

Батушкін В.В.^{1,2}, Головацька Л.О.¹, Нестеренко Л.О.²¹ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна²Київська міська клінічна лікарня № 5, м. Київ, Україна

Особливості розвитку гіпотензивної дії багатокомпонентного рослинного препарату Карвеліс у пацієнтів середнього віку з неускладненою артеріальною гіпертензією

Резюме. Актуальність. Більше ніж у третини осіб середнього віку синдром артеріальної гіпертензії (АГ) детермінований поєднанням психоемоційних розладів з вегетативною дисфункцією. **Метою** дослідження було вивчити особливості порушень психоемоційної сфери й вегетативного гомеостазу в 78 хворих середнього віку з неускладненою формою АГ і їх корекцію застосуванням препарату Карвеліс у комплексній гіпотензивній терапії. **Матеріали та методи.** Основну групу становили 40 хворих на АГ, яким на фоні стандартного гіпотензивного лікування призначали комплексний рослинний засіб Карвеліс у дозі 30 крапель 3 рази на день протягом 6 місяців. Друга група була контрольною, до неї увійшли 38 хворих на АГ, які приймали тільки гіпотензивну терапію. **У всіх хворих на АГ на першому візиті спостерігалися певні порушення функції церебральних і підкоркових структур, що асоціювалися з ознаками вегетативної дисфункції, погіршенням емоційного стану й значним психологічним напруженням.** **Результати.** Призначення Карвелісу протягом 6 місяців дозволило досягнути зниження артеріального тиску в абсолютних цифрах: систолічного — на 12,8 мм рт.ст., діастолічного — на 12,3 мм рт.ст., тоді як у групі контролю зниження цих показників було незначним (5,0 і 5,3 мм рт.ст. відповідно). Гіпотензивний ефект лікування Карвелісом реалізувався за рахунок його компонентів — глоду, валеріани, меліси, пустирнику, що сприяли зменшенню впливу симпатичної ланки вегетативної нервової системи: значення SDNN і RMSSD достовірно зростали на 54,2 і 55,7 % відповідно й досягали меж фізіологічної норми. Позитивна динаміка інтегральних показників вегетативного балансу й фрактального індексу в цих хворих свідчила про більш повне відновлення вазосимпатичних взаємодій на судинному рівні гомеостазу. **Застосування Карвелісу привело до гармонізації емоційного стану й зменшення ступеня психологічного напруження, що виражалося в зниженні на 24,5 % індексу емоційної збудливості, на 17,3 % — стану тривожності, на 21,5 % — стану депресії за Hospital Anxiety and Depression Scale.** При аналізі системних показників регуляції гомеостазу під впливом 6-місячного лікування Карвелісом визначалося **достовірне зростання загального рівня біоенергетики, показників стану резервів судинної регуляції та оперативного контролю вегетосудинної регуляції.** Ці зміни узгоджувалися з рівнем активності вазомоторного центру регуляції судинного тону, показники якого достовірно зменшувалися.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія в пацієнтів середнього віку; вегетативний дисбаланс; дисфункція церебральних і підкоркових структур регуляції артеріального тиску; лікування Карвелісом

Вступ

Більше ніж у третини осіб середнього віку синдром артеріальної гіпертензії (АГ) детермінований поєднанням психоемоційних розладів з вегетативною дисфункцією. Наявність вегетативних і ментальних розладів у хворих на АГ зумовлює, незалежно від наявності іншої коморбідності, формування несприятливого прогнозу перебігу хвороби як на етапі стабілізації, так і на етапі прогресування. І цей феномен нині викликає особливий інтерес фахівців [1, 2].

Нервово-гуморальні зміни, як відповідь організму на вплив будь-якого подразника, є фізіологічними. Зокрема, незалежно від генезу подразника, це стосується нормальної регуляції кровообігу. Але **стійке переважання активності симпатичної вегетативної нервової системи (ВНС) несприятливо позначається на діяльності серцево-судинної системи, а саме: призводить до розвитку тахікардії, серцевих аритмій, ішемії міокарда, гіпертонічних кризів [3]. Підвищення тонуусу симпатичного й зниження тонуусу парасимпатичного відділів ВНС є безперечним при формуванні високого артеріального тиску (АТ).** Тривалий дисбаланс регуляторних впливів ВНС проявляється порушеннями як на рівні рухових центрів головного мозку, так і на м'язовому рівні [1, 3]. Також безперечним є порушення вегетативного контролю серцевої діяльності у хворих на есенціальну АГ [4]. Одночасне збільшення парасимпатичної і зниження симпатичної активності внаслідок збудження судинних барорецепторів при підвищенні артеріального тиску призводить до зниження частоти й сили серцевих скорочень [5].

Вважається, що відносно впливу на АТ поряд з норадренергічними, серотонінергічними, допамінергічними й гістамінергічними флуктуаціями найважливішою нейромедіаторною системою центральної нервової системи є система γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) [6]. Регуляторний дисбаланс цих систем у хворих на АГ часто проявляється тривожністю, моторною напругою, вегетативною гіперактивністю й когнітивною настороженістю.

Враховуючи дані досліджень щодо показників дисбалансу ВНС і дисфункції церебральних і підкіркових структур при АГ унаслідок порушення балансу між симпатичною і парасимпатичною активністю, можна зробити припущення, що при комплексному лікуванні хворих на АГ існує потреба в препаратах, **які поєднують вегетотропний і анксиолітичний ефекти й тим самим прискорюють нормалізацію АТ при сумісному призначенні.** Існує низка фітотерапевтичних засобів, застосування яких у хворих на АГ разом з традиційними медикаментозними препаратами зумовлене їх **вегеторегуючим впливом на систему кровообігу** [7, 8].

Одним з перспективних щодо корекції вегетативних дисфункцій засобів є Карвеліс — рослинний комплекс з унікальним вмістом біологічно активних речовин — глоду європейського, валеріани,

кропиви собачої і меліси лікарської, що сприяють зниженню тонуусу гладком'язових клітин і мають спазмолітичну, гіпотензивну, знеболюючу й седативну дії [9, 10].

Найбільш раціональним є застосування препарату Карвеліс при нейроциркуляторній дистонії, артеріальній гіпертензії, судинних кризах, тахікардії та астенії [8–10].

Мета дослідження: дослідити гіпотензивний вплив Карвелісу за рахунок відновлення порушень психоемоційної сфери й регуляції вегетативного гомеостазу у хворих середнього віку з неускладненою формою АГ.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження стали 78 хворих обох статей активного працездатного віку (40–59 років) з АГ II стадії. Пацієнти з вторинними й симптоматичними АГ у дослідження включені не були. Середня тривалість захворювання становила $5,05 \pm 1,31$ року.

На первинному (скринінговому) етапі дослідження всі хворі отримували стандартну гіпотензивну терапію із застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокаторів ангіотензинових рецепторів, антагоністів кальцію і тіазидоподібних діуретиків, дози яких упродовж дослідження не мінялися. Хворі, які потребували прийому бета-адреноблокаторів, глікозидів та івабрадину, до дослідження включені не були.

Усі пацієнти були розподілені на 2 групи зі схожими демографічними показниками й початковими клініко-інструментальними характеристиками (табл. 1) випадковим вибором.

Першу групу становили 40 хворих на АГ, яким на фоні стандартного гіпотензивного лікування призначали комплексний рослинний засіб Карвеліс у дозі 30 крапель 3 рази на день протягом 6 місяців.

Друга група була контрольною, до неї увійшло 38 хворих на АГ, які приймали тільки гіпотензивну терапію.

Артеріальний тиск вимірювався за допомогою ручного механічного тонометра в стані спокою згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія».

Ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) проводили на апараті Phillips HD7 за загальноприйнятою методикою. На підставі отриманих результатів розраховувалися такі показники серцевої гемодинаміки: ударний індекс (VI) = ударний об'єм/площа поверхні тіла; серцевий індекс (CI) = хвилинний об'єм/площа поверхні тіла; кінцево-сistolічний індекс (КСІ) = кінцево-сistolічний об'єм/площа поверхні тіла (ППТ); кінцево-діастолічний індекс (КДІ) = кінцево-діастолічний об'єм/ППТ; фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка: маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за формулою Penn Convention [9].

За результатами ЕхоКГ спостерігалася помірна гіпертрофія стінок лівого шлуночка. Розширення порожнини серця, порушень глобальної функції або сегментарного скорочення виявлено не було (табл. 2).

Разом з тим маса міокарда лівого шлуночка була на 12–17 % вище від верхньої межі норми (табл. 2).

Для оцінки стану вегетативної регуляції застосовувався аналіз показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), отриманих за допомогою приладу ІПЕК-6-КАРДІОПЛЮС ФАЗАГРАФ®. Прилад був розроблений у Міжнародному ННЦ інформаційних технологій і систем НАН і МОН України. Виробник — ВАТ «Науково-виробничий комплекс «Київський завод автоматики ім. Г.І. Петровського» [11].

Психоемоційний стан досліджувався за допомогою тестового опитувальника тривоги і депресії за Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), розра-

ховувався індекс емоційної збудливості за В.В. Бойком [12].

Статистична обробка проводилася з використанням варіаційного методу Стюдента.

Результати та обговорення

Початкові показники АТ в обох групах були збільшеними (табл. 3).

У процесі 6-місячного спостереження рівні АТ зменшувалися в обох досліджуваних групах незалежно від додаткової терапії. Однак у 1-й групі зменшення САТ відбувалося на 8,6 % (з $149,0 \pm 11,7$ мм рт.ст. до $136,2 \pm 3,1$ мм рт.ст.) проти 3,3 % у контрольній групі, ДАТ — на 13,0 % (з $94,4 \pm 9,1$ мм рт.ст. до $82,1 \pm 5,3$ мм рт.ст.) проти 5,8 % у контрольній групі (табл. 3). Тобто призначення Карвелісу протягом 6 місяців дозволило досягнути зниження АТ (в абсолютних цифрах): САТ — на 12,8 мм рт.ст., ДАТ — на 12,3 мм рт.ст., тоді як у групі контролю

Таблиця 1. Скринінгові демографічні й клініко-інструментальні дані хворих, які були обстежені

Показники	Досліджувані групи		p поміж групами
	1-ша група (n = 40)	2-га група (n = 38)	
Вік, років	$46,25 \pm 1,80$	$48,14 \pm 0,90$	0,85
Індекс маси тіла, кг/м ²	$27,5 \pm 2,3$	$31,1 \pm 2,1$	0,61
ЧСС, уд/хв	$72,6 \pm 5,3$	$66,05 \pm 4,90$	0,60
САТ, мм рт.ст.	$149,0 \pm 11,7$	$151,2 \pm 11,6$	0,40
ДАТ, мм рт.ст.	$94,4 \pm 9,1$	$98,1 \pm 8,9$	0,50
Паління, к-сть пацієнтів (%)	12 (30)	10 (26,3)	0,70

Примітка: ЧСС — частота серцевих скорочень; САТ — систолічний АТ; ДАТ — діастолічний АТ.

Таблиця 2. Зміни показників серцевої гемодинаміки у хворих на АГ після лікування препаратом Карвеліс

Групи хворих	Час спостереження	Показники ЕхоКГ					
		УІ, мл/м ²	СІ, л/хв · м ²	КСІ, мл/м ²	КДІ, мл/м ²	ФВ, %	ММЛШ, г
I група (n = 40)	1-й тиждень	$45,9 \pm 4,5$	$3,29 \pm 0,28$	$48,3 \pm 4,4$	$68,1 \pm 7,0$	$67,1 \pm 5,1$	$130,6 \pm 12,7$
	6-й місяць	$44,8 \pm 4,4$	$3,22 \pm 0,32$	$42,9 \pm 4,2$	$66,6 \pm 6,8$	$67,4 \pm 7,4$	$133,8 \pm 12,2$
II група (n = 38)	1-й тиждень	$46,7 \pm 4,4$	$3,31 \pm 0,41$	$49,8 \pm 4,3$	$68,7 \pm 7,3$	$67,0 \pm 6,3$	$131,4 \pm 13,2$
	6-й місяць	$44,2 \pm 4,4$	$3,25 \pm 0,41$	$42,0 \pm 4,4$	$65,0 \pm 7,4$	$67,7 \pm 6,3$	$134,1 \pm 11,4$

Таблиця 3. Динаміка АТ і ЧСС у досліджуваних хворих через 6 місяців лікування

Показники		Досліджувані групи		p поміж групами
		1-ша група (n = 40)	2-га група (n = 38)	
АТ до лікування, мм рт.ст.	САТ	$149,0 \pm 11,7$	$151,2 \pm 11,6$	0,40
	ДАТ	$94,4 \pm 9,1$	$92,1 \pm 8,9$	0,50
АТ після лікування, мм рт.ст.	САТ	$136,2 \pm 3,1$	$146,2 \pm 8,3$	0,07
	ДАТ	$82,1 \pm 5,3$	$86,8 \pm 5,4$	0,1
ЧСС до лікування, уд/хв		$76,2 \pm 7,2$	$74,0 \pm 7,7$	0,8
ЧСС після лікування, уд/хв		$64,6 \pm 6,6$	$65,8 \pm 7,1$	0,8

зниження цих показників було значно меншим (5,0 і 5,3 мм рт.ст. відповідно). Важливість навіть незначного зниження АТ (5–10 мм рт.ст.) продемонстрована в дослідженні BPLTTC 2020 року [13]. Серед 348 854 учасників, хворих на АГ, були оцінені клінічні ефекти зниження систолічного АТ на кожні 5 мм рт.ст. при лікуванні АГ у групах первинної і вторинної профілактики. Виявилося, що в загальній популяції хворих на АГ ризик серйозних серцево-судинних ускладнень достовірно зменшувався на 10 % з кожним зниженням АТ на 5 мм рт.ст. Подібні результати були отримані щодо інсульту, інфаркту, прогресування серцевої недостатності (СН) або серцево-судинної смерті незалежно від перенесених у минулому ускладнень АГ. Важливо, що кожне зниження АТ на 5 мм рт.ст. зменшує ризик серйозних серцево-судинних захворювань рівномірно серед усіх груп хворих незалежно від початкового

CAT (< 120, 120–129, 130–139, 140–149, 150–159, 160–169, > 170 мм рт.ст.). У нашому випадку аналіз початкових статистичних і хвильових показників вегетативного тону показав певні порушення вагосимпатичної рівноваги у вигляді суттєвого пригнічення тону парасимпатичної ланки й переважання симпатичної. Це проявлялося в зменшенні значень статистичних показників — SDNN, RMSSD, pNN50 з одночасним зростанням LF/HF (low frequency/high frequency) (табл. 4). Важливість негативного впливу порушення вагосимпатичної взаємодії на рівень АТ було продемонстровано в японському дослідженні Toon Health Study (2018), у якому серед 1888 осіб віком 30–79 років визначили обернену залежність між підйомом середнього АТ вранці й зменшенням RMSSD (p = 0,02) або підвищенням АТ вранці й зменшен-

Таблиця 4. Зміни показників вегетативного тону, системних показників регуляції гомеостазу у хворих на АГ через 6 місяців лікування Карвелісом

Показники	Межі норми	Групи дослідження			
		1-ша група (n = 40)		2-га група (n = 38)	
		Лікування			
		До	Після	До	Після
Статистичні показники вегетативного тону					
SDNN, мс	30–60	27,3 ± 1,1	42,1 ± 2,9 ^{*, †}	32,5 ± 3,9	30,9 ± 1,9
RMSSD, мс	25–70	20,3 ± 0,6	31,6 ± 2,1 [†]	22,9 ± 1,3	26,8 ± 5,6
Триангулярний індекс, ум.од.	28–31	16,8 ± 4,6	24,8 ± 6,3	18,2 ± 2,3	21,3 ± 2,2
PNN50%, ум.од.	11–13	8,2 ± 0,5	23,2 ± 1,5 ^{*, †}	11,5 ± 1,8	9,7 ± 2,5
Хвильові показники вегетативного тону					
LF/HF, ум.од.	1,0–3,0	3,1 ± 0,3	2,8 ± 0,3	3,0 ± 0,4	3,5 ± 0,1
Інтегральні показники вегетативного тону					
Показник вегетативного балансу, ум.од.	100–350	429,5 ± 42,1	230,5 ± 46,4 ^{*, †}	426,8 ± 52,8	541 ± 45,0 [†]
Активність вазомоторного центру регуляції, ум.од.	18–37	37,9 ± 2,2	21,5 ± 1,5	39,3 ± 2,6	45,0 ± 4,5 [*]
Активність підкоркових рівнів регуляції, ум.од.	2,8–3,2	3,1 ± 0,2	3,1 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,2
Фрактальний індекс, ум.од.	0,75–1,5	0,70 ± 0,01	0,90 ± 0,01 [*]	0,70 ± 0,01	0,50 ± 0,01 [†]
Функціональний стан за Баєвським, ум.од.	0,5–2,0	2,3 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,0 ± 0,2	2,7 ± 0,2
Системні показники регуляції гомеостазу					
Загальний рівень біоенергетики, ум.од.	1500–3000	647,1 ± 66,0	1501,3 ± 81,0 ^{*, †}	651,5 ± 65,0	335,3 ± 64,0
Ентропія	0,3–0,8	0,33 ± 0,05	0,40 ± 0,04	0,41 ± 0,04	0,37 ± 0,04
Стан резервів вегетативної регуляції, ум.од.	70–100	59,1 ± 6,0	74,1 ± 7,2 ^{*, †}	55,6 ± 4,8	49,9 ± 4,5
Комплексний показник судинної регуляції, ум.од.	70–90	61,6 ± 5,0	78,1 ± 5,6 ^{*, †}	64,0 ± 5,2	57,3 ± 4,9
Оперативний контроль регуляції, ум.од.	70–80	65,2 ± 5,8	80,3 ± 7,0 ^{*, †}	70,9 ± 6,2	61,5 ± 6,4

Примітки: * — p < 0,05 поміж 1-ю і 2-ю групами; [†] — p < 0,05 щодо початкового показника після 6 місяців лікування.

ням HF ($p = 0,051$). Автори підтверджують думку про те, що саме пригнічення парасимпатичної ланки ВНС пов'язане з підвищеними цифрами АТ в осіб віком до 65 років [14].

Після 6-місячного використання Карвелісу серед хворих 1-ї групи середні значення SDNN зросли на 54,2 %, RMSSD — на 55,7 % і досягли меж норми. Найбільш високий приріст продемонстрував показник PNN50%, що в процесі лікування Карвелісом збільшувався майже в 3 рази. У групі контролю зміни вищезгаданих показників були несуттєвими, а PNN50% навіть зменшився, виходячи за нижню норму.

Значення LF/HF у 1-й групі коливалися в межах норми, тоді як у групі контролю вони були нестабільні, а наприкінці дослідження навіть зсувалися в бік переважання симпатичної ланки ВНС, тобто хвильові показники мали більш стабільне значення під впливом лікування Карвелісом.

При аналізі змін інтегральних показників вегетативного забезпечення організму ми спостерігали більш високі початкові значення в обох групах, що підтверджувало значну вегетативну дисфункцію в обстежених хворих.

У процесі лікування показник вегетативного балансу (індекс вегетативної рівноваги) достовірно зменшувався майже у 2 рази до норми в 1-й групі і збільшувався за межі норми в 2-й групі. Останній факт є підтвердженням недостатності процесів вегетативного контролю у хворих на неускладнену АГ середнього віку. Показники ентропії відповідали значенню функціонального стану ВНС за Баєвським та узгоджувалися з динамікою активності підкоркових рівнів регуляції. Тобто позитивна динаміка інтегральних показників стану ВНС у 1-й групі підтверджувалася змінами статистичних показників ВСР.

Динаміка системних показників регуляції гомеостазу під впливом 6-місячного лікування Карвелісом узгоджувалася зі змінами статистичних і хвильових показників вегетативного тону і свідчила про зменшення активності симпатичної ланки ВНС.

Зміни активності підкоркових центрів регуляції АТ під впливом комплексної терапії вказували на гармонізацію функціонування, про що свідчило зниження їх активності вже протягом першого місяця лікування. Тонус вазомоторного центру регуляції під впливом гіпотензивної терапії очікувано знижувався, досягаючи меж норми.

Досить інформативними були зміни фрактального індексу в комплексній оцінці вегетативної складової АГ. На думку М.Ю. Маріша (2013), наближення значення індексу до 2 дає більше впевненості в тому, що подальший рух буде відбуватися в протилежний бік [15]. Якщо ж відбувається наближення цього показника до 1, то це вказує на існування тенденції щодо руху системи показників в одному напрямку, тобто існує позитивний тренд відновлення ро-

боти комплексу динамічних систем. Якщо індекс наближається до значення 1,5, це свідчить про нецільність подальшої корекції і можливість зриву системи адаптації. Слід зазначити, що важливим аспектом використання індексу фрактальної розмірності є можливість визначення, коли процес являє собою випадкову незалежну систему, а коли її рух зумовлений лікуванням. У нашому випадку позитивні зміни показників вегетативного балансу поряд з відновленням функції підкоркових центрів автономної регуляції спонукали зростання фрактального індексу в групі Карвелісу. У групі порівняння зміни фрактального індексу мали негативний характер — він знижувався на 28,6 % ($p < 0,05$). Показники ентропії відповідали значенню функціонального стану ВНС за Баєвським та узгоджувалися з динамікою активності підкоркових рівнів регуляції.

Зміни системних показників регуляції гомеостазу на тлі застосування Карвелісу демонстрували достовірне зростання досліджуваних показників до досягнення меж норми, що узгоджувалося з динамікою активності вазомоторного центру регуляції судинного тону (зменшення на 43,3 %). У контрольній групі таких змін системних показників регуляції гомеостазу не спостерігалось.

На сьогодні всім добре відомий механізм активності гуморального ланцюга симпатичної нервової системи у відповідь на стрес. Одним з його компонентів є підвищення АТ.

Спостереження М.Р. Зіле (2012) показали, що у функціонуванні центральної ланки барорецепторного рефлексу беруть важливу участь імідазолінові рецептори на рівні довгастого мозку, а також у системі супрабульбарної формації, активація яких зумовлена емоційною напругою [5].

Безперечно, зниження активності симпатичної нервової системи на ранніх стадіях уповільнює розвиток артеріальної гіпертензії і запобігає ремоделюванню камер серця й резистивних судин (рис. 1).

Спостереження останніх років щодо ролі артеріального барорецепторного рефлексу в тривалому контролі артеріального тиску показали суттєвий вплив вагосимпатичного дисбалансу на патологічну активацію імідазолінових рецепторів, систему ренін-ангіотензин-альдостерону [16–18].

При оцінці психоемоційного статусу досліджуваних хворих перед початком лікування ми спостерігали помірні ознаки імпульсивності, визначені за індексом емоційної збудливості (за В.В. Бойком), субклінічно виражену тривогу за шкалою HADS (табл. 5).

Шкала Hospital Anxiety and Depression Scale розроблена для виявлення й оцінки тяжкості депресії і тривоги в умовах загальномедичної практики. Переваги обговорюваної шкали полягають в простоті застосування й обробки даних. Використання шкали не вимагає тривалого часу й не викликає заперечень у пацієнта, що дозволяє рекомендувати її до

використання в загальносоматичній практиці для первинного виявлення тривоги й депресії в пацієнтів. На нашу думку, опитувальник має високу дискримінантну валідність щодо двох розладів: тривоги й депресії [10].

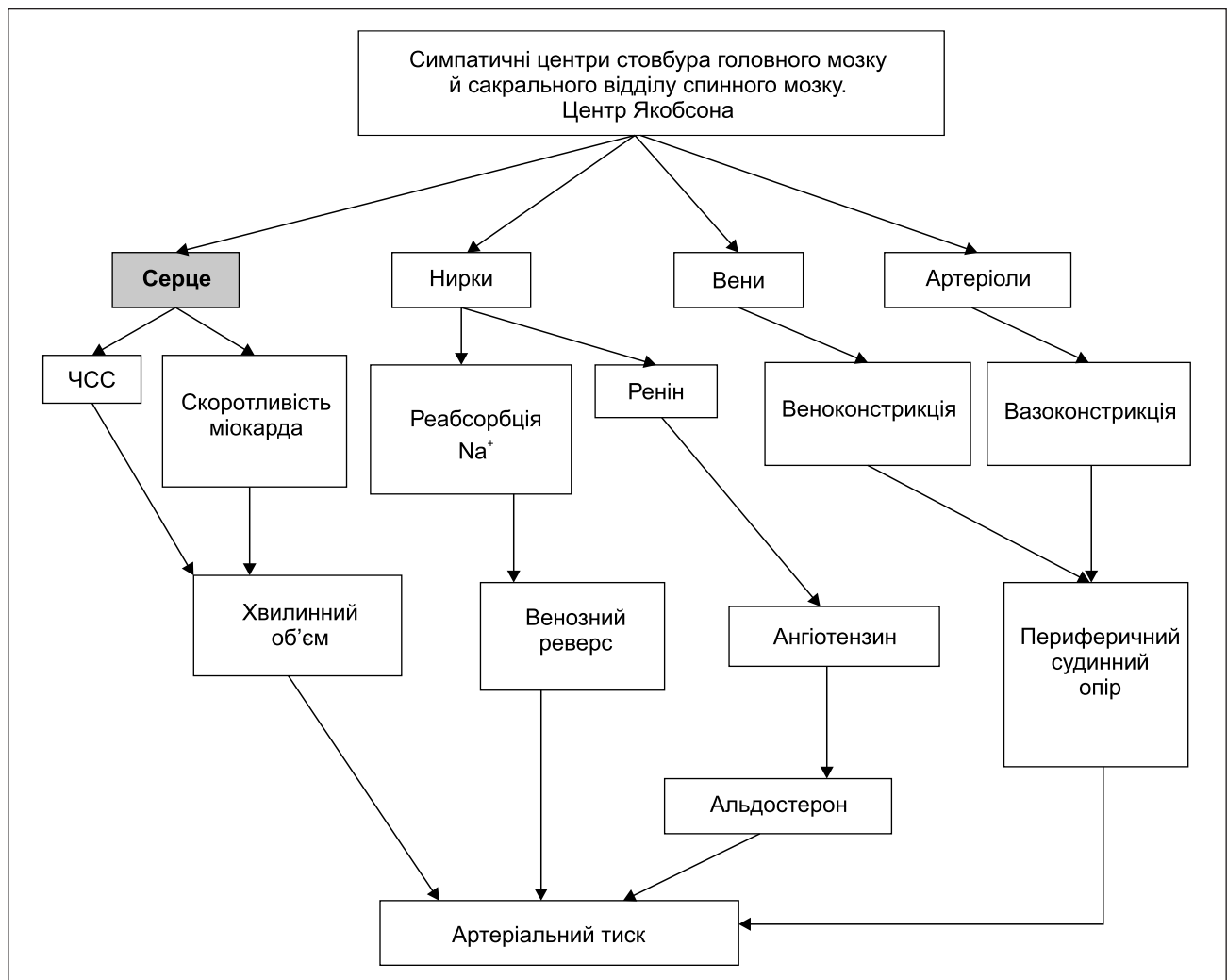
Порушення психоемоційного стану узгоджувалися з погіршенням оперативного контролю регуляції балансу ВНС, зниженням резервів вегетативної рівноваги (табл. 4). Відповідно комплексний показник судинної регуляції був нижчим за референтні значення норми. Патогенетично це призводило до підвищення активності вазомоторного центру регуляції, перезбудження інших підкоркових рівнів судинної регуляції (табл. 4). Разом з тим загальний рівень біоенергетики зберігався в межах норми, що свідчило про певні компенсаторні можливості щодо відновлення вазомоторної взаємодії.

У відповідь на стрес Карвеліс підвищує вивільнення ГАМК і гальмує її поглинання в синапсах кори мозку, а за рахунок дії валеріани зменшує рівень зворотного захвату ГАМК. Кропива собача активує концентраційну здатність ГАМК-А-

рецепторів, не впливаючи на активність загальної ГАМК-трансамінази [19]. Унаслідок гальмування катаболізму ГАМК мелісу лікарську (важливий компонент Карвелісу) вважають рослинним денним анксиолітиком.

На додаток до цього валеріана має здатність стимулювати гальмівних аденозинових рецепторів і певної активації синтезу мелатоніну, кропива собача (пустирник) безпосередньо послаблює катехоламінергічні процеси за рахунок впливу на рецепторне зв'язування катехоламінів [20].

Про позитивний вплив препарату на стреслімітуючі чинники свідчило зменшення на 24,5 % індексу емоційної збудливості. На відміну від групи контролю показник депресії зменшився на 21,5 %, тривоги — на 17,4 %. Схожі результати отримали N. Gorchakova, E. Heimuller, A. Galkin (2018). Завдяки позитивному впливу Карвелісу на вегетативні, вазоактивні чинники порушення системного гомеостазу ми спостерігали додаткову гіпотензивну дію препарату у хворих на АГ середнього віку вже після перших 4 тижнів лікування [7].



**Рисунок 1. Механізми впливу центральних ланок регуляції ВНС на контроль АТ.
Модифіковано за С.А. Заніним (2006) [18]**

Таблиця 5. Зміни показників емоційно-психологічного стану у хворих на АГ через 6 місяців лікування Карвелісом

Показники	Межі норми	Групи дослідження			
		1-ша група (n = 40)		2-га група (n = 38)	
		Лікування			
		До	Після	До	Після
Індекс емоційної збудливості за В.В. Бойком	≤ 4 б. — норма; 5–9 б. — помірні ознаки імпульсивності; 10–12 б. — некерована емоційна збудливість	5,3 ± 0,4	4,0 ± 0,4*,†	5,3 ± 0,3	5,1 ± 0,4
Тривога**	0–7 б. — норма; 8–10 б. — субклінічно виражена тривога/депресія;	8,6 ± 0,8	7,1 ± 0,7	8,3 ± 0,7	8,4 ± 0,8
Депресія**	≥ 11 б. — клінічно виражена тривога/депресія	7,9 ± 0,6	6,2 ± 0,7*,†	8,0 ± 0,3	7,6 ± 0,4

Примітки: * — $p < 0,05$ поміж 1-ю і 2-ю групами; [†] — $p < 0,05$ щодо початкового показника після 6 місяців лікування; ** — психоемоційний стан за шкалою HADS.

Завдяки додаванню Карвелісу до стандартної гіпотензивної терапії передусім вдається зменшити вплив симпатичної ланки ВНС на серцеві й судинні циркадні ритми. Надалі використання Карвелісу позитивно відображалось на емоційному стані й зменшенні ступеня психологічного напруження. І на останок, при тривалому використанні Карвелісу достовірно зростали показники стану резервів судинної регуляції та оперативного контролю вегетосудинної регуляції, про що свідчать зміни системних показників регуляції гомеостазу. Описані вище зміни узгоджувалися з динамікою активності вазомоторного центру регуляції судинного тонуусу, показник якого зменшувався.

Порівняно з результатами досліджень інших рослинних препаратів або їх комбінацій використання Карвелісу приводило до більш значного зниження АТ [8]. На нашу думку, більш потужний гіпотензивний ефект Карвелісу залежить від наявності в його складі високої концентрації алкалоїдів глоду. Численні судинні ефекти глоду включають гіпотензивну активність через вазорелаксацію, викликану стимуляцією закису азоту, значну антиоксидантну активність за рахунок зв'язування й виведення токсичних вільних радикалів, пригнічення активності нейтрофільної еластази в тканинах серця в умовах хронічної ішемії [10, 22, 23].

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження S. Asgary, G.H. Naderi, M. Sadeghi et al. (2004) показало, що призначення екстракту глоду (20 крапель три рази на день) достовірно знизило АТ з 146/93 до 133/84 мм рт.ст. у 46 хворих на АГ II ст. після 3-місячного лікування [24].

Переважає думка, що використання глоду сприяє розширенню периферичних судин через механізм ендотеліязалежної вазодилатації. Хоча деякі наукові роботи не підтримують думку про цей шлях гіпотензивного впливу глоду.

Безперечно, флавоноїди глоду корегують ендотеліальну дисфункцію. Його екстракт посилює виділення оксиду азоту (NO) з ендотелію судин,

викликаючи розширення судин, що пов'язано з багатою олігопроантоціанідинами фракцією екстракту глоду [25].

M.Y. Khan, V. Kumar (2019) після аналізу 25 рослинних субстанцій довели, що флавоноїди і проантоціанідини глоду чинять помітну інгібуючу дію на ангіотензинперетворюючий фермент. Важливо, що вплив кратегусу залежить від концентрації білка: чим менше концентрація білка, тим сильніше ІАПФ-подібна дія кратегусу [26].

У дослідженні, проведеному F.H. Degenring, A. Suter, M. Weber, R. Saller (2003), при лікуванні 132 пацієнтів із серцевою недостатністю II стадії було показано, що екстракт глоду (LI 132) у дозі 900 мг на день (300 мг тричі на день) був схожий за ефективністю на ІАПФ каптоприл у дозі 37,5 мг на день. В обох піддослідних групах знижувався АТ, а тяжкість симптомів СН зменшувалася вже через 8 тижнів застосування глоду [27].

Отже, при використанні лікарського комбінованого препарату Карвеліс у хворих на АГ протягом 6 місяців вдається отримати додатковий гіпотензивний ефект на тлі використання стандартної гіпотензивної терапії за рахунок широкого спектра фармакологічної активності його компонентів, а саме глоду, меліси, валеріани й кропиви собачої. При тривалому використанні Карвелісу досягаються численні позитивні ефекти — симпатолітичний і модифікуючий судинний тонус, анксиолітичний і седативний, оптимізуючий емоційний стан і зменшення ступеня психологічного напруження у хворих середнього віку з неускладненою АГ.

Висновки

1. У хворих середнього віку з неускладненою формою АГ спостерігалися певні порушення функції церебральних і підкоркових структур, що асоціювалися з ознаками вегетативної дисфункції, погіршенням емоційного стану й значним психологічним напруженням.

2. У результаті ГАМКергічного гальмування компонентами Карвелісу відповідних церебральних та підкоркових структур спостерігалась додаткова гіпотензивна дія через 6 місяців лікування.

3. Гіпотензивний ефект лікування Карвелісом реалізувався за рахунок його компонентів — глоду, валеріани, меліси, пустирнику (кропиви собачої), що сприяли зменшенню впливу симпатичної ланки ВНС — значення SDNN і RMSSD достовірно зростали відповідно на 54,2 і 55,7 % і досягали меж фізіологічної норми. **Призначення Карвелісу протягом 6 місяців дозволило досягнути зниження артеріального тиску в абсолютних цифрах: систолічного — на 12,8 мм рт.ст., діастолічного — на 12,3 мм рт.ст., тоді як у групі контролю зниження цих показників було незначним (5,0 і 5,3 мм рт.ст. відповідно).**

4. Позитивна динаміка інтегральних показників вегетативного балансу й фрактального індексу в досліджуваних хворих з АГ свідчила про більш повне відновлення вагосимпатичних взаємодій на судинному рівні гомеостазу.

5. **Застосування Карвелісу продемонструвало гармонізацію емоційного стану й зменшення ступеня психологічного напруження, що виражалося в зниженні на 24,5 % індексу емоційної збудливості, на 17,3 % — стану тривожності, на 21,5 % — стану депресії.**

6. При аналізі системних показників регуляції гомеостазу під впливом 6-місячного лікування Карвелісом визначалося достовірне зростання загального рівня біоенергетики, показників стану резервів судинної регуляції та оперативного контролю вегетосудинної регуляції. Ці зміни узгоджувалися з динамікою активності вазомоторного центру регуляції судинного тону, показники якого достовірно зменшувалися.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. Vol. 396. P. 1160–1203. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30977-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30977-6).
2. High Blood Pressure Fact Sheet|Data & Statistics 2019|DHDSP|CDC: www.cdc.gov/DHDSP/data_statistics/fact_sheets/fs_bloodpressure.html.
3. Egan B.M., Sutherland S.E., Rakotz M. et al. Improving Hypertension Control in Primary Care With the Measure Accurately, Act Rapidly, and Partner With Patients Protocol Hypertension. 2018. 72. 1320–1327.
4. Rahimi K. Lowering BP reduces risk of major CV events regardless of CVD status and baseline SBP. *News*. Sep. 1, 2020. <https://pace-cme.org/2020/09/01/lowering-bp-reduces-risk-of-major-cv-events-regardless-of-cvd-status-and-baseline-sbp/>
5. Zile M.R. Effects of autonomic modulation: more than just blood pressure. Zile M.R., Little W.S. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012. Vol. 59. № 10. P. 910–912.
6. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: руководство для врачей / Под ред. В.Л. Голубева. М.: Мед. информ. агентство, 2010. 637 с.
7. Gorchakova N., Heimuller E., Galkin A. Current Safety Data of the Complex Herbal Medicine with Sedative and Cardioprotective Actions Innovative Biosystems and Bioengineering. 2018. Vol 2. № 3. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2018.2.3.143029>.
8. Ahn J., Ahn H.S., Cheong J.H., Dela Peña I. Natural Product-Derived Treatments for Attention-Deficit. Hyperactivity Disorder: Safety, Efficacy, and Therapeutic Potential of Combination Therapy. *Neural. Plast.* 2016. 1320423. doi: 10.1155/2016/1320423. Epub 2016 Feb 4.
9. Tanindi A., Ugurlu M., Tore H.F. Blood pressure morning surge, exercise blood pressure response and autonomic nervous system. *Scand. Cardiovasc. J.* 2015 Aug. 49(4). 220–7. doi: 10.3109/14017431.2015.1045934. Epub 2015 May 15. PMID: 25968970.
10. Батушкін В.В. Реалізація антиаритмічного ефекту, відновлення вагосимпатичної рівноваги та гармонізація психоемоційного стану за допомогою комбінованого лікарського засобу рослинного походження — Карвеліс. *Кардіологія: от науки к практиці*. 2017. № 3(27). 100–114.
11. Чайковский И.А., Батушкин В.В., Файнзильберг Л.С. и др. Эффективность оценки течения острого коронарного синдрома по данным анализа первого отведения ЭКГ в фазовом пространстве. *Журнал АМН України*. 2007. № 1. С. 12–18.
12. Бойко В.В., Фетискин Н.П., Козлов В.В., Мануйлов Г.М. Экспресс-диагностика неуправляемой эмоциональной возбудимости. *Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп*. М., 2002. 394–395.
13. BPLTTC: Can BP-Lowering Medication Help Prevent Heart Attack, Stroke Regardless of BP Levels. BPLTTC trial presented in a Hot Line Session today at ESC Congress 2020. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Blood-pressure-lowering-is-even-more-beneficial-than-previously-thought>.
14. Saito I., Takata Y., Maruyama K. et al. Association Between Heart Rate Variability and Home Blood Pressure: The Toon Health Study. *Am. J. Hypertens.* 2018 Sep 11. 31(10). 1120–1126. doi: 10.1093/ajh/hpy100. DOI: 10.1093/ajh/hpy100.
15. Маріш М.Ю. Структура вегетативної нервової регуляції кардіоваскулярної системи у хворих на первинну артеріальну гіпертензію II стадії в динаміці комбінованої антигіпертензивної фармакотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2013. Вип. 3. С. 183–186.
16. Полупанов А.Г., Ческидова Н.Б., Романова Т.А., Джумагулова А.С. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2014. № 2. С. 113–119.
17. Zhao G., Li S.H., Tan X. A clinical study on the relationship of autonomic nervous function and arteriosclerosis in patients with essential hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2016. Vol. 44(3). P. 226–230.
18. Занин С.А., Каде А.Х., Скибицкий В.В. Центральные механизмы, обеспечивающие регуляцию системного арте-

риального тиску. *Успехи современного естествознания*. 2006. № 1. С. 73–73.

19. Радченко А.Д. Лечение артериальной гипертензии в условиях хронического стресса. *Здоров'я України. Тематичний номер, квітень 2016*. С. 5.

20. Doğru M.T., Simsek V., Sahin O., Ozer N. Differences in autonomic activity in individuals with optimal, normal, and high-normal blood pressure levels. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars*. 2010. Vol. 38. № 3. P. 182–188.

21. Батушкін В.В., Головацька Л.О., Інз Р.Т. Курсове використання екстракту пасифлори в корекції вегетативної дисфункції, патологічних реакцій церебральних та підкоркових структур у хворих на артеріальну гіпертензію жіночої статі. *Фітотерапія*. 2017. № 2. С. 11–15.

22. Dalli E., Colomer E., Tormos M.C., Cosin-Sales J., Milara J., Esteban E., Sáez G. *Crataegus laevigata* decreases neutrophil elastase and has hypolipidemic effect: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2011 Jun 15. 18(8–9). 769–75. doi: 10.1016/j.phymed.2010.11.011.

23. Koch E., Malek F.A. Standardized extracts from hawthorn leaves and flowers in the treatment of cardiovascular disorders — preclinical and clinical studies. *Planta Med*. 2011 Jul. 77(11). 1123–8. doi: 10.1055/s-0030-1270849.

24. Asgary S., Naderi G.H., Sadenghi M. et al. Antihypertensive effect of Iranian *Crataegus curvisepala* Lind.: a randomized, double-blind study. *Drugs Exp. Clin. Res*. 2004. 30(5–6). 221–5.

25. Asher G.N., Viera A.J., Weaver M.A., Dominik R., Caughey M., Hinderliter A.L. Effect of hawthorn standardized extract on flow mediated dilation in prehypertensive and mildly hypertensive adults: a randomized, controlled cross-over trial. *BMC Complement Altern. Med*. 2012. 12. 26. doi: 10.1186/1472-6882-12-26.

26. Khan M.Y., Kumar V. Mechanism and inhibition kinetics of bioassay-guided fractions of Indian medicinal plants and foods as ACE inhibitors. *J. Tradit. Complement. Med*. 2019 Jan. 9(1). 73–84.

27. Degenring F.H., Suter A., Weber M., Saller R. A randomized double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh *Crataegus* berries (*Crataegisan*) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine*. 2003. 10(5). 363–9. doi: 10.1078/0944-7113-00312.

Отримано/Received 20.05.2021

Рецензовано/Revised 04.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 09.06.2021 ■

V.V. Batushkin^{1,2}, L.O. Holovatska¹, L.O. Nesterenko²

¹PHEE "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Clinical Hospital 5, Kyiv, Ukraine

Peculiarities of development of antihypertensive action of multicomponent herbal drug Carvelis in middle-aged patients with uncomplicated arterial hypertension

Abstract. Background. In more than a third of middle-aged individuals, the syndrome of arterial hypertension is determined by a combination of psychoemotional disorders and autonomic dysfunction. The purpose of the research was to study the features of psychoemotional disorders and autonomic homeostasis in 78 middle-aged patients with uncomplicated arterial hypertension and their correction by the use of Carvelis in comprehensive antihypertensive therapy. **Materials and methods.** The main group consisted of 40 patients with hypertension. They were prescribed a herbal complex Carvelis with standard antihypertensive treatment. Dose of Carvelis was 30 drops 3 times a day for 6 months. The second group was a control one, which included 38 hypertensive patients, who received only antihypertensive therapy. During the first visit, all patients had certain disorders of cerebral and subcortical structures, associated with signs of autonomic dysfunction, deterioration of emotional state and significant psychological stress. **Results.** The prescription of Carvelis for 6 months allowed achieving a decrease in blood pressure: systolic blood pressure — by 12.8 mmHg, diastolic — by 12.3 mmHg, whereas a decrease in blood pressure in the control group was less (5.0 and 5.3 mmHg, respectively) and insignificant. The antihypertensive effect of

Carvelis treatment was realized through its components — hawthorn, valerian, lemon balm, motherwort. They reduced the activity of the sympathetic link of the autonomic nervous system: SDNN and RMSSD increased significantly — by 54.2 and 55.7 %, respectively, and reached physiological limits. The positive dynamics of the integrated indicators of autonomic balance and fractal index in these patients showed a more complete restoration of vagosympathetic interactions at the vascular level of homeostasis. The use of Carvelis led to the harmonization of emotional state and reduction in the level of psychological stress, which was characterized by a decrease in the index of emotional excitability by 24.5 % and anxiety — by 17.3 %, state of depression — by 21.5 % (Hospital Anxiety and Depression Scale). The analysis of systemic parameters of homeostasis regulation showed that 6-month treatment with Carvelis increased significantly the general level of bioenergy, the state of vascular regulation reserves and operative control of autonomic vascular regulation. These changes were consistent with the level of activity of the vasomotor center of vascular tone regulation, the indicators of which decreased significantly.

Keywords: arterial hypertension in middle-aged patients; autonomic imbalance; dysfunction of cerebral and subcortical structures of blood pressure regulation; Carvelis treatment

Ця інформація надана Компанією в якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація, що відноситься до будь-якого продукту(ам) може не збігатися з інструкцією для медичного застосування препарату. ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосовувати Карвеліс в цілях, які відрізняються від тих, які описані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед тим, як призначити будь-які препарати, будь ласка, ознайомтеся з відповідною інструкцією від виробника. Якщо у Вас виникли питання з інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua.

Матеріал затверджено до розповсюдження: 20.08.2021

Матеріал придатний до: 20.08.2026

