, погано впливають на якість життя пацієнтів. Іншою значною проблемою при лікуванні препаратами проти тривоги або антидепресантами є погана комплаєнс, приблизно 50% пацієнтів припиняють прийом ліків, що відпускаються за рецептом, у перший місяць лікування . Дослідження показали, що трициклічні антидепресанти та антидепресанти, які знижують адреналін і серотонін, можуть призвести до гіпертонії 1 ступеня у пацієнтів [46]. Зв'язок між гіпертензією та використанням цих антидепресантів може включати вплив цих агентів на тонус блукаючого нерва [47].

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну характеризуються обмеженим впливом на діяльність вегетативної системи та меншим впливом на АТ. Таким чином, вони представляють найбезпечніший клас, особливо серед людей похилого віку та пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, зокрема венлафаксин, несуть більший ризик гіпертензії, можливо, пов’язаної з сильнішим впливом на симпатичну нервову систему [13].

Інгібітор зворотного захоплення норадреналіну ребоксетин вважається безпечним варіантом через його нейтральний вплив на АТ у довгострокових дослідженнях, навіть якщо повідомлялося про гіпотензивний і гіпертензивний ефекти [13].

Інгібітор зворотного захоплення дофаміну-норадреналіну бупропіон може призвести до підвищення АТ, як правило, у високих дозах, але також може спричинити ортостатичну гіпотензію, особливо у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [13].

Модулятори норадреналіну і серотоніну, міртазапін і міансерин, мають мінімальний вплив на АТ, але можуть призводити до ортостатичної гіпотензії. Ці побічні ефекти також спостерігаються при застосуванні модуляторів зворотного захоплення серотоніну нефазодону та тразодону, але рідко при застосуванні вортіоксетину та вілазодону [13].

Агомелатин, єдиний мелатонергічний антидепресант, також може мати обмежений вплив на АТ. Пероральні інгібітори моноаміноксидази, рідше шкірні пластирі, були пов’язані з ортостатичною гіпотензією або, навпаки, з гіпертонічним кризом через вживання їжі, що містить тирамін (тобто сирна реакція) [13].

Нарешті, гіпертонічний криз може ускладнити лікування антидепресантами як частину серотонінового синдрому, включаючи нейром’язові, когнітивні та вегетативні дисфункції [13].

Не рекомендується уникати використання цих препаратів, але також не рекомендується зловживати цими або будь-якими антидепресантами. Ці препарати повинні бути зарезервовані для явних випадків великої депресії, легкої депресії в поєднанні з суїцидальними думками або інших показаних діагнозів, таких як певні тривожні розлади. Простої наявності депресивних симптомів, особливо в контексті супутнього захворювання, недостатньо [48]

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 [49].

Отже згідно даних літератури антидепресанти діють на кілька нейромедіаторних систем, які мають прямий або опосередкований вплив на регуляцію АТ. Таким чином 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. Питання, що потребують особливої уваги включають потенційну взаємодію з антигіпертензивними засобами та факторами, що впливають на метаболізм препарату.

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1 Вибір об’єктів та методів дослідження.**

У даному розділі будуть описані основні методи, які було використано для написання данної магістерської роботи та характеристика матеріалу дослідження.

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*

Для досягнення поставленої мети дослідження, 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.

**2.2. Методика та методи дослідження**

На першому етапі магістерської роботи було проведено аноніме анкетне опитування респондентів за допомогою розроблених Google-форм. Анкети було сформульовано на кафедрі клінічної фармакології та та клінічної фармації Національного медичного університету  О.О. Богомольця відповідно до методичних рекомендацій «Організація соціологічних опитувань пацієнтів/ їх представників і медичного персоналу в закладах охорони здоров’я».

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. Посилання на Google-форми були надіслані респондентам в електронному листі та розміщені у вільному доступі в соціальних мережах. Дослідження було проведено протягом листопада 2022 року – лютого 2023 року.

