

Коморбидный пациент в клинике внутренних болезней: сердечно-сосудистые заболевания и тревога

Селиванова Г. Б.

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва, Россия

Высокая распространенность тревожно-депрессивных расстройств и неуклонный рост сердечно-сосудистых заболеваний делает актуальной проблему своевременной диагностики и дифференцированной фармакотерапии коморбидных пациентов в клинике внутренних болезней. В статье представлены новые данные о взаимосвязи нарушений психоэмоциональной сферы и риска сердечно-сосудистых событий, а также проанализированы проблемы фармакотерапии. На основе представленных данных делается заключение о необходимости разработки тактики ведения таких пациентов.

Ключевые слова: тревога, депрессия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(5): 76–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-76-80>

Поступила 14/08-2017

Принята к публикации 25/08-2017

Comorbid patient in the internal medicine: cardiovascular diseases and anxiety

Selivanova G. B.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow, Russia

High prevalence of anxiety and depression disorders, as the increase of cardiovascular pathology prevalence make the problem of on time diagnostics and correction actual and important, as of the differential pharmacotherapy in internal disease practice. The article points on the data of relations in psychoemotional disorders and cardiovascular risks, as on the issues of pharmacotherapy. Based on the data presented, the conclusion done on the necessity of a specific tactics of such patients management.

Key words: anxiety, depression, arterial hypertension, ischemic heart disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(5): 76–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-76-80>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГТР — генерализованное тревожное расстройство, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование АД, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТДР — тревожно-депрессивные расстройства, ТР — тревожные расстройства.

Депрессия и тревожные расстройства (ТР) ежегодно обходятся глобальной экономике в один триллион долл США [1]. За период 1990–2013гг число людей, страдающих от депрессии и/или тревожных расстройств, возросло на ~50% — с 416 млн до 615 млн человек. Около 10% населения мира страдает такими заболеваниями, а на психические расстройства приходится 30% глобального бремени смертельных болезней [1]. Существует взаимосвязь между депрессией и физическим здоровьем. Например, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) могут приводить к развитию депрессии и наоборот [2]. Детерминанты психического здоровья и психических расстройств включают не только индивидуальные качества, такие как способность управлять собственными мыслями, эмоциями, поведением

и общением с окружающими, но и социальные, культурные, политические и экологические факторы, такие как национальная политика, социальная защита, уровень жизни, условия работы и поддержка окружающих [3].

Бремя депрессии и других нарушений психического здоровья растет в глобальных масштабах. В странах с низким и средним уровнями дохода от 76% до 85% пациентов с психическими расстройствами не получают никакого лечения. В странах с высоким уровнем дохода в таком положении находятся 35–50% лиц с такими расстройствами [3]. В мае 2013г Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, в которой призвала к принятию комплексных, скоординированных ответных мер на психические расстройства на национальном

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (915) 293-83-29

e-mail: galina.selivanova@rambler.ru

[Селиванова Г. Б. — д. м. н., профессор, профессор кафедры общей терапии ФДПО].

уровне [2]. Все больше и больше людей испытывают повышенную тревогу, депрессию и хронический психосоциальный стресс, вызванные глобализацией, культурными и социально-экономическими изменениями, а также стрессом на рабочем месте.

Результаты крупного мета-анализа, в который включены 11 исследований, выбранных из пяти баз данных, включая PubMed, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, CQVIP и базу данных Wanfang в период до 04.2016г, с общим количеством 5696 участников показали, что психосоциальный стресс достоверно связан с повышенным риском артериальной гипертензии (АГ), а у пациентов с АГ наблюдалась более высокая частота психосоциального стресса по сравнению с нормотензивными пациентами. Основываясь на данном мета-анализе, сделан вывод, что хронический психосоциальный стресс может быть фактором риска развития АГ [4].

За последние десятилетия принципиально пересмотрено жесткое разграничение между психической и соматической патологиями, вследствие высокой распространенности психоэмоциональных расстройств у соматических пациентов, а также влияния соматической патологии на психическое здоровье населения. Тревога в общеврачебной практике — это синдром в составе нервно-психических расстройств; патология центральной нервной системы, проявления соматической патологии; следствие фармакотерапии; реакция личности на болезнь, ее возможные последствия или предстоящие диагностические или лечебные процедуры; нередко изменение личности вследствие хронического заболевания. До 80% пациентов с депрессивными и тревожными состояниями лечатся у врачей-интернистов [5]. Особенно тесная коморбидность установлена между психопатологическими состояниями и ССЗ [6].

