

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТОФАН НАТАЛІЯ ВІКТОРІВНА

УДК: 616.12–008.331.1–06:616.12–005.4]–053.9–085.22.036.8

ДИСЕРТАЦІЯ

**КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ
ПЕРВИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ПОЄДНАНОЇ З ІШЕМІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, У ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ**

14.01.28 – клінічна фармакологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Науковий керівник: Штанько Василь Андрійович, кандидат медичних наук, доцент.

Одеса – 2019

АНОТАЦІЯ

Тофан Н. В. Критерії ефективності та безпечності фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії, поєднаної з ішемічною хворобою серця, у літніх пацієнтів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.28 – клінічна фармакологія (22 – охорона здоров'я). – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2019.

Дисертаційна робота присвячена питанням розробки гомеостатичних критеріїв ефективності та безпечності застосування комбінацій препаратів «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» на основі динаміки гомеостатичних зрушень та їх асоціації з клініко-біохімічними параметрами у літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією II, III стадії у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Виконано комплексне клініко-анамнестичне, біохімічне, біофізичне та інструментальне дослідження у 132 хворих та 30 осіб контрольної групи. Усі пацієнти були обстежені та знаходились на лікуванні у 2008-2009 рр. в терапевтичному відділенні Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) м. Одеси. Середній вік пацієнтів склав $(71,6 \pm 7,7)$ років. Серед них чоловіків було – 64 особи середнім віком $(71,2 \pm 7,5)$ років, жінок – 69 осіб середнім віком $(71,9 \pm 8,0)$ років. Діагноз первинної артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця встановлено на підставі стандартних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, зазначених в наказі Міністерства охорони здоров'я України № 436 та керівництві Європейської спілки з кардіології (European society of cardiology, 2009).

В залежності від нозології пацієнти були розподілені на 3 групи. Група I складалась з хворих на артеріальну гіпертензію II стадії у поєднанні з ішемічною хворобою серця ($n=51$); до групи II включені пацієнти з артеріальною гіпертензією III у поєднанні з ішемічною хворобою серця ($n=56$); до групи III

входили хворі з ізольованою ішемічною хворобою серця (n=25). В групу IV було включено 30 осіб літнього віку без верифікованої артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця (контрольна група на достаціонарному етапі).

Пацієнти I-ої групи отримували 3 варіанти комбінованої фармакотерапії: варіант Ia – «лізіноприл, ацетилсаліцилова кислота» (n=19); Ib – «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» (n=11); Ic – «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» (n=20).

Пацієнти II-ої групи також отримували 3 варіанти комбінованої фармакотерапії: варіант IIa – «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» (n=19); IIb – «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» (n=20); IIc – «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динїтрат, ацетилсаліцилова кислота» (n=17).

Пацієнти III-ої групи отримували 2 варіанти комбінованої фармакотерапії: варіант IIIa – «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» (n=15); IIIb – «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» (n=10).

Вперше у пацієнтів літнього віку з коморбідною кардіальною патологією визначено можливості застосування методу лазерної кореляційної спектроскопії щодо встановлення негативних ефектів використання різних комбінацій груп медикаментозних препаратів, що сприятиме у подальшому підвищенню ефективності та безпечності фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії II, III стадії у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Визначено відмінності гомеостатичних зрушень на достаціонарному етапі у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II та ішемічною хворобою серця, які характеризуються превалюванням анаболічного типу (47,0% випадків), що виражалось у суфракційному розподілі превалюванням часток розміром 71-150 нм (45,0%), в той час як у пацієнтів з артеріальною гіпертензією III та ішемічною хворобою серця переважав гідролітичний тип (56,0% випадків), що характеризувалось збільшенням часток діаметром 11-30 нм (48,0%).

Показано, що спільною рисою змін у гомеостазі двох вищезазначених груп було переважання часток діаметром 11-30 нм, яке свідчить про збільшення

внеску ліпопротеїдів низької щільності та може відображати патогенез артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця, пов'язаний з атеросклерозом.

Виявлено, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II та ішемічною хворобою серця застосування комбінації «лізиноприл, ацетилсаліцилова кислота» викликає зниження часток діаметром 71-150 нм, що супроводжувалося тимчасовою нирковою дисфункцією та корелює зі зростанням рівня креатиніну ($r=-0,70$).