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:
 | * *Чоловік*
* *Жінка*
 |
| 1. *Ваш вік:*
 | * *19-22*
* *23-25*
* *26-30*
* *Більше 30*
 |
| 1. Чи вживаєте Ви антидепресанти?
 | * *Так*
* *Ні*
 |
| 1. Якщо так, то якої групи?
 | * *Інгібітори моноамінооксидази (ніаламид, фенелзин)*
* *СІЗЗС (флуоксетин, сертралін, пароксетин, тразодон тощо)*
* *Трициклічні (амітриптилін тощо)*
* *Інше*
 |
| 1. На Вашу думку дані препарати є безпечними?
 | * *Так*
* *Ні*
 |
| 1. У зв'язку з яким станом Ви приймаєте антидепресант?
 | * *Порушення настрою*
* *Почуття тривоги або паніки*
* *Тривалий біль*
* *Синдром хронічної втоми*
* *Порушення сну*
* *Інше*
 |
| 1. При відпуску препарату з аптеки, чи надавав фармацевт рекомендації щодо його вживання?
 | * *Так*
* *Ні*
 |
| 1. Чи питав у Вас лікар про супутні захворювання при призначенні антидепресанту?
 | * *Так*
* *Ні*
 |
| 1. Чи страждаєте Ви на захворювання серцево-судинної системи чи ендокринної системи, які саме порушення відмічаються:
 | * *Підвищенний артеріальний тиск*
* *Цукровий діабет*
* *Не хворію*
* *Інше*
 |
| 1. Якщо у  Вас підвищений артеріальний тиск, то які препарати Ви приймаєте?
 | * *Діуретики:гідрохлортіазид, індапамід*
* *Інгібітори АПФ:каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл*
* *Блокатори рецепторів ангіотензину 2:лозартан, валсартан, телмісартан*
* *Блокатори кальцієвих каналів: амлодипін, ніфедипін*
* *Інше*
 |
| 1. Які ще лікарські засоби Ви вживаєте?
 | * *Інше*
 |

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. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2. 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)

|  |  |
| --- | --- |
| **Параметри** | **N(%)** |
| **Стать та вікові категорії(роки)** |
| Чоловічої статіЖіночої статі | -41% (середній вік = 61,3 р.)-59% (середній вік = 53,4 р.) |

На третьому етапі наукової роботи 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. Опитування було проведено протягом листопада 2022 року-лютого 2023 року.

Анкета для опитування фармацевтичних працівників представлена на таблиці 2.3.

*Таблиця 2.3.*

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Ваша посада:
 | * Завідувач
* Фармацевт
 |
| 1. Ваш стаж роботи за спеціальністю становить:
 | * До 5 років
* 6-10 років
* Більше 10 років
 |
| 1. Чи просять відвідувачі аптеки відпускати антидепресанти без рецепта:
 | * Так, часто
* Буває, але рідко
* Тільки з рецептом приходять
 |
| 1. Яка вікова категорія зазвичай приходить за антидепресантами:
 | * До 18 років
* 18-35
* Старше 35 років
 |
| 1. Хто частіше приходить за антидепресантами:
 | * Жінки
* Чоловіки
 |
| 1. Чи питаєте Ви при відпуску антидепресантів про прийом супутніх ЛЗ:
 | * Так
* Ні
 |
| 1. Чи повідомляєте Ви про можливі побічні реакції:
 | * Так
* Ні
 |
| 1. За якими антидепресантами частіше приходять:
 | * Трициклічні антидепресанти
* Інгібітори МАО
* СІЗЗС
 |
| 1. За якими антигіпертензивними препаратами частіше приходять:
 | * Діуретики
* Інгібітори АПФ
* Блокатори рецепторів ангіотензину 2
* Блокатори кальцієвих каналів
 |
| 1. Чи знаєте Ви про взаємодію антидепресантів з антигіпертензивними препаратами:
 | * Так
* Ні
 |

**РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

* 1. **Частотний аналіз використання антигіпертензивних препаратів**

На першому етапі дослідження було проведено опитування*,* серед респондентів зметою аналізу частоти та структури використання антигіпертензивних ЛЗ та антидепресантів.

Інформація стосовно респондентів наведена в табл. 3.1. Констатуємо, що в анкетуванні взяли участь пацієнти віком від 18 років. В опитуванні брали участь переважно жінки 74%, тоді як 26% були чоловіки.

*Таблиця 3.1*

**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. 3.1. можемо побачити, що 23% пацієнтів страждають на захворювання серцево-судинної системи.

*Рис. 3.1. Хронічні захворювання респондентів*

На таблиці 3.2. 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 ІІ.

*Таблиця 3.2*

|  |  |
| --- | --- |
| Група лікарських засобів | Частота вживання |
| Абсолютно | % |
| Інгібітори АПФ | 14 | 58 |
| Блокатори кальцієвих каналів | 1 | 4 |
| Діуретики | 4 | 17 |
| Блокатори рецепторів ангіотензину ІІ | 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. 3.3.). 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 3.3.*

|  |  |
| --- | --- |
| **Параметри** | **N(%)** |
| *Ступінь тяжкості:* |
| АГ 1 ступіняАГ 2 ступеняАГ 3 ступеня | * 33(27%)
* 77(64%)
* 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 сечи, аналіз калу. Також було проведено ЕХО-ЕКГ, Холтер-АТ, УЗД ОЧП нирок.