ССЗ, по-прежнему, являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ [7]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2012г от ССЗ умерли 17,5 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 млн человек умерли от ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,7 млн человек в результате инсульта [7]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения в 2030г от ССЗ, в основном от болезней сердца и инсульта, умрут ~23,6 млн человек. Эти болезни останутся основными отдельными причинами смерти [8].

Обнадеживающий факт заключается в том, что 80% преждевременных инфарктов и инсультов могут быть предотвращены путем принятия мер в отношении таких факторов риска, как курение, нездоровое питание и ожирение, недостаточная физическая

активность и употребление алкоголя, с помощью стратегий, охватывающих все население [7].

Распространенность тревожно-депрессивного расстройства (ТДР) у кардиологических больных достигает 20%. Клинически выраженная тревога диагностируется у половины больных АГ, у >70% пациентов с ИБС. ТР повышают риск развития ИБС и частоту осложнений в 2,5-4,9 раза. Тревога имеет место у 50% госпитализированных пациентов с острым коронарным синдромом [9].

По данным современных исследований у пациентов с ССЗ диагностируются симптомы тревожно-фобических, панических, соматоформных и ипохондрических расстройств. Среди больных ССЗ тревожные расстройства чаще представлены невротическими, связанными со стрессом и соматизированными симптомокомплексами [10].

Однако, несмотря на всю очевидность, относительный вклад депрессивных и ТР в развитие ССЗ до настоящего времени остается до конца неясным. Для обоснования этой ассоциации были разработаны несколько гипотез [11]. Обнаружена взаимосвязь ТР и факторов риска атеросклероза. Патогенез определяется дисбалансом вегетативной нервной системы с активацией ее симпатического отдела, что способствует развитию АГ, дислиппротеидемий, повышению свертываемости крови и дисфункции эндотелия. Повышенная частота удлиненного интервала Q-T у пациентов с ТР может увеличить риск желудочковых аритмий и внезапной смерти [12].

Значительный выброс катехоламинов, наблюдаемый у пациентов с паническим расстройством, может вызвать необратимую периферическую вазоконстрикцию, приводящую к хронической АГ. У пациентов с АГ в сочетании с синдромом тревоги снижена синусовая вагусная модуляция по сравнению с больными АГ без психоэмоциональных нарушений [13]. Неблагоприятные воздействия ТДР на ССЗ могут также опосредоваться через тромбоцитарные механизмы, поскольку тромбоциты имеют рецепторы для катехоламинов и серотонина. Увеличенные уровни катехоламинов, выявляемые при депрессии и тревоге, могут вызвать активацию тромбоцитов, включая их агрегацию и развитие острого коронарного синдрома [14]. Увеличение внутриклеточного свободного кальция, плотность рецепторов, связывающих серотонин, уменьшение участков транспортирования серотонина, предрасполагающие к увеличенной агрегации тромбоцитов, описаны у пациентов с депрессией [14]. Другие потенциальные механизмы негативного влияния ТР на сердечно-сосудистый прогноз включают: нарушения пищевого поведения с последующим увеличением массы тела, курение, употребление алкоголя и снижение физических нагрузок.

АГ, по-прежнему, является ведущим глобальным фактором риска заболеваемости и смертности, затрагивая >1 млрд людей во всем мире [15]. Несмотря на улучшенную диагностику и лечение АГ, количество таких пациентов не снижается [16].

Чтобы обратить вспять эту тенденцию, необходимо улучшить понимание этиологии АГ, в т.ч. роль ТДР, и определить оптимальные стратегии профилактики, поскольку психологические факторы связаны с худшим прогнозом ССЗ [17, 18].