Встановлено, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією III та ішемічною хворобою серця застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» призводить до перерозподілу макромолекулярних взаємодій за рахунок збільшення часток діаметром 71-150 нм, що асоціюється зі зменшенням гідролітичного та збільшенням змішаного типу зрушень у гомеостазі. Застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» призводить до збільшення внеску часток розміром 31-70 нм. Під впливом двох даних комбінацій розвивається медикаментозна ниркова дисфункція, яка асоціюється з виявленими гомеостатичними змінами: виявлено кореляцію між підвищеним рівнем креатиніну та частками 31-70 нм ($r=0,68$), змішаним ($r=0,62$) та гідролітичним типом зрушень ($r=-0,58$).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією II та ішемічною хворобою серця під впливом комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» відмічається зменшення показників вегетативного індекса Кердо, що корелює зі зростанням часток діаметром більше 150 нм ($r=0,52$).

У групі хворих з артеріальною гіпертензією III та ішемічною хворобою серця під впливом комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» зниження систолічного артеріального тиску корелює зі зростанням часток діаметром 71-150 нм ($r=-0,66$), а зниження діастолічного артеріального тиску асоціюється зі зменшенням внеску часток 11-30 нм ($r=0,59$).

Порівняння впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у досліджуваних групах показало, що у пацієнтів з артеріальною

гіпертензією III та ішемічною хворобою серця вона призводить до ниркової дисфункції, а для хворих з артеріальною гіпертензією II та ішемічною хворобою серця є безпечною. В той же час комбінація «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» є безпечною для хворих обох груп спостереження.

Аналіз змін субфракційного розподілу сироватки крові та гомеостатичних зрушень за даними лазерної кореляційної спектроскопії під впливом комбінованої фармакотерапії дозволив розробити гомеостатичні критерії ефективності та безпечності використання комбінацій препаратів «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбиду динітрат, ацетилсаліцилова кислота».

Таким чином, визначені та обґрунтовані критерії ефективності комбінованої фармакотерапії у досліджуваних пацієнтів: зниження систолічного та диастолічного артеріального тиску, що корелює зі зростанням анаболічного типу (частки діаметром 71-150 нм) та зниженням катаболічного варіанту зрушень у гомеостазі (частки діаметром 11-30 нм). Критерій небезпечності – наявність дисфункції нирок, що виражалась у зростанні рівня креатиніну, яке асоційовалось зі збільшенням змішаного типу одночасно з інтоксикаційними варіантами зрушень у гомеостазі (частки діаметром 31-70 нм) і зменшенням анаболічного типу.

Визначено, що пацієнтам з артеріальною гіпертензією II та ішемічною хворобою серця не рекомендовано застосування комбінації «лізіноприл, ацетилсаліцилова кислота», а пацієнтам з артеріальною гіпертензією III та ішемічною хворобою серця не рекомендовано застосування комбінацій «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» та «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбиду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» для запобігання розвитку медикаментозної ниркової дисфункції. Для підвищення ефективності фармакотерапії пацієнтам з артеріальною гіпертензією II та ішемічною хворобою серця рекомендовані комбінації «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбиду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» та «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота», а пацієнтам з артеріальною гіпертензією III та

ішемічною хворобою серця рекомендована комбінація «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота».

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фармакотерапія, ефективність, безпечність, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, лазерна кореляційна спектроскопія.

SUMMARY

Tofan N. V. Efficacy and safety criteria of primary hypertension combined with ischemic heart disease pharmacotherapy in elder patients. – Manuscript expert scientific research.

Thesis for a Candidate degree in Medical sciences (Doctor of philosophy) in specialty 14.01.28 - Clinical Pharmacology (22 - Health Care). - Odessa National Medical University Ministry of Public Health of Ukraine, Odessa, 2019.

Dissertation is dedicated to development of homeostatic criteria of efficacy and safety of drugs combinations “lisinopril, bisoprolol, indapamide, isosorbide dinitrate, acetylsalicylic acid”. These criteria are based on study of homeostatic shifts and their association with clinical and laboratory parameters in elder patients with arterial hypertension arterial hypertension II, III stage combined with ischemic heart disease.

Complex clinical, biochemical, biophysical and instrumental investigation was performed in 132 patients and 30 persons of control group. All the patients were examined and treated in therapeutic department of Centre of reconstructive and restorative medicine (University Clinic) in Odessa in 2008-2009 years. Their mean age was (71.6 ± 7.7) years. Among them there were 64 males (mean age 71.2 ± 7.5) and 69 females (mean age 71.9 ± 8.0). Diagnosis of arterial hypertension and ischemic heart disease was based on clinical, laboratory and instrumental data according to Order 436 of the Ukrainian Ministry of Health Protection and 2009 European society of cardiology guidelines.

All patients were divided into 3 groups according to their diagnosis. In the group I were included patients with arterial hypertension II stage with ischemic heart disease ($n=51$), group II consisted of patients with arterial hypertension III stage with ischemic

heart disease (n=56), in group III were selected patients with isolated ischemic heart disease and group IV was made of 30 persons of elder age without verified arterial hypertension and ischemic heart disease (control group on the phase before treatment).

Patients of the group I received 3 variants of the combined pharmacotherapy: variant Ia – “lisinopril, acetylsalicylic acid” (n=19); Ib – “lisinopril, bisoprolol, acetylsalicylic acid” (n=11); Ic – “lisinopril, bisoprolol, indapamide, acetylsalicylic acid” (n=20).

Patients of the group II were prescribed also 3 variants of the combined pharmacotherapy: variant IIa – “lisinopril, bisoprolol, acetylsalicylic acid” (n=19); IIb – “lisinopril, bisoprolol, indapamide, acetylsalicylic acid” (n=20); IIc – “lisinopril, bisoprolol, indapamide, isosorbide dinitrate, acetylsalicylic acid” (n=17).

Patients of the group III were given 2 variants of the combined pharmacotherapy: variant IIIa – “lisinopril, bisoprolol, acetylsalicylic acid” (n=15); IIIb – “lisinopril, bisoprolol, indapamide, acetylsalicylic acid” (n=10).

It is first time when possibilities of laser correlation spectrometry usage were revealed for detection of side effects of different drug combinations in elder patients with comorbid cardiac pathology which will improve pharmacotherapy efficacy and safety in arterial hypertension II, III stage combined with ischemic heart disease.

Such peculiarity of homeostatic shifts as prevalence of anabolic type (in 47.0% of cases) manifested in subfractional redistribution by dominance of 71-150 nm particles (45.0%) were established in patients with arterial hypertension II and ischemic heart disease. At the time in patients with arterial hypertension III and ischemic heart disease hydrolytic type was the most prevailing (in 56.0% of cases) which associated with increase of 11-30 nm particles (48.0%).

It is showed that the common feature in homeostasis of two abovementioned groups was prevalence of 11-30 nm particles which testify to increase of low density lipoproteins and can reflect such pathogenesis of arterial hypertension and ischemic heart disease as atherosclerosis.

In patients with arterial hypertension II and ischemic heart disease combination “lisinopril, acetylsalicylic acid” caused decrease of 71-150 nm particles which

associated with temporary renal dysfunction and correlated with growth of creatinine level ($r = -.70$).

It is revealed that in patients with arterial hypertension III and ischemic heart disease usage of combination “lisinopril, bisoprolol, acetylsalicylic acid” led to growth of 71-150 nm particles which associated with decrease of hydrolytic type with simultaneous increase of mixed homeostatic type. Usage of combination “lisinopril, bisoprolol, indapamide, isosorbide dinitrate, acetylsalicylic acid” caused growth of 31-70 nm particles. Drug induced renal dysfunction developed under the influence of two abovementioned combinations which associated with revealed homeostatic shifts: correlations between increase of creatine level and 31-70 nm particles ($r = .68$), mixed type ($r = .62$), hydrolytic type ($r = -.58$) were determined.

In patients with arterial hypertension II and ischemic heart disease at the background of combination “lisinopril, bisoprolol, acetylsalicylic acid” vegetative index Kerdo decreased which correlated with increase of particles with size above 150 nm ($r = .52$).

In patients with arterial hypertension III and ischemic heart disease combination “lisinopril, bisoprolol, indapamide, acetylsalicylic acid” caused decrease of systolic arterial blood pressure which correlated with increase of 71-150 nm particles ($r = -.66$) and lowering of diastolic arterial blood pressure associated with decrease of contribution of 11-30 nm particles ($r = .59$).

Comparison of combination “lisinopril, bisoprolol, acetylsalicylic acid” influence in investigated groups showed that in patients with arterial hypertension III and ischemic heart disease it led to renal dysfunction and it was safe for patients with arterial hypertension II and ischemic heart disease. At the same time combination “lisinopril, bisoprolol, indapamide, acetylsalicylic acid” is safe for both investigated groups.

Analysis of subfractional redistribution and homeostatic shifts based on laser correlation spectrometry data under the influence of combined pharmacotherapy allowed to develop homeostatic criteria of efficacy and safety in prescription of “lisinopril, bisoprolol, indapamide, isosorbide dinitrate, acetylsalicylic acid”

combinations.

Thus such efficacy and safety criteria of combined pharmacotherapy in followed up patients were established and substantiated: decrease of systolic and diastolic blood pressure, which correlated with growth of anabolic type (particles with diameter 71-150 nm) and decrease of catabolic variant of homeostatic shifts (particles with diameter 11-30 nm). Alarming criteria – presence of renal dysfunction, which manifested in growth of creatinine level and associated with increase of mixed type simultaneously with toxic variants of homeostatic shifts (particles with diameter 31-70 nm) and growth of anabolic type.

It was revealed that for patients with arterial hypertension II and ischemic heart disease is not recommended combination “lisinopril, acetylsalicylic acid” and for those ones with arterial hypertension III and ischemic heart disease prohibited combinations “lisinopril, bisoprolol, acetylsalicylic acid” and “lisinopril, bisoprolol, indapamide, isosorbide dinitrate, acetylsalicylic acid” in order to prevent development of drug induced renal dysfunction.

KEY WORDS: pharmacotherapy, efficacy, safety, arterial hypertension, ischemic heart disease, laser correlation spectrometry.

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

1. Штанько В. А., Тофан Н. В. Особенности структуры коморбидности и комбинированной фармакотерапии при ишемической болезни сердца в сочетании с первичной артериальной гипертензией в пожилом возрасте. *Досягнення біології та медицини*, 2013. № 21(1). С. 47–51. (Внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, проведення дослідження, аналіз та статистична обробка результатів, систематизація та оформлення статті до друку).

2. Тофан Н. В. Корекція гемодинамічних параметрів у пацієнтів літнього віку з первинною артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця в залежності від наявності гіпертрофії лівого шлуночка, ожиріння та множинної коморбидності. *Досягнення біології та медицини*, 2015. № 25(1). С. 59–63.

3. Штанько В. А., Тофан Н. В. Метаболічний статус плазми крові під впливом фіксованої фармакотерапії ізольованої та поєднаної кардіальної патології у пацієнтів літнього віку. *Одеський медичний журнал*, 2015. № 151(5). С. 37–42. (Внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, проведення досліджень, аналіз та статистична обробка результатів, систематизація та оформлення статті до друку).

4. Tofan N. V., Marish M. Yu., Shtanko V. A. Peculiarities of pharmacotherapy in arterial hypertension and comorbid pathology. *Medical-Surgical Journal*, 2015. № 119(4). P. 1092–1097. (Внесок дисертанта: проведення досліджень, аналіз та статистична обробка результатів).

5. Штанько В. А., Тофан Н. В., Тихонова С. А., Романчук О. П., Хижняк О. В. Відмінності впливу двох антигіпертензивних комбінацій на гемодинаміку, метаболічні показники та субфракційний склад сироватки крові у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією. *Одеський медичний журнал*, 2016. № 154(2). С. 57–63. (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, аналіз результатів).

6. Shtanko V. A., Tofan N. V., Yablonskaya V. B. Comparison of serum and plasma homeostasis in dynamic of pharmacotherapy with different combinations in elderly patients with primary hypertension II stage and ischemic heart disease. *Journal of Education, Health and Sport*, 2016. № 6(2). P. 283–292. (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, аналіз та статистична обробка результатів).

7. Shtanko V. A., Tofan N. V., Khyzhnyak O. V., Yablonska V. B., Novikov S. A. Pharmacotherapy efficacy and safety criteria based on spectral shifts in elder patients with arterial hypertension and coronary artery disease. *Journal of Education, Health and Sport*, 2017. № 7(11). P. 325–333. (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, аналіз результатів дослідження, переклад статті на англійську мову).

8. Тофан Н. В. Використання лазерної кореляційної спектроскопії в медицині (літературний огляд). *Вчені майбутнього: тези доп. наук.- практ. конф.*

молодих вчених з міжнар. участю, м. Одеса, 15-16 жовтня 2007 р. Одеса, 2007. С. 90-91.

9. Тофан Н. В. Диференційно-діагностичні можливості лазерної кореляційної спектроскопії. *Молодь - медицині майбутнього*: тези доп. міжнар. наук. конф. студ. та молодих вчених, м. Одеса, 24-25 квітня 2008 р. Одеса, 2008. С. 190.

10. Тофан Н. В. Гомеостатичні зрушення в сироватці крові на фоні фармакотерапії ішемічної хвороби серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою II і III стадії. *Молодь - медицині майбутнього*: тези доп. міжнар. наук. конф. студ. та молодих вчених, присвяченої 150-річчю з дня народження проф. М. Ф. Гамалєї, м. Одеса, 23-24 квітня 2009 р. Одеса, 2009. С. 104-105.

11. Тофан Н. В. Тривожно-депресивні стани і особливості фармакотерапії у похилому віці при ішемічній хворобі серця у поєднанні з первинною артеріальною гіпертензією II, III стадії. *Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього*: матеріали IX наук.-практ. конф. з міжнар. участю студ. та молодих вчених, м. Ужгород, 13-15 квітня 2011 р. Ужгород, 2011. С. 115.

12. Tofan N., Shtanko V., Timchishin O. Importance of laser correlation spectrometry in the analysis of endoecological and epigenetic dysregulations in primary arterial hypertension combined with ischemic heart disease. *Journal of Hypertension, e-Supplement A*, 2012. Vol. 30. E437-438. (Abstract of 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection). (*Внесок дисертанта: проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку*).

13. Тофан Н. В. Систематизація супутньої патології та особливості фармакотерапії у кардіологічних хворих літнього віку. *Хист.* 2013. № 15. С. 172.

14. Штанько В. А., Тофан Н. В. Вплив лікування на гемодинамічні параметри з урахуванням гіпертрофії лівого шлуночка серця та індексу маси тіла у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця у поєднанні з первинною артеріальною гіпертензією на фоні множинної коморбідності. *Український Кардіологічний Журнал. Додаток 2.* 2013. С. 74-75 (матеріали XI Національного

конгресу кардіологів України, м. Київ, 18-20 вересня 2013 р.). (Внесок дисертанта: розробка концепції дослідження, аналіз літературних джерел, проведення досліджень, статистична обробка результатів, систематизація та оформлення тез до друку).

15. Tofan N., Shtanko V. Pharmacotherapy features in the elderly patients with ischaemic heart disease combined with primary hypertension and various comorbidity. *Journal of Hypertension, e-Supplement A*, 2013. Vol. 31. E188. (Abstract of 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection). (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення дослідження, статистична обробка результатів, систематизація та оформлення тез до друку).

16. Тофан Н. В. Епігенетичні предиктори виникнення та розвитку серцево-судинних захворювань. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження К.Д. Двужильної для молодих вчених та студ., м. Одеса, 14-15 березня 2013 р. Одеса, 2013. С. 74-75.

17. Tofan N., Shtanko V. Comparison of serum and plasma metabolic features under the influence of pharmacotherapy of primary hypertension combined with coronary heart disease in elderly patients. *Journal of Hypertension, e-Supplement A*, 2014. Vol. 32. E604. (Abstract of 24th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection). (Внесок дисертанта: проведення дослідження, статистична обробка результатів, систематизація та оформлення тез до друку).

18. Штанько В. А., Тофан Н. В. Порівняння особливостей метаболічного статусу сироватки та плазми крові під впливом фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії у поєднанні з ішемічною хворобою серця у пацієнтів похилого віку. *Український Кардіологічний Журнал, додаток 4*, 2014. С. 41 (матеріали XV Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 23-25 вересня 2014 р.). (Внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, проведення

досліджень, статистична обробка результатів, систематизація та оформлення тез до друку).

19. Тофан Н. В. Влияние комбинированной антигипертензивной фармакотерапии на метаболический статус плазмы крови у пациентов пожилого возраста с первичной артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Современные достижения молодых ученых в медицине: материалы Республиканской науч.-практ. конф., г. Гродно, 20 ноября 2014 г. Гродно, 2014. С. 207-210.*

20. Штанько В. А., Тофан Н. В. Особенности фармакотерапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий на фоне множественной коморбидности. *Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой науч.-практ. конф., г. Гродно, 27 января 2015 г. Гродно, 2015. Ч. 2. С. 320-323. (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

21. Tofan N., Shtanko V. Influence of three treatment regimens on hemodynamic and metabolism in elderly with hypertension combined with coronary artery disease and obesity. *Journal of Hypertension, e-Supplement 1, 2015. Vol. 33. E253. (Abstract of 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection).* (Внесок дисертанта: проведення досліджень, аналіз та статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).

22. Штанько В. А., Тофан Н. В. Безпечність комбінованої фармакотерапії у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією. *Український кардіологічний журнал, додаток 3, 2016. С. 79-80 (матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 21-23 вересня 2016 р.). (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, аналіз та статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

23. Штанько В. А., Тофан Н. В., Хижняк, О. В. Метаболічні трансформації та гемодинаміка під впливом трьох лікувальних режимів у пацієнтів літнього віку, хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з ішемічною хворобою серця і ожирінням. *Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб:*

тези доп. наук.-практ. конф., м. Одеса, 2-3 червня 2016 р. Одеса, 2016. С. 73-75. *(Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

24. Tofan N., Shtanko V. Efficacy and safety of treatment in elderly patients with cardiac comorbid pathology depending on obesity presence. *Journal of hypertension, E-supplement 2*, 2016. Vol. 34. E448. (Abstract of 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection). *(Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

25. Штанько В. А., Тофан Н. В. Відмінності гомеостатичних зрушень на долікувальному етапі у літніх пацієнтів з кардіальною коморбідною патологією. *Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта: тези доп. наук.-практ. конф., м. Одеса, 26 квітня 2017 р. Одеса, 2017. С. 92-94. (Внесок дисертанта: проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	19
Розділ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЗА ТЕМОЮ І ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	28
1.1. Сучасні уявлення про особливості та принципи фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця у пацієнтів літнього віку	28
1.2. Обґрунтування вибору комбінацій препаратів для фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії у поєднанні з ішемічною хворобою серця	31
1.3. Використання лазерної кореляційної спектроскопії у якості методу скринінгу, діагностики, а також для оцінки та вибору терапії в разних галузях медицини та клінічній фармакології	43
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
2.1. Характеристика досліджуваного контингенту хворих	53
2.2. Методи досліджень	60
2.2.1. Традиційні методи досліджень	60
2.2.2. Методика проведення дослідження лазерної кореляційної спектроскопії	61
2.2.3. Статистичний аналіз отриманих результатів (варіаційна статистика, непараметричні статистичні методи, перцентильний аналіз)	67
Розділ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	69
3.1. Особливості клініко-лабораторних показників, субфракційного розподілу та напрямків зрушень у сироватковому гомеостазі пацієнтів досліджуваних груп на етапі до початку фармакотерапії	69
3.2. Оцінка впливу комбінованої фармакотерапії на клініко-	

- лабораторні показники, субфракційний розподіл та напрямки зрушень у сироватковому гомеостазі у групі артеріальна гіпертензія II та ішемічна хвороба серця (група I) 73
- 3.2.1. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, ацетилсаліцилова кислота» (Ia) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані 73
- 3.2.2. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» (Ib) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані 76
- 3.2.3. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» (Ic) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані 79
- 3.3. Оцінка впливу комбінованої фармакотерапії на клініко-лабораторні показники, субфракційний розподіл та напрямки зрушень у сироватковому гомеостазі у групі артеріальна гіпертензія III та ішемічна хвороба серця (група II) 82
- 3.3.1. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» (IIa) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані 82
- 3.3.2. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» (IIb) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані 85
- 3.3.3. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» (IIc) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані 87
- 3.4. Оцінка впливу комбінованої фармакотерапії на клініко-лабораторні показники, субфракційний розподіл та напрямки зрушень у сироватковому гомеостазі у групі з ізольованою ішемічною хворобою серця (група III) 89

3.4.1. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» (Ша) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані	89
3.4.2. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» (Шб) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані	92
Розділ 4 ГОМЕОСТАТИЧНІ КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТА ЇХ АСОЦІАЦІЯ З КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ГРУПАХ I ТА II	97
4.1. Порівняльна характеристика впливу комбінованої фармакотерапії у групах I та II	97
4.2. Асоціація гомеостатичних показників з клініко-лабораторними у групах I та II	113
Розділ 5 ОЦІНКА ВПЛИВУ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ (ОЖИРІННЯ, ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ) НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ТА СПЕКТРАЛЬНІ ДАНІ	125
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	135
ВИСНОВКИ	150
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	152
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	154
ДОДАТКИ	174

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

ВІК – вегетативний індекс Кердо

ВНР – вегетативна нервова регуляція

ГМЛШС – гіпетрофія міокарда лівого шлуночка серця

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДДЗ – дискретно-динамічна зона

ІХС – ішемічна хвороба серця

ІМТ – індекс маси тіла

ЛКС – лазерна кореляційна спектроскопія

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

САТ – систолічний артеріальний тиск

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ФТ – фармакотерапія

ЦД – цукровий діабет

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Стан сучасної серцево-судинної патології є загрозою національній безпеці розвинених країн світу, в тому числі і України. Це обумовлено значним ступенем поширеності в Україні серцево-судинних захворювань (ССЗ), яка за останні 15 років зросла на 57,2 %, в тому числі розповсюдженість артеріальної гіпертензії (АГ) - на 70,9 %, а ішемічної хвороби серця (ІХС) - на 61,0 %. В структурі ССЗ лідує місце належить первинній АГ та ІХС, що складають 41,8% та 38,3% відповідно. Аналогічна тенденція помітна і в зростанні захворюваності по всіх ССЗ на 9,3%, серед яких збільшилась захворюваність на АГ (8,5%) та ІХС (12,9%) [1-4].

Показник смертності від ССЗ в Україні ґрунтується на даних розтинів і складає 67,2%, що не відрізняється від такого у країнах Європи та Євросоюзу [5]. Загальновідомо, що в структурі смертності пацієнтів середнього та літнього (похилого) віку від зазначеної патології в Україні переважає ІХС – 68,9%. За період з 1995 по 2015 рр. смертність від ССЗ зросла на 18,8% [1, 4, 5]. Причому АГ є найбільш вагомим фактором ризику ІХС та найбільш розповсюдженою серед усіх ССЗ [1, 3]. АГ займає також лідуєчі позиції і по захворюваності – 39,0% [4]. І це не дивлячись на активне практичне впровадження з 1999р. Національної програми по профілактиці та лікуванню АГ в Україні [2, 3, 6].

Комбінація АГ та ІХС вважається особливо прогностично несприятливою. Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), що складає 105 мм рт.ст. і вище, асоціюється із чотирьохразовим збільшенням ризику розвитку ІХС. В інших дослідженнях була показана більша значущість підвищення рівня систолічного артеріального тиску (САТ), як фактора ризику ІХС, інсульту і смертності [7-9]. Стратифікація ризику кардіо-васкулярних ускладнень при АГ з таким супутнім асоційованим клінічним станом, як стенокардія напруги, передбачає дуже високу ступінь ризику розвитку кардіо-васкулярних ускладнень навіть при нормальному високому рівні артеріального тиску (АТ); [10, 11].

Дослідження PROGRESS відмічає, що причина кожного 4-го випадку смерті від ІХС є підвищений АТ, а у осіб з АГ у 3-4 рази частіше розвивається ІХС [12].

З 1998 по 2017 рр. розповсюдженість даних асоційованих клінічних станів збільшилась майже у 2 рази в структурі серцево-судинних захворювань, а захворюваність збільшилася в 1,85 рази. Переважання комбінації АГ та ІХС спостерігається здебільшого у хворих похилого віку (65-74 роки) [1]. Розповсюдженість та захворюваність вказаною коморбідною патологією у пацієнтів даної вікової групи вище у порівнянні з групою дорослого працеспроможного населення [4, 13].

Проведення моно- чи комбінованої фармакотерапії (ФТ) у осіб даної категорії вимагає враховувати особливості фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських засобів, процесів метаболізму та індивідуалізації ФