

Matsegora N. A., Mitasova N.Yu. Etiopathogenic bases for the development of pulmonary hypertension and chronic heart failure in patients with ischemic heart disease in combination with arterial hypertension (literature review, observation of the authors). *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(6):525-544. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.822426>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4582>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 03.06.2017. Revised: 20.06.2017. Accepted: 30.06.2017.

ETIOPATHENOGENIC BASES FOR THE DEVELOPMENT OF PULMONARY HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

(literature review, observation of the authors)

N. A. Matsegora, N.Yu. Mitasova

Odessa National Medical University

Abstract

Research aim. To study epidemiological and general clinical features of patients with IHD in combination with AH, complicated with chronic heart failure (CHF 2A and 2B).

Results of the research. Based on a review of the literature and the results of the authors' study, it is shown that CHF in patients with IHD in combination with AH is accompanied by pulmonary hypertension already at early stages of clinical development of CHF.

We examined 120 patients with IHD in combination with AH at the age of 44 to 90 years (mean age 72.29 ± 1.66), the majority was men (86.7%), and this is because the studies were carried out in the cardiology department Military Medical Clinical Center of the Southern Region.

Among the patients with CHF 2A studied, middle-aged people accounted for 20.4%, and for advanced and senile patients - 79.6%. More severe heart failure (CH 2B) was diagnosed mainly in declining and elderly patients (95.4%), which indicated a more severe character of the course of IHD and AH in this contingent.

The leading risk factors for the formation of CH 2A and CH 2B in patients with IHD in combination with AH were: acute myocardial infarction (65.4%), chronic myocardial ischemia (angina pectoris) (34.6%), violations of carbohydrate and lipid metabolism (2 / 3 cases), the rate of hypodynamia (66%) and stressful events (35.8%).

Data of subjective research showed that a leading clinical syndrome was a shortness of breath at small (CHF 2A) and insignificant (CHF 2B) physical activity, and also in a night-time, that accompanied by an unproductive cough. From data of review of literature, it is explained by the haemodynamic overload of small circle with the increase of pressure in a pulmonary artery and reflects the degree of heart failure.

The edematous syndrome in the form of foot pathes to the level of the shins was registered in patients from CH 2A in 66.7%, and in CHF 2B - in 77.3% of cases, and in the latter had a significant density. In the study of blood pressure in patients with coronary artery disease in combination with AH, depending on the severity of heart failure, it was found that patients with CHF 2A AP were elevated, and in patients with CHF 2B ($p < 0.05$) - normal or low, which coincides with the data of literature and is explained by a decrease in the fraction of the ejection of the left ventricle as a result of the development of heart failure against the background of pulmonary hypertension.

Key words: pulmonary hypertension, ischemic heart disease in combination with arterial hypertension, chronic heart failure.

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

(обзор литературы и собственные исследования)

Н. А. Мацегора, Н. Ю. Митасова

Одесский национальный медицинский университет

Резюме

Цель исследования. Изучить эпидемиологические и общеклинические особенности больных ИБС в сочетании с АГ, осложненных СН 2А и 2Б.

Результаты исследований. На основании обзора литературы и результатов исследования авторов показано, что ХСН у больных ИБС в сочетании с АГ сопровождается легочной гипертензией уже на ранних этапах клинического развития ХСН.

Нами обследовано 120 больных на ИХС в сочетании с АГ в возрасте от 44 до 90 лет (средний возраст $72,29 \pm 1,66$), большинство составили мужчины (86,7%), это объясняется тем, что исследования проводились в кардиологическом отделении Военного медицинского клинического центра Южного региона.

Среди исследованных пациентов с СН 2А лица среднего возраста составили 20,4%, а преклонного и старческого - 79,6%. Более выраженная сердечная недостаточность (СН 2Б) диагностировалась преимущественно у больных преклонного и старческого возраста (95,4 %), что свидетельствовало о более тяжелом характере течения ИБС и АГ у этого контингента.

Ведущими факторами риска формирования СН 2А и СН 2Б у больных ИБС в сочетании с АГ были: перенесенный острый инфаркт миокарда (65,4 %), хроническая ишемия миокарда (стенокардия) (34,6 %), нарушения углеводного и липидного обмена (2/3 случаев), показатель гиподинамии (66 %) и стрессовых событий (35,8 %).

Данные субъективного исследования показали, что ведущим клиническим синдромом была одышка при небольшой (СН 2А) и незначительной (СН 2Б) физической нагрузке, а также в ночное время, что сопровождалась непродуктивным кашлем. По данным обзора литературы, это объясняется гемодинамической перегрузкой малого круга с повышением давления в легочной артерии и отражает степень сердечной недостаточности.

Отечный синдром в виде пастозности стоп до уровня голеней регистрировался в больных из СН 2А в 66,7%, а при СН 2Б - в 77,3% случаев, причем, у последних имел значительную плотность. При исследовании уровней АД больных ИБС в сочетании с АГ в зависимости от тяжести сердечной недостаточности установлено, что у пациентов с СН 2А АД было повышенным, а у пациентов с СН 2Б ($p < 0,05$) – нормальным или пониженным, что совпадает с данными литературы и объясняется снижением фракции выброса левого желудочка в результате развития сердечной недостаточности на фоне легочной гипертензии.

Ключевые слова: легочная гипертензия, ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертензией, хроническая сердечная недостаточность.

**ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ РОЗВИТКУ ЛЕГЕНЕВОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ
НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У СПОЛУЧЕННІ
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРЕНЗІЄЮ
(огляд літератури, спостереження авторів)**

Н. А. Мацегора, Н. Ю. Мігасова

Одеський національний медичний університет

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються найпоширенішими серед населення в усьому світі; дві третини з них складають ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія, захворювання периферичних артерій, уражених атеросклерозом, порушення кровообігу головного мозку, нирок та ін. внутрішніх органів [33, 40]. За прогнозами експертів, кількість летальних випадків у світі від ССЗ зросте з 18,1 млн. чоловік у 2010 році до 24,2 млн. – у 2030 році [4].

В Україні один з найвищих у Європі рівнів смертності від ССЗ, що становить 772,1 випадків на 100 000 чоловічого населення і 440,9 жіночого. Найбільше медико-соціальне навантаження в Україні при хворобах системи кровообігу має ІХС — 53,8%, інші хвороби серця — 20,6%, цереброваскулярна хвороба — 19,7%. Отже, загальний рівень смертності визначають саме хронічні форми ІХС [22].

Підвищення артеріального тиску є одним з основних факторів ризику ІХС та численних ускладнень з боку ССС: стенокардії, гострого інфаркту міокарду, аневризми аорти, порушень ритму і провідності, гострої та хронічної серцевої недостатності (ХСН), раптової смерті та ін. [6, 11, 12]. Поширеність АГ серед дорослого населення України становить 35,8%, ІХС - 15,9%, а АГ в поєднанні з ІХС — 28,4%. Поєднання ІХС і АГ призводить до взаємного обтяження перебігу хвороби та раннього розвитку ХСН, яка обумовлює погіршення якості та скорочення тривалості життя [17, 22, 26].

За даними європейського дослідження IMPROVEMENT-HF за участю 15 країн [9, 19, 20], середній вік хворих з клінічно маніфестованою ХСН становить 70 років [3, 31, 32, 37].

Не зважаючи на значні досягнення у вивченні патогенезу, діагностиці та лікуванні ХСН, її поширеність продовжує зростати, прогноз клінічно маніфестованої ХСН залишається несприятливим, так як приблизно половина таких пацієнтів помирає

протягом 4 років, а серед хворих з тяжкою ХСН смертність протягом найближчого року сягає 50% [6, 19, 24, 26].

За даними численних досліджень [8, 13, 20], при ХСН, обумовленій ІХС в поєднанні з АГ, провідними механізмами формування серцевої недостатності служать як гемодинамічне перевантаження тиском, так і ригідність гіпертрофованого міокарда з посиленням інтерстиціального фіброзу, матриксу сполучної тканини, що веде до порушень діастолі. У той же час, формується і міокардіальна недостатність внаслідок збільшення розмірів і зменшення числа міоцитів, ішемії міокарду і пригнічення його скорочувальної функції, що сприяє розширенню порожнин, ремоделюванню серця і розвитку серцевої недостатності [8, 27].

Слід відмітити, що при ХСН у хворих на ІХС в поєднанні з АГ, виявляються ознаки атерогенного ураження та перенавантаження міокарду одночасно [6, 8, 15, 16]. Відмічається активація як гемодинамічних факторів (розтягнення), так і метаболічних [8, 17]. В результаті відбувається стимуляція внутрішньоклітинних месенджерів (кінази і фосфатази), які запускають транскрипційні фактори, впливаючі на промоутери (гени), а змінена експресія генів активує процеси ремоделювання серця. Характерними рисами ремоделювання при ІХС у сполученні з АГ є також гіпертрофія міокарда, втрата міоцитів і посилення інтерстиціального фіброзу [8, 20, 25].

Як вважають сучасні автори [3, 5, 8, 12], нейрогуморальний вплив на розвиток ХСН характеризується, перш за все, ендотеліальною дисфункцією, яка обумовлена гіперактивацією симпатoadреналової (САС) та ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) систем, гіперпродукцією прозапальних цитокінів (переважно фактора некрозу пухлин- α (TNF α)), зниженням продукції вазодилатуючих та посиленням синтезу вазоконстрикторних речовин [29]. Ці зміни проявляються у збільшенні синтезу та вмісту у крові ендотеліну-1, який має значну вазоконстрикторну дію, приймає участь у розвитку гіпертрофії міокарду та стимулює синтез колагену і розвиток фіброзу серцевого м'язу і, як наслідок, сприяє апоптозу кардіоміоцитів. З іншого боку, відбувається збільшення активності РААС, ендотеліального ангіотензинперетворюючого ферменту, який призводить до підвищення синтезу ангіотензину-II та прискоренню розпаду брадикініну, що посилює вазоконстрикцію [8, 20, 41].

Отже, пригнічується експресія ендотеліальної NO-синтетази і внаслідок цього знижується продукція іншого вазодилатуючого фактора — оксиду азоту (NO), що обумовлено зниженням кровотоку, збільшенням продукції TNF α , збільшенням

продукції вільних радикалів (руйнують NO), зниженням активності мускаринових рецепторів, зменшенням стимулюючого впливу ацетилхоліну на синтез NO [27, 30, 35, 36].

Велика увага приділяється змінам збоку гемостазу: зростає прокоагулянтна активність ендотелію за рахунок підвищення продукції тромбомодуліну, пригнічення фібринолізу внаслідок зниження секреції тканинного активатора плазміногену та збільшення продукції інгібітора активатора плазміногену. Зменшується вироблення простагліцину, який має антиагрегантні, антикоагулянтні властивості, вазодилатуючу і кардіопротективну дію, та збільшується стимуляція ендотелієм супероксидних радикалів [20, 21, 29, 37].