З метою лікування усім пацієнтам були призначені антигіпертензивні препарати.

На табл. 3.4. можна побачити, які саме препарати призначались пацієнтам. Більше половини пацієнтів приймали інгібітори АПФ-54%, блокатори кальцієвих каналів-33%.

*Таблиця 3.4.*

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

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

Оскільки монотерапія ефективна лише в 30% випадків, то перевагу надають комбінованій терапії. На рис. 3.2. представлені комбінації, які мають вплив на рівень АТ та рекомендовані до застосування.



*Рис. 3.2. 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. 3.3.)



*Рис. 3.3. Комбінована терапія*

 Серед опрацьованих історій хвороб -66 (80%) пацієнтів приймали іАФП+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 ефектив.

**3.2 Частотний та структурний аналіз використання антидепресантів**

34% респондентів регулярно приймає антидепресанти (рис 3.4)

*Рис. 3.4. 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.3.5.), 2 пацієнти приймали інгібітори моноамінооксидази, 3 пацієнти трициклічні антидепресанти.

*Рис. 3.5. Групи антидепресантів, які вживали пацієнти*

Також важливо відзначити, що за результатами опитування, серед 88 пацієнтів - 44 (n=50%) вважають антидепресанти безпечними ЛЗ (рис. 3.6.)

*Рис. 3.6. Безпечність антидепресантів на думку респондентів*

На таблиці 3.5. зображені стани, у зв’зку з якими респонденти приймають антидепресанти. Більшість (65% пацієнтів) вживають антидепресанти у зв’зку з почуттям тривоги або паніки, тоді як 39% - через порушення сну, 37% - через порушення настрою.

*Таблиця 3.5.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Причини** | **Абсолютно** | **%** |
| **Порушення настрою** | **19** | **36,5** |
| **Почуття тривоги/паніки** | **34** | **65,4** |
| **Тривалий біль** | **7** | **13,5** |
| **Синдром хронічної втоми** | **11** | **21,2** |
| **Порушення сну** | **20** | **38,5** |
| **Інше** | **7** | **13,5** |

На рис. 3.7. можна побачити гарну тенденцію щодо обізнаності пацієнтів, бо 87% знають про можливі побічні ефекти антидепресантів.

*Рис. 3.7. 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 3.6.

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

*Таблиця 3.6.*

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

*Рис 3.8. 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. 3.7. можна побачити, що 82% з них приймають селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, а саме сертралін, флуоксетин, пароксетин.

*Таблиця 3.7.*

|  |  |
| --- | --- |
| 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.

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.

**3.3. 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 3.8.

*Таблиця 3.8.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 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. 3.9. можна побачити тенденцію бажання пацієнтів відпустити антидепресанти без рецепта.

*Рис. 3.9. Результати рекомендацій.*

Окрім того, 77% пацієнтів віком від 18 до 35 років. На таблиці 3.9. можна побачити вікову категорію пацієнтів.

*Таблиця 3.9.*

Також на Рис. 3.10. можна побачити тендецію, що 81% пацієнтів, які купляють антидепресанти-жінки.

*Рис. 3.10. Стать пацієнтів, що приходять за антидепресантами*

Далі розглянемо проблему фармацевтичної опіки під час відпуску антидепресантів.

 На Рис. 3.11. можемо побачити, що 66% фармацевтів при відпуску антидепресантів не питають про прийом супутніх ЛЗ.

*Рис. 3.11. 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. 3.12. бачимо, що 57% аптечних працівників не повідомлять про можливі побічні реакції антидепресантів.

*Рис. 3.12. Можливі побічні реакції антидепресантів*

Отже, проаналізувавши данні 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 3.10. можемо побачити, що частіше пацієнти приходять за селективними інгібіторами зворотнього захоплення серотоніну.

*Таблиця 3.10.*

На таблиці 3.11. можемо побачити, що частіше пацієнти приходять за Інгібіторами АПФ.

*Таблиця 3.11.*

На рис. 3.13. представлено частоту рекомендацій фармацевтів при відпуску антидепресантів щодо раціонального їх вживання. Встановлено, що у 61% випадків не проводилась фармацевтична опіка.

*Рис. 3.13. Надання рекомендацій фармацевтами*

Практично половина (46,6% лікарів) під час призначенняантидепресантів не питали у пацієнтів про супутні захворювання.(рис. 3.14)

*Рис. 3.14. Чи уточнював лікар наявність супутніх захворювань при призначення антидепресантів.*

Більше половини фармацевтів (57,8%) не знають про взаємодію антидепресантів з антигіперензивними препаратами.(рис.3.15.)

*Рис. 3.15. Обізнаність фармацевтів в взаємодії*

Як відомо, при одночасному вживанні антидепресантів з блокаторами кальцієвих каналів та блокаторами рецепторів ангіотензину ІІ 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 взааємодії.

**Лідерами ринку є:**



На таблиці 3.12. представлені дані щодо впливу антидепресантів на АТ.

**Вплив антидепресантів на АТ**

*Таблиця 3.12.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ЛЗ | Особливості ФК | Ризики |
| Амітриптиніл | CYP 2D6, 1A2 | Амітриптилін має ефект антагоніста α1-адренергічних рецепторів, подібний до антигіпертензивного препарату доксазозину, що пояснює можливий ефект ортостатичної гіпотензії. |
| Есциталопрам | ------ | Не виявляє значного впливу на АТ, але знижує ЧСС. |
| Флуоксетин | CYP 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-HT2C, що може призводити до збільшення нейротрансмісій як NE, так і DA. Можливе помірне зниження АТ.  |
| Сертралін | CYP 3A4, 2C19 | Рідко викликає артеріальну гіпотензію і вважається безпечним навіть для пацієнтів, які недавно перенесли інфаркт міокарда або нестабільну стенокардію |
| Пароксетин | CYP 2D6 | Пароксетин має відповідну інгібіторну здатність щодо метаболічної активності CYP2D6 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 3.13. наведен алгоритм ризиків взаємодії антидепресантів та антигіпертензивних засобів.

**Алгоритм ризиків взаємодії**

*Таблиця 3.13.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ЛЗ | Ризики | Менеджмент ризиків |
| Амітриптилін+амлодипін | Можливе підвищення амітріптиліну в крові, що може призвести до серцевих аритмій, судом. Амлодипін може затримувати виведення амітриптиліну з організму та збільшувати його концентрацію в крові.Також може викликати підвищення АТ, особливо при швидкому припиненні амітриптиліну. | Дана взаємодія є допустима, але рекомендується знайти альтернативні взаємодії. |
| СІЗЗС (флуоксетин, сертралін, пароксетин)+бета блокатори(метопролол,пропранолол), блокатори рецепторів ангіотензину 2 (лозартан, валсартан) | Збільшення антигіпертензівної активності та вплив на рівень артеріального тиску.Уповільнення метаболізму бета-блокаторів, які метаболізуються ізоформою CYP 2D6 та блокаторів ангіотензинових рецепторів, які метаболізуються ізоформою CYP 3A4. | Ретельний моніторинг побічних ефектів або зміна антидепресанту. |
| ТЦА (амітриптилін, нортриптилін)+альфа-адреноблокатори(доксазозин) | Підвищення ризику гіпотензії, аритмія. | Треба оцінити користь та ризик даної комбінації Зміна дози одного з препаратів або замінити на інший антидепресант.  |
| іМАО (фенелзин) +іАПФ (каптоприл, еналаприл) | Ризик розвитку гіпотензії, колапс. | Дана комбінація протипоказана за будь-яких умов. |
| Амітриптилін+бета-блокатори | Симаптикотонічна дія та кардіотоксичність амітриптиліну. Ризик АГ та тахікардії внаслідок адитивних фармакологічних ефектів. | Дана комбінація допустима, якщо лікар урахував індивідуальні особливості пацієнта, призначив допустиму дозу. |
| 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 серотонергічного синдрому. Збільшення ризику виникнення кардіотоксичних ефектів.  | Дана комбінація є допустимою, але у разі виникнення будь-яких небажаних 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 навідміну 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.

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.

**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 ІІ, 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%.

1. 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.

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

 **Практична рекомендація**

При застосуванні у пацієнтів антидепресантів разом із антигіпертензивними лікарськими засобами необхідно користуватись розробленим нами алгоритмом фармацевтичної опіки.

**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 α-adrenoceptor antagonists, antidepressants, and antipsychotics for the human α1A, α1B, and α1D-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 β-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. ames 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 Mn2+ influx and 45Ca2+ 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