Основополагающий вопрос взаимосвязи нарушений психоэмоционального фона и ССЗ — это вопрос первопричины. Имеются убедительные доказательства того, что кратковременный стресс способен резко повысить артериальное давление (АД). Связь между ТР и устойчивым повышением АД на практике исследовать сложнее, поскольку проспективные наблюдения, предполагают, прежде всего, статистически необходимость многофакторного анализа, а клинически учет различных патогенетических механизмов развития заболевания, а также наличие фактора коморбидности.

Взаимосвязь ТР и АГ многогранна: тревога может быть потенциальным фактором, способствующим развитию “гипертонии белого халата”, маскированной АГ или выступать одним из клинических симптомов в составе синдрома пароксизмальной АГ или псевдофеохромоцитомы. Тревога играет роль в развитии резистентной АГ, а также может влиять на соблюдение пациентом рекомендаций по модификации образа жизни и приверженность лечению [19]. В то же время, пациенты с АГ, могут испытывать множество негативных эмоций, являющихся следствием заболевания, которые в свою очередь поддерживают развитие симптомов тревоги и депрессии, и существенно снижают качество жизни пациента [20].

В Стокгольме (Швеция) в 2009-2013гг были изучены сопутствующие психические расстройства у 2058408 лиц с АГ, информация о которых была получена из городских регистров первичной медико-санитарной, специализированной амбулаторной и стационарной медицинской помощи. В результате выявлена высокая ассоциация наличия АГ и таких психических расстройств как депрессия, тревога, шизофрения или биполярные расстройства. По результатам исследования делается заключение о том, что повышенная осведомленность врача о риске депрессии и тревоги у пациентов с АГ необходима для определения тактики ведения пациента, профилактики осложнений АГ, а также профилактики роста психических расстройств у населения. Наличие АГ, нередко недооценивается, и игнорируется у лиц с нарушениями психоэмоциональной сферы. Одним из наиболее значимых выводов такого исследования является положение о необходимости усилий по интеграции антигипер-

тензивной терапии и нарушений психоэмоциональной сферы [21].

Взаимосвязь депрессии, тревоги и риска развития АГ изучена в крупном, популяционном, наблюдательном исследовании, в которое вошли женщины 1946-1951гг рождения без анамнеза АГ при включении в исследование. Среди 9182 женщин у 2738 развилась АГ в течение 15-летнего наблюдения. Наличие депрессии было связано с 30%-ным увеличением риска развития АГ. Тем не менее, несмотря на значительный процент женщин с АГ в конце наблюдения, авторы не делают однозначных заключений о причинно-следственной взаимосвязи депрессии и АГ, обращая внимание на необходимость многофакторного анализа в рамках таких длительных наблюдений, поскольку достоверное увеличение индекса массы тела, определяемое в этом исследовании, является доказанным фактором риска развития АГ, но может быть и результатом имеющейся депрессии у пациенток [22].

Ассоциация АГ с депрессией и генерализованным ТР (ГТР) в большой выборке пожилых людей проанализированы на основе 8-летнего наблюдения в рамках крупного эпидемиологического когортного исследования ESTHER (Epidemiological Study on Chances for Prevention, Early Detection, and Optimized Therapy of Chronic Diseases at Old Age) у 3124 случайно выбранных участников в возрасте 57-84 лет. Диагноз АГ верифицировали по данным анамнеза заболевания, предшествующего клинического обследования и эффективности проводимого лечения. Депрессия и тяжесть симптомов тревоги оценивали с использованием валидированных опросников. Известные факторы риска АГ, такие как ожирение, были включены в многофакторный анализ. По результатам анализа, АГ диагностирована у 1659 (53,1%) обследованных пациентов. Симптомы тяжелой депрессии диагностированы у 163 (5,2%) обследованных. Симптомы ГТР определялись у 434 (13,9%) участников исследования. Однако, несмотря на значительный процент пациентов с клиникой ГТР, более тесные корреляционные взаимосвязи определялись между уровнем АД и тяжестью, продолжительностью симптомов депрессии [23].

В исследованиях последних лет по АГ у молодых пациентов показано, что повышенная личностная тревожность может приводить к формированию ранней ригидности сосудистой стенки и повышенной лабильности симпатического отдела вегетативной иннервации на фоне хронического длительного стресса, провоцирующего начало и усугубляющего течение ССЗ [24]. Изучение взаимосвязи между динамикой АД, показателями депрессии и тревоги у 1014 молодых людей в возрасте 20 лет из Западной Австралии продемонстрировали, что у людей молодого возраста наблюдаются обратные взаимоотноше-

ния между показателями депрессии, тревоги и значениями систолического АД (САД). Эти данные контрастируют с предрасположенностью депрессивных участников к ССЗ в более позднем возрасте, когда доминируют десятилетия нездоровых изменений образа жизни и наличие коморбидности [25].

Стресс, ТР и депрессия — это не только наиболее значимые барьеры, препятствующие или тормозящие соблюдение рекомендаций по модификации образа жизни, а также факторы, изменяющие циркадный ритм АД в течение сут [26]. В недавно завершившемся исследовании по оценке влияния тревоги на изменения циркадного ритма АД по данным суточного мониторирования (СМАД), выявлены отсутствие ночного снижения АД, а также резкий утренний подъем, указывающие на высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда или внезапная сердечная смерть [27, 28].

Хорошо известно, что высокая вариабельность АД — важный и независимый фактор поражения органов-мишеней и высокого риска сердечно-сосудистых событий [29, 30]. Модифицируемые факторы, влияющие на вариабельность АД в течение 1 сут., все еще устанавливаются, а их клиническая значимость изучается. Тем не менее, установлено, что ГТР и депрессия связаны с более высокими показателями вариабельности АД по результатам СМАД. В проспективном когортном исследовании 1454 пожилых участников (средний возраст $78,5 \pm 3,78$ года, 59% женщин) прошли структурированное интервью для выявления ГТР и тяжелой депрессии. Участники проводили домашний мониторинг АД в течение 3 последовательных сут., и проходили последовательные клинические измерения АД в рамках 4 отдельных наблюдений за 8-летний период. Таким образом, оценивалась взаимосвязь между ГТР, депрессией значениями САД и диастолического АД (ДАД). Наличие ГТР ассоциировалось с повышением вариабельности САД во взаимосвязи с возрастом, полом и значениями среднего САД. Связь между наличием ГТР и повышенной вариабельностью САД отмечали на протяжении всех 8 лет наблюдения. При этом максимальные значения вариабельности САД отмечались в утренние и вечерние часы. Показательно, что наличие ГТР или депрессии не приводило к повышению вариабельности ДАД. По результатам исследования сделан вывод о том, что именно ГТР, но не депрессия, связана с увеличением вариабельности САД в течение 8 лет исследования. В связи с чем, наличие ГТР имеет клиническую значимость для контроля вариабельности САД у пожилых пациентов [31].

Интересными представляются результаты исследования по оценке субклинических нарушений систолической и диастолической функции левого желудочка по результатам доплер-эхокардиографии

у пациентов с симптомами тревоги и депрессии, проведенного дважды: в 1995-1997гг и 2006-2008гг. Значимо, что у пациентов без анамнеза ССЗ, но с повторяющимися эпизодами депрессии или при наличии в анамнезе депрессивных состояний выявлена субклиническая дисфункция левого желудочка. Авторы исследования делают заключение, что симптомы депрессии могут представлять собой модифицируемый фактор риска развития ССЗ [32].

Немаловажный аспект взаимосвязи тревожных расстройств и повышения риска ССЗ — проблема фармакологической коррекции. Препараты, назначаемые для лечения ТР, включают: транквилизаторы (специфические анксиолитики) бензодиазепиновые и небензодиазепиновые; неспецифические анксиолитики; антидепрессанты; нейролептики; ноотропы; гипнотики; седативные средства растительного происхождения; бета-адреноблокаторы; блокаторы кальциевых каналов.

Бензодиазепиновые транквилизаторы по-прежнему наиболее часто используются в клинической практике, хотя их применение связано с риском развития седативного и миорелаксирующего эффектов; сонливости, головокружения, снижения внимания и концентрации. Нарушение координации может привести к падениям и травмам, особенно, у пожилых людей, ухудшению навыков вождения и повышению вероятности дорожно-транспортных происшествий. Мета-анализ 13 исследований показал, что длительное применение бензодиазепинов значительно ухудшает все области познания, возможно, необратимо, способствует развитию физической зависимости; ухудшает физическое и психическое здоровье [33]. В связи с этим бензодиазепины ограничены в сроках применения продолжительностью курса лечения 2-4 нед., что, несомненно, недостаточно для эффективной терапии пациентов с ТР [34]. Перед назначением препаратов этого ряда предлагается рассмотреть возможность терапии небензодиазепиновыми транквилизаторами. Все вышесказанное относится и к предшественникам бензодиазепинов — барбитуратам (корвалол, валокордин), имеющим сходный механизм действия.

Растительные седативные препараты тоже не лишены нежелательных явлений. На фоне их приема могут возникнуть побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, боль в эпигастрии, сухость во рту, боль в животе, метеоризм, диарея или запор, анорексия, беспокойство, чрезмерная утомляемость, головная боль. Большое количество компонентов в комплексных растительных препаратах увеличивает риск развития аллергических реакций и межлекарственного взаимодействия [35].

Седативные средства растительного происхождения у пациентов старшей возрастной группы демонстрируют достаточно слабый эффект в ноч-

ное время при наличии гипноседативного эффекта днем. Растительные седативные препараты расщепляются ферментами цитохрома P450, и обладают значительным потенциалом для взаимодействия с лекарственными средствами [36].

Таким образом, в клинической практике наблюдается частое сочетание ТДР с ССЗ. До настоящего времени не существует общеприня-

того алгоритма тактики ведения пациента с ССЗ и ТДР. Представленные в обзоре данные свидетельствуют о необходимости углубленного обследования указанной категории пациентов с целью своевременной диагностики нарушений психоэмоциональной сферы у больных АГ и ИБС и их комплексной коррекции, что существенно улучшает качество жизни и прогноз.

Литература

1. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/depression-anxiety-treatment/ru> (13 Apr 2016)
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/ru> (Feb 2017)
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/ru/> (Apr 2017)
4. Liu MY, Li N, Li WA, et al. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res* 2017; Jun; 39 (6): 573-80.
5. Fedotova AV. Anxiety-depressive disorders in general clinical practice. Rational pharmacotherapy in cardiology 2008; 3: 83-7. Russian (Федотова А. В. Тревожно-депрессивные расстройства в общеклинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008; 3: 83-7).
6. Pogosova GV. Psychoemotional disorders in patients with cardiovascular diseases: treatment issues. *Cardovascular Therapy and Prevention* 2006; 5 (2): 94-9. Russian (Погосова Г. В. Психоэмоциональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: вопросы лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5 (2): 94-9).
7. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (Jan 2015)
8. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/ru/
9. Soloveva SL, Uspenskiy UP, Balukova EV. Depression in the therapeutic clinic (pathopsychological, psychotherapeutic and psychopharmacological aspects). SPb.: InfomMed, 2008; 204 p. Russian (Соловьева С. Л., Успенский Ю. П., Балукова Е. В. Депрессия в терапевтической клинике (патопсихологические, психотерапевтические и психофармакологические аспекты). СПб.: ИнформМед 2008; 204 с.).
10. Medvedev VE. Therapy of anxiety disorders in patients with cardiovascular diseases (experience with afobazole). *Archive of internal medicine* 2013; 3 (11): 70-6. Russian (Медведев В. Э. Терапия тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (опыт применения афобазола). Архив внутренней медицины 2013; 3 (11): 70-6).
11. Yasunari K, Matsui T, Maeda K, et al. Anxiety-induced plasma norepinephrine augmentation increases reactive oxygen species formation by monocytes in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 573-8.
12. Ozdoeva LD, Nebieridze DV, Pogosova GV, et al. Interrelation of risk factors of atherosclerosis and anxiety-depressive states in men from an unorganized population. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2003; 2 (1): 59-64. Russian (Оздова Л. Д., Небиеридзе Д. В., Погосова Г. В. и др. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2 (1): 59-64).
13. Piccirillo G, Viola E, Nocco M, et al. Autonomic modulation and QT interval dispersion in hypertensive subjects with anxiety. *Hypertension* 1999; 34: 242-6.
14. Krichenko AA. Depression, anxiety and cardiovascular system. *Lechashij vrach* 2012; 2. Russian (Криченко А. А. Депрессия, беспокойство и сердечно-сосудистая система. Лечащий врач 2012; 2).
15. Bromfield S, Muntner P. High blood pressure: the leading global burden of disease risk factor and the need for worldwide prevention programs. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 134-6.
16. Wilkins K, Campbell NR, Joffres MR, et al. Blood pressure in Canadian adults. *Health Rep* 2010; 21: 37-46.
17. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *JACC* 2010; 56: 38-46.
18. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: ameta-analysis of 6362 events among 146538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006; 27: 2763-74.
19. Mehmet EÖ, Ebru Ö, Nazile BD, et al. Impact of anxiety level on circadian rhythm of blood pressure in hypertensive patients. *J Clin Exp Med* 2015; 8 (9): 16252-8.
20. Tsartalis D, Dragioti E, Kontoangelos K, et al. The impact of depression and cardiophobia on quality of life in patients with essential hypertension. *Psychiatriki* 2016 Jul-Sep; 27 (3): 192-203.
21. Sandström YK, Ljunggren G, Wändell P, et al. Psychiatric comorbidities in patients with hypertension - a study of registered diagnoses 2009-2013 in the total population in Stockholm County, Sweden. *J Hypertens* 2016; 34 (3): 414-20.
22. Jackson CA, Pathirana T, Gardiner PA. Depression, anxiety and risk of hypertension in mid-aged women: a prospective longitudinal study. *J Hypertens* 2016; 34 (10): 1959-66.
23. Maatouk I, Herzog W, Böhlen F, et al. Association of hypertension with depression and generalized anxiety symptoms in a large population-based sample of older adults. *J Hypertens* 2016; 34 (9): 1711-20.
24. Bulgakov MS, Avtandilova AG, Milovanova OA. The role of long-term stress and the functional state of the endothelium in the development of the syndrome of vegetative dystonia. *J Neur and psych* 2015; 9: 4-7. Russian (Булгаков М. С., Автандилова А. Г., Милованова О. А. Роль длительного стресса и функционального состояния эндотелия в развитии синдрома вегетативной дистонии. Журнал нерв и псих 2015; 9: 4-7).
25. Bhat SK, Beilin LJ, Robinson M, et al. Relationships between depression and anxiety symptoms scores and blood pressure in young adults. *J Hypertens* 2017; May: 12-7.
26. Khatib R, Schwalm JD, Yusuf S, et al. Patient and healthcare provider barriers to hypertension awareness, treatment and follow up: a systematic review and metaanalysis of qualitative and quantitative studies. *PLoS One* 2014; 9: e84238.
27. García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Martín-Moreiras J, et al. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit* 2009; 14: 145-51.
28. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012; 60: 34-42.
29. Kikuya M, Hozava A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. *Hypertension* 2000; 36: 901-6.
30. Segal R, Corrao G, Bombelli M, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA Study. *Hypertension* 2002; 39: 710-4.
31. Tully PJ, Tzourio C. Psychiatric correlates of blood pressure variability in the elderly: The Three City cohort study. *Physiol Behav* 2017; 168: 91-7.
32. Gustad LT, Bjerkeset O, Strand LB, et al. Cardiac function associated with previous, current and repeated depression and anxiety symptoms in a healthy population: the HUNT study. *Open Heart* 2016; Feb 15: 3 (1).
33. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004; 18 (1): 37-48.
34. Smulevich AB, Andrushchenko AV, Romanov DV. Psychopharmacotherapy of borderline anxiety disorders (comparative study of the anxiolytic effect of afobazole and oxazepam in patients with adaptation disorders and generalized anxiety disorder). *Rus Med J* 2006; 14 (9): 725-9. Russian (Смулевич А. Б., Андрищенко А. В., Романов Д. В. Психофармакотерапия тревожных расстройств пограничного уровня (сравнительное исследование анксиолитического эффекта афобазола и оксазепам у больных с расстройствами адаптации и генерализованным тревожным расстройством). Русский медицинский ж 2006; 14 (9): 725-9).
35. Bhattacharyya D, Jana U, Debnath PK, et al. Initial exploratory observational pharmacology of Valeriana wallichii on stress management: a clinical report. *Nepal Med Coll J* 2007; 9 (1): 36-9.
36. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, et al. Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism* 2011; 4 (3): 211-8.