На прогресування ХСН на тлі АГ доведений значний вплив гіперпродукції антидіуретичного гормону (АДГ) ядрами гіпоталамуса [1, 8, 39]. АДГ має також вазоконстрикторну і вазопресорну дію, підвищує тонус вен, артерій, артеріол, в результаті чого збільшується переднавантаження і постнавантаження, що різко підвищує потребу міокарда в кисні, формує ішемію міокарду. Гіперсекреція АДГ стимулюється у відповідь на зниження серцевого викиду і артеріального тиску, підвищенням рівнів циркулюючих в крові ангіотензину-II і адреналіну та затримкою в організмі натрію і підвищенням осмолярності плазми. Він призводить до різкого посилення реабсорбції води в ниркових каналцях, збільшення об'єму циркулюючої крові, набряків, таким чином формуючи єдині ланки патогенезу АГ і ХСН [16, 17].

Сучасні дані свідчать про те, що система натрійуретичних пептидів є основним фактором, що протистоїть РААС, САС і вазопресину. При ХСН концентрація передсердного натрійуретичного пептиду зростає, проте при цьому знижується вираженість натрійуретичної відповіді. Це обумовлено зниженням ниркового перфузійного тиску, підвищенням внутрішньониркової симпатичної активності, зменшенням кількості, щільності і чутливості рецепторів до натрійуретичного пептиду, прискоренням його ферментативного руйнування [8, 20].

Іншим фактором протидії вазоконстрикції є підвищена концентрація адренормедуліна (АДМ), який бере участь в регуляції судинного тону, балансу рідини і електролітів. АДМ синтезується в судинній стінці, в обох передсердях і шлуночках серця і є потужним артеріальним і венозним дилататором судин як великого, так і малого кіл кровообігу. Він викликає ниркову вазодилатацію, збільшення швидкості клубочкової фільтрації, натрійурез і діурез, а також пригнічує продукцію альдостерону і ендотеліну в ендотеліальних і гладком'язових клітинах [24, 34].

Вказані дисфункції мають надзвичайно негативний вплив на гемодинаміку та міокард: збільшують перед- та постнавантаження, порушують мікроциркуляцію, сприяють розвитку гіпертрофії та ремоделюванню міокарду, що в результаті призводить до прогресування ХСН [29].

Слід підкреслити, що тривалий час порушення функції лівого шлуночка протікає безсимптомно і діагностується випадково при детальному обстеженні з приводу ІХС та АГ. Дослідження підтверджують, що не менше 50% хворих з порушенням систолічної функції лівого шлуночка не мають клінічних симптомів і тільки важкі прояви захворювання оцінюються як ХСН і знаходяться під амбулаторним або стаціонарним контролем [22, 31, 40].

ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ спостерігається приблизно у 1% населення, що в Україні становить близько 500 тис. пацієнтів. Кількість таких хворих збільшується з року в рік. Найчастіше при цих станах розвивається легенева гіпертензія (ЛГ), яка діагностується при підвищенні середнього тиску в легеневій артерії більше, ніж 25 мм рт.ст. у спокої і 30 мм рт.ст. під час фізичного навантаження, та частіше має м'який характер, але в 1/3 хворих вона може бути важкою [23, 32, 38]. Прогноз цілком залежить від прогнозу основного захворювання.

Поширеність ЛГ при ХСН зростає в міру наростання функціонального класу (ФК). Така ЛГ трактується як вторинна, при неї відсутній генетичний субстрат захворювання [7, 23]. Ознаки ЛГ виявляються у 60% хворих з ХСН внаслідок систолічної дисфункції лівого шлуночка і до 70% пацієнтів, що мають ізольовану діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ) [9, 32].

Дані сучасної кардіології свідчать, що при ІХС основною причиною підвищення тиску в лівому передсерді є порушення систолічної функції лівого шлуночка серця, а при АГ систолічній дисфункції передує дисфункція діастолі. ЛГ розвивається у відповідь на пасивну зворотню передачу тиску наповнення, переважно обумовленого зміною діастолічної функції ЛШ, яка посилюється під впливом викликаного фізичним навантаженням мітральної регургітації та втратою податливості ПП [10, 23, 28, 41]. У пацієнтів з прогресуючою ХСН ці механічні компоненти венозного застою провокують поєднання легеневої вазоконстрикції, зниженої доступності NO, підвищеної експресії ендотеліну, зниженої чутливості до індукованої натрійуретичним пептидом вазодилатації, ремоделювання судин [7, 23]. Наслідком цього каскаду реакцій є формування стійкої ЛГ з ремоделюванням легневих судин, підвищенням

постнавантаження на ПШ, гіпертрофією і ремоделюванням ПШ з недостатністю ПШ [7,23].

Дисбаланс між тромботичними, мітогенними, прозапальними, вазоконстрикторними факторами і механізмами зворотної дії - антикоагулянтними, антимітогенними, вазодилатуючими, сприяє вазоконстрикції і тромбозу, проліферативним і запальним змінам у легеневому мікроциркуляторному руслі. Саме ці механізми відповідальні за розвиток і прогресування патологічних обструктивних процесів в легневих судинах при ЛГ, які призводять до збільшення легеневого судинного опору, перевантаження і декомпенсації правого шлуночка, загибелі хворих [14].

У хворих на АГ і ІХС венозна (посткапілярна, або пасивна) ЛГ, також являється результатом підвищення тиску в лівому передсерді (ЛП) як при систолічній, так і при діастолічній дисфункції лівого шлуночка. Слідом за підвищенням тиску в ЛП підвищується тиск у легневих венах, потім в венулах, капілярах, артеріолах і, нарешті, в гілках ЛА [2, 18, 28]. Основними патогенетичними механізмами розвитку ЛГ у хворих на АГ і ІХС є тромбоз *in situ*, що виникає внаслідок порушення функції ендотелію, гіпертрофія гладком'язових клітин із вторинною хронічною вазоконстрикцією, проліферативна реакція інтими і адвентицію судин [14, 23].

Крім зазначених патогенетичних механізмів ЛГ, у хворих з ураженням лівих камер серця існують інші механізми, які обумовлюють розвиток ЛГ і правошлуночкової СН, а саме:

- чинники, що послідовно підвищують легневий судинний опір:

- застійні вазоконстрикція і васкулопатія,
- гіпоксична легенева вазоконстрикція,
- структурні зміни в легневому судинному руслі,
- дифузний пневмофіброз;

- чинники, пов'язані з міжшлуночковою взаємодією (збільшення кінцево-діастолічного тиску в порожнині ЛШ, що через міжшлуночкові перегородки передається до правого шлуночка, призводить до того, що зменшується діастолічний об'єм ПШ і порушується його функція);

- чинники, пов'язані з ішемією міокарда:

- тахіаритмія,
- легенева емболія,
- дисфункція тристулкового клапана.

Таким чином, формування ХСН поєднує цілу низку патохімічних, молекулярних та патофізіологічних змін і супроводжується легеневою гіпертензією, яка при наявності ІХС та АГ передує чи формується на ранніх етапах клінічного розвитку ХСН. Поширеність ХСН продовжує зростати, прогноз клінічно маніфестованої форми залишається несприятливим, тому все вищевикладене свідчить про актуальність наукового напрямку подальшого вивчення клінічних проявів, біохімічних показників, даних досліджень функціонального стану серцево-судинної системи, клінічно значимої дисфункції лівого шлуночка у хворих на ІХС у сполученні з АГ, дослідження діагностичної ролі ступеню легеневої гіпертензії в прогнозуванні розвитку ХСН при ІХС у сполученні з АГ з метою підвищення ефективності лікування цього коморбідного стану.

Мета дослідження. Вивчити епідеміологічні та загально-клінічні особливості хворих на ІХС у сполученні з АГ, ускладнених СН 2А й 2Б.

Матеріали і методи. Програма обстеження включала: опитування за стандартною кардіологічною анкетною ВООЗ, заповнення анкет, що містять анамнестичні і соціально-демографічні дані, антропометрію, а також відображають якість життя пацієнтів; об'єктивне дослідження; лабораторні методи (загальноклінічні, біохімічні); вимірювання артеріального тиску, реєстрація електрокардіограми у спокої у 12 стандартних відведеннях, ЕхоКГ, спірографію, УЗ-дослідження центрального і периферичного кровотоку, рентгенографію та статистичну обробку отриманих даних.

Результати досліджень. Обстежено 120 хворих на ІХС у сполученні з АГ у віці від 44 до 90 років (середній вік $72,29 \pm 1,66$), більшість склали чоловіки (86,7%), оскільки дослідження проводились у кардіологічному відділенні Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (табл. 1).

Хворі були розподілені відносно виразності клінічних ознак серцевої недостатності (СН) (табл. 2): СН 2А – 54 (45%); СН 2Б – 66 (55%) осіб. Серед досліджених пацієнтів з СН 2А особи середнього віку склали 20,4%, а похилого та старечого – 79,6%. Проте, більш виразна серцева недостатність (СН 2Б) діагностувалася переважно у хворих похилого та старечого віку (95,4 %), що свідчило про більш важкий характер перебігу ІХС та АГ в цього контингенту.

За результатами аналізу факторів ризику, які були спроможні впливати на формування та прогресування ХСН у хворих на ІХС у сполученні з АГ, встановлене наступне (табл. 2).

Таблиця 1

Розподіл хворих на ІХС у сполученні з АГ за статтю та віком відповідно до важкості серцевої недостатності (n=120)

	За ступенем СН (n=120)				Всього (n=120)	
	СН 2А(n=54)		СН 2Б (n=66)		абс	%
	абс	%	абс	%		
Стать: - чоловіки	45	83,3	59	89,4	104	86,7
- жінки	9	16,7	7	10,6	16	13,3
Вік: - середній (44-66 років)	11	20,4	3	4,6	14	11,7
- похилий (61-75 років)	21	38,9	36	54,5	57	47,5
- старечий (76-90 років)	22	40,7	27	40,9	49	40,8

Таблиця 2

Фактори ризику формування ІХС та АГ, ускладнених СН (n=120)

Фактори ризику	абс	%
Палиння	4	3,3
Алкоголь	42	35,0
Надмірна вага	10	8,3
Абдоминальне ожиріння	10	8,3
Гіподинамія	66	55,0
Розвиток первинно АГ	13	10,8
Розвиток первинно ІХС	107	89,2
Перенесений інфаркт міокарду	72	60,0
Тривалість захворювання:		
- до 10 років	43	35,8
- 11-20 років	51	42,5
- більше 20 років	26	21,7
Порушення толерантності до глюкози	36	30,0
Цукровий діабет	47	39,2
Гіперхолестеринемія	86	71,2
Хронічне захворювання нирок	19	15,8
Анемія	52	43,3
Прискорене ЧСС	50	41,7
Стрес	43	35,8

Анамнестичні дані свідчили, що більш, ніж половина хворих (65,4 %) перенесла гострий інфаркт міокарду, у інших досліджених ІХС мала перебіг хронічної ішемії міокарду різного ФК (стенокардії).

Поєднання ІХС та АГ діагностовано на початковому етапі захворювання, тобто, до 10 років, і складало 35,8%.

У 2/3 хворих в анамнезі були діагностовані порушення вуглеводного та ліпідного обміну, у 15,8 % - хронічні хвороби нирок. Значимим (66 %) був показник гіподинамії та стресових подій (35,8 %). У 41,7 % пацієнтів захворювання перебувало на тлі прискороного ЧСС, порушень ритму серця.

Дані суб'єктивного дослідження віддзеркалювали знижену толерантність до фізичного навантаження, що була більш виразна у хворих на ІХС та АГ при значній важкості серцевої недостатності (СН-2Б) (табл. 3).

Таблиця 3

Клінічні ознаки при дослідженні хворих на ІХС та АГ в залежності від важкості серцевої недостатності

Показники	СН 2А, n=54		СН 2Б, n=66	
	абс	%	абс	%
Задишка при достатньому фіз. навантаженні	11	20,4	0	0
Задишка при помірному фіз. навантаженні	15	27,8	2	3
Задишка при незначному фіз. навантаженні	28	51,8	64	96,7
Ортопноє	24	44,4	57	86,4
Задишка в нічний час	25	46,3	53	80,3
Непродуктивний кашель	31	57,4	42	63,6
Відчуття серцебиття	18	33,3	31	46,9
Втомлюваність при повсякденному фіз. навантаженні	47	87	63	95,4
Головний біль	22	40,7	24	36,4
Синкопе	1	1,85	0	0
Порушення сну	30	55,5	63	95,4
Астенічний синдром	53	98,1	66	100

Крім того, тих же пацієнтів частіше турбувала задишка в нічний час та непродуктивний кашель, відчуття серцебиття, порушення сну. Астенічний синдром однаково був присутній в хворих обох груп.

Набряковий синдром у вигляді пастозності стоп до рівня гомілок реєструвався у хворих із СН 2А в 66,7%, а при СН 2Б – в 77,3% випадків (табл. 4), причому, в останніх мав більшу щільність та виразність.

Таблиця 4

Набряковий синдром хворих на ІХС та АГ в залежності від важкості серцевої недостатності

Набряковий синдром	СН 2А, n=54		СН 2Б, n=66	
	абс	%	абс	%
Набряки:				
- до рівня стоп	2	3,7	0	0
- до рівня гомілок	36	66,7	51	77,3
- до рівня стегон	2	3,7	10	15,1
Правобічний гідроторакс	0	0	22	33,3
Двобічний гідроторакс	0	0	27	40,9
Гідроперикард	0	0	10	15,1
Асцит	0	0	26	39,4

Ознаки гемодинамічного застою у грудній клітці та черевній порожнині свідчили про формування у хворих явищ гідротораксу, гідроперикарду та накопиченню вільної рідини – асциту, що характерно для СН-2Б [1, 3, 8].

При дослідженні рівнів АТ хворих на ІХС та АГ в залежності від важкості серцевої недостатності встановлено (табл. 5), що пацієнти з СН 2А продемонстрували помірний під'єм АТ у порівнянні з пацієнтами групи СН 2Б ($p < 0,05$), в яких слід припустити зниження фракції викиду лівого шлуночку внаслідок розвитої серцевої недостатності.

Таблиця 5

Показники гемодинаміки хворих на ІХС та АГ в залежності від важкості серцевої недостатності

Гемодинамічні показники	СН 2А, n=54	СН 2Б, n=66	p
САТ, мм рт. ст.	153,64±6,66	133,15±7,03	<0,05
ДАТ, мм рт. ст.	88,09±3,34	79,42±3,82	-
ПАТ, мм рт. ст.	65,44±5,15	53,72±4,36	<0,05
ЧСС, уд/хв	89,20±6,64	93,94±5,95	-

Крім того, при підрахунку ЧСС досліджено, що серцева недостатність 2Б супроводжувалася тахіаритмією, що обумовлювало підвищену потребу міокарду у кисні, формування ознак серцевої недостатності [19, 20, 23-25, 27].

Таким чином, дані літературних джерел та результати клініко-епідеміологічного дослідження хворих на ІХС у сполученні з АГ, ускладнених СН 2А та СН 2Б, дали підставу зробити наступні висновки.

Висновки

1. Серед досліджених пацієнтів з СН 2А особи середнього віку склали 20,4%, а похилого та старечого – 79,6%. Проте, більш виразна серцева недостатність (СН 2Б) діагностувалася переважно у хворих похилого та старечого віку (95,4 %), що свідчило про більш важкий характер перебігу ІХС та АГ в цього контингенту.

2. Провідними факторами ризику формування СН 2А та СН 2Б у хворих на ІХС у поєднанні з АГ були: перенесений гострий інфаркт міокарду (65,4 %), хронічна ішемія міокарду різного ФК (стенокардії) (34,6 %), хворих порушення вуглеводного та ліпідного обміну (2/3 випадків), показник гіподинамії (66 %) та стресових подій (35,8 %).

3. Дані суб'єктивного дослідження показали, що провідним був синдром задишки при невеликому (СН 2А) та незначному (СН 2Б) фізичному навантаженні, а також в нічний час, що супроводжувалася непродуктивним кашлем, це пояснювалося гемодинамічним перевантаженням малого колу кровообігу та віддзеркалювало знижену толерантність до фізичного навантаження. Астенічний синдром однаково був присутній в хворих обох груп (СН 2А та СН 2Б).

4. набряковий синдром у вигляді пастозності стоп до рівня гомілок реєструвався у хворих із СН 2А в 66,7%, а при СН 2Б – в 77,3% випадків, причому, в останніх мав більшу щільність.

5. При дослідженні рівнів АТ хворих на ІХС та АГ в залежності від важкості серцевої недостатності встановлено, що пацієнти з СН 2А продемонстрували помірний під'єм АТ у порівнянні з пацієнтами групи СН 2Б ($p < 0,05$), в яких слід припустити зниження фракції викиду лівого шлуночку внаслідок розвитку серцевої недостатності на тлі легеневої гіпертензії.

Література:

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 532 с.

2. Беленков Ю.Н., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. Легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность. – М.: Ньюдиамед, 2009. – С. 373.

3. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність у хворих похилого віку: особливості патогенезу, діагностики та фармакотерапії. // Серце і судини.- 2005.-№2
4. Дюжева Е. В., Романов К. А. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и инвалидизация лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы России // Молодой ученый. — 2015. — №15. — С. 276-280.
5. Доказова внутрішня медицина: Підручник для студентів вищих мед. навч. закладів III-IV рівнів акред./ В.І. Денисюк, О.В. Денисюк — Вінниця: ДП “Державна картографічна фабрика”, 2011. - 928 с.: іл.; вст. кольор. [8 с.].
6. Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Е.В. Тарыкина, С.А. Махмутходжаев, А.В. Павлова. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого возраста: особенности медикаментозного лечения. // Справочник поликлинического врача, 2006; 05: 12-19
7. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легеневих гіпертензій // Український кардіологічний журнал, додаток 3, 2014
8. Діагностика і лікування хронічної серцевої недостатності: рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2016 р. // Спеціальний випуск. Додаток №2 до журналу “Серцева недостатність” №2, вересень 2016.
9. Ефремова О.А. Диастолическая дисфункция при хронической сердечной недостаточности – основные диагностические параметры и критерии тяжести / О.А. Ефремова, Л.А. Камышникова // Научные ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация». – 2009. – № 4 (59), Выпуск 7. – С. 9-14.
10. Ігнатенко Г.А. Первинна легенева артеріальна гіпертензія: Монографія. - Донецьк: “Каштан”, 2009. - 536 с. (рис.20).
11. Информационный бюллетень N°317: Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] // ВОЗ - 2015. - Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>
12. Клинические лекции по внутренним болезням в 2-х томах. Т.1./Кардиология, ревматология, пульмонология/ В.Г.Передерий, С.М.Ткач, Киев, 1998, 525 с.
13. Коваленко, В. Н. Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным исследования EUROASPIRE IV: госпитальная линия / В. Н. Коваленко [и др.]. - Український кардіологічний журнал: науково-практичний журнал. - Київ: ТОВ "Четверта хвиля", 1994 – 2015, № 4. - С.17-24.

14. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть XII. Оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы в лечении первичной легочной гипертензии /Т.А. Батыралиев [и др.] // Кардиология. - 2007. - Т.47, №8. - с.76-86.
15. Лисенко Г.І., Яценко О.Б., Олійник М.В. Хронічна серцева недостатність в практиці сімейного лікаря.: Навч посіб. для студ лік-інтернів сімейних лікарів.-К.: Зовнішторгвидав. України, 2002.-72 с.
16. Маслова А.П., Либис Р.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка при сочетании хронической сердечной недостаточности и постоянной формы фибрилляции предсердий // Сердечная недостаточность. 2012. Т. 13, № 4. С. 205–208.
17. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії”
18. Норейко Б.В., Норейко С.Б. Легочная гипертензия: патогенез и новые возможности диагностики // Здоров'я України. Пульмонологія. - 2011. - №6 (259). - с.49-50.
19. Особливості гемодинаміки у хворих на хронічну серцеву недостатність залежно від функціонального класу та фракції викиду / Б.А. Аляві, М.М. Мухамедова, Ш.А. Ісхаков, М.А. Бабаєв // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 4 (64). – С. 3-6.
20. Передерій В.Г., Ткач С.М. Основи внутрішньої медицини. Том 3: Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. – Вінниця: Нова Книга, 2010 – 1006 с.: с іл..
21. Препараты, вызывающие развитие или ухудшающие течение СН: научное соглашение American Heart Association (2016) // Medical review №4-5 (42-43) Кардиология 2016. с. 50-61.
22. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах. Рекомендований для кардіологів, ревматологів, терапевтів та ін.: посібник / Мороз Д.М., Манойленко Т.С., Дорогой А.П. [та ін.]; Під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. - Київ: ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. Акад. М.Д. Стражеска”, 2016.- 261 с.
23. Рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 г. - Артериальная

гипертензия: научно-практический журнал. - Донецк : Издательский дом Заславский, 2008 — 2016. № 3. - С. 100-135.

24. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. - К.: МОРІОН, 2011. - 408 с.

25. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. - К.: МОРІОН, 2016. - 192 с.

26. Стабільна ішемічна хвороба серця (Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016) // Артеріальна гіпертензія №2(46) 2016. с. 113-126.

27. Хроническая сердечная недостаточность: особенности клинических проявлений в пожилом возрасте. Ларина В.Н., Барт Б.Я. // Новости медицины и фармации. Кардиология и ревматология №546, 2015, с 25-28.

28. Яковлева Л.Н., Почепцова Е.Г. Легочная артериальная гипертензия // Ліки України. Превентивна медицина. Психоневрологія №3–4 (179–180) / 2014.- с 22-32.

29. <http://lekmed.ru/info/literatura/serdechnaya-nedostatochnost-2.html>

30. Archer SL, Huang JM, Hampl V et al. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:7583-7.

31. Ceia E, Fonseca C, Mota T. et al. Prevalence of chronic heart failure re in Southwestern Europ: the EPICA study // Eur. J. Heart Failure.- 2002.- Vol.4.- P. 531-539.

32. Cleland J.G.E, Cohen-Solal A., Cosin Aguilar J. et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey // Lancet.- 2002.- Vol. 360.- P. 1631-1641.

33. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al. Explanation of decrease in US deaths from coronary heart disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007;356:2388- 2398.

34. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care // Heart Fail. Rev. 2006. Vol. 11(2). P. 95–107.

35. Hare JM, Givertz MM, Creager MA et al. Increased sensitivity to nitric oxide synthase inhibition in patients with heart failure: potentiation of β -adrenergic inotropic responsiveness. Circulation 1998;32:955-63.

36. Herring N, Paterson DJ. Nitric oxide-cGMP pathway facilitates acetylcholine release and bradycardia during vagal nerve stimulation in guinea-pig in vivo. *J Physiol* 2001;535:507-18.
37. Mosterd A., Hoes A.W., de Bruyne M.C. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population // *Eur. Heart J.*- 1999.- Vol. 20.- P. 447-455.
38. Nazzareno Galie, Alessandro Manes Легочная гипертензия. // *Кардиология и ревматология* №546, 2015, с. 35-58.
39. Paulus W., Tschope C., Sanderson J. et al. How to diagnose diastolic heart failure? // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28 (20). P. 2539–2550.
40. To J.V., Nardi L., Fang J. National trends in rates of death and hospital admissions related in acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. *CMAJ* 2009;180:E118-E125.
41. Tseng CJ, Liu HY, Lin HC et al. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats. *Hypertension* 1996;27:36-42.

Literatura:

1. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. M.: GJeOTAR-Media, 2006. 532 s.
2. Belenkov Ju.N., Preobrazhenskij D.V., Sidorenko B.A., Batyraliev T.A. Legochnaja gipertenzija i pravozheludochkovaja serdechnaja nedostatochnost'. – M.: N'judiamed, 2009. – S. 373.
3. Voronkov L.G. Hronichna serceva nedostatnost' u hvorih pohilogo viku: osoblivosti patognnezu, diagnostiki ta farmakoterapii. // *Serce i sudini.*- 2005.-№2
4. Djuzheva E. V., Romanov K. A. Jepidemiologija serdechno-sosudistyh zabolevanij i invalidizacija lic, sodержashhihsja v uchrezhdenijah ugovno-ispolnitel'noj sistemy Rossii // *Molodoj uchenyj.* — 2015. — №15. — S. 276-280.
5. Dokazova vnutrishnja medicina: Pidručnik dlja studentiv vishhih med. navch. zakladiv III-IV rivniv akred./ V.I. Denisjuk, O.V. Denisjuk — Vinnicja: DP “Derzhavna kartografichna fabrika”, 2011. - 928 s.: il.; vst. kol'or. [8 s.].
6. D.V. Preobrazhenskij, B.A. Sidorenko, E.V. Tarykina, S.A. Mahmuthodzhaev, A.V. Pavlova. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' u lic pozhilogo vozrasta: osobnosti medikamentoznogo lechenija. // *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*, 2006; 05: 12-19

7. Diagnostika ta likuvannja legenevoi gipertenzii. Rekomendacii robochoi grupi z legenevih gipertenzij // Ukraïns'kij kardiologichnij zhurnal, dodatok 3, 2014
8. Diagnostika i likuvannja hronichnoi sercevoi nedostatnosti: rekomendacii Evropejs'kogo tovaristva kardiologiv, 2016 r. // Special'nij vipusk. Dodatok №2 do zhurnalu "Serceva nedostatnist" №2, veresen' 2016.
9. Efremova O.A. Diastolicheskaja disfunkcija pri hronicheskoi serdechnoi nedostatnosti – osnovnye diagnosticheskie parametry i kriterii tjazhesti / O.A. Efremova, L.A. Kamyschnikova // Nauchnye vedomosti BelGU. Serija «Medicina. Farmacija». – 2009. – № 4 (59), Vypusk 7. – S. 9-14.
10. Ignatenko G.A. Pervinna legeneva arterial'na gipertenzija: Monografija. - Donec'k: "Kashtan", 2009. - 536 s. (ris.20).
11. Informacionnyj bjulleten' №317: Serdechno-sosudistye zabojevanija [Jelektronnyj resurs] // VOZ - 2015. - Rezhim dostupa: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>
12. Klinicheskie lekciony po vnutrennim boleznjam v 2-h tomah. T.1./Kardiologija, revmatologija, pul'monologija/ V.G.Perederij, S.M.Tkach, Kiev, 1998, 525 s.
13. Kovalenko, V. N. Sravnitel'naja charakteristika profilaktiki serdechno-sosudistyh zabojevanij v Ukraine i Evrope po dannym issledovanija EUROASPIRE IV: gospiatal'naja linija / V. N. Kovalenko [i dr.]. - Ukraïns'kij kardiologichnij zhurnal: naukovopraktichnij zhurnal. - Kiiv: TOV "Chetverta hvilja", 1994 – 2015, № 4. - S.17-24.
14. Legochnaja gipertenzija i pravozheludochkovaja nedostatnost'. Chast' XII. Oksid azota i inhibitory fosfodijesterazy v lechenii pervichnoj legochnoj gipertenzii /T.A. Batyraliev [i dr.] // Kardiologija. - 2007. - T.47, №8. - s.76-86.
15. Lisenko G.I., Jashhenko O.B., Olijnik M.V. Hronichna serceva nedostatnist' v praktici simejnogo likarja.: Navch posib. dlja stud lik-interniv simejnih likariv.-K.: Zovnishtorgvidav Ukraïni, 2002.-72 s.
16. Maslova A.P., Libis R.A. Diastolicheskaja disfunkcija levogo zheludochka pri sochetanii hronicheskoi serdechnoi nedostatnosti i postojannoï formy fibrilljacii predserdij // Serdechnaja nedostatnost'. 2012. T. 13, № 4. S. 205–208.
17. Nakaz MOZ Ukraïni vid 24.05.2012 №384 "Pro zatverdzhennja ta vprovadzhennja mediko-tehnologichnih dokumentiv zi standartizacii medicnoi dopomogi pri arterial'nij gipertenzii"
18. Norejko B.V., Norejko S.B. Legochnaja gipertenzija: patogenez i novye vozmozhnosti diagnostiki // Zdorov'ja Ukraïni. Pul'monologija. - 2011. - №6 (259). - s.49-50.

19. Osoblivosti gemodinamiki u hvorih na hronichnu sercevu nedostatnist' zalezno vid funkcional'nogo klasu ta frakcii vikidu / B.A. Aljavi, M.M. Muhamedova, Sh.A. Ishakov, M.A. Babaev // Bukovins'kij medicnij visnik. – 2012. – T. 16, № 4 (64). – S. 3-6.
20. Perederij V.G., Tkach S.M. Osnovi vnutrishn'oï medicini. Tom 3: Pidruchnik dlja studentiv vishhij medicnij navchal'nih zakladiv. – Vinnicja: Nova Kniga, 2010 – 1006 s.: s il..
21. Preparaty, vyzyvajushhie razvitie ili uhudshajushhie techenie SN: nauchnoe soglasenie American Heart Association (2016) // Medical review №4-5 (42-43) Kardiologija 2016. s. 50-61.
22. Problemi zdorov'ja i medicnoï dopomogi ta model' pokrashhannja v suchasnyh umovah. Rekomendovanij dlja kardiologiv, revmatologiv, terapeutiv ta in.: posibnik / Moroz D.M., Manojlenko T.S., Dorogoj A.P. [ta in.]; Pid red. Kovalenka V.M., Kornac'kogo V.M. - Kiïv: DU “Nacional'nij naukovij centr “Institut kardiologii im. Akad. M.D. Strazheska”, 2016.- 261 s.
23. Rekomendacii Evropejskogo obshhestva kardiologov (European Society of Cardiology, ESC) i Evropejskogo respiratornogo obshhestva (European Respiratory Society, ERS) po diagnostike i lecheniju legochnoj gipertenzii 2015 g. - Arterial'naja gipertenzija: nauchno-prakticheskij zhurnal. - Doneck : Izdatel'skij dom Zaslavskij, 2008 — 2016. № 3. - S. 100-135.
24. Sercevo-sudinni zahvorjuvannja. Rekomendacii z diagnostiki, profilaktiki ta likuvannja / Za red. V.M. Kovalenka, M.I. Lutaja. - K.: MORION, 2011. - 408 s.
25. Sercevo-sudinni zahvorjuvannja. Klasifikacija, standarti diagnostiki ta likuvannja / Za red. V.M. Kovalenka, M.I. Lutaja, Ju.M. Sirenka, O.S. Sichova. - K.: MORION, 2016. - 192 s.
26. Stabil'na ishemichna hvoroba sercja (Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah, 2016) // Arterial'na gipertenzija №2(46) 2016. s. 113-126.
27. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost': osobennosti klinicheskijh projavlenij v pozhilom vozraste. Larina V.N., Bart B.Ja. // Novosti mediciny i farmacii. Kardiologija i revmatologija №546, 2015, s 25-28.
28. Jakovleva L.N., Pochepcova E.G. Legochnaja arterial'naja gipertenzija // Liki Ukraïni. Preventivna medicina. Psihonevrologija №3–4 (179–180) / 2014.- s 22-32.
29. <http://lekmed.ru/info/literatura/serdechnaya-nedostatochnost-2.html>

30. Archer SL, Huang JM, Hampl V et al. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:7583-7.
31. Ceia E, Fonseca C, Mota T. et al. Prevalence of chronic heart failure re in Southwestern Europ: the EPICA study // *Eur. J. Heart Failure.*- 2002.- Vol.4.- P. 531-539.
32. Cleland J.G.E, Cohen-Solal A., Cosin Aguilar J. et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey // *Lancet.*- 2002.- Vol. 360.- P. 1631-1641.
33. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al. Explanation of decrease in US deaths from coronary heart disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388- 2398.
34. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care // *Heart Fail. Rev.* 2006. Vol. 11(2). P. 95–107.
35. Hare JM, Givertz MM, Creager MA et al. Increased sensitivity to nitric oxide synthase inhibition in patients with heart failure: potentiation of β -adrenergic inotropic responsiveness. *Circulation* 1998;32:955-63.
36. Herring N, Paterson DJ. Nitric oxide-cGMP pathway facilitates acetylcholine release and bradycardia during vagal nerve stimulation in guinea-pig in vivo. *J Physiol* 2001;535:507-18.
37. Mosterd A., Hoes A.W., de Bruyne M.C. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population // *Eur. Heart J.*- 1999.- Vol. 20.- P. 447-455.
38. Nazzareno Galie, Alessandro Manes Легочная гипертензия. // *Кардиология и ревматология №546*, 2015, с. 35-58.
39. Paulus W., Tschope C., Sanderson J. et al. How to diagnose diastolic heart failure? // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28 (20). P. 2539–2550.
40. To J.V., Nardi L., Fang J. National trends in rates of death and hospital admissions related in acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. *CMAJ* 2009;180:E118-E125.
41. Tseng CJ, Liu HY, Lin HC et al. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats. *Hypertension* 1996;27:36-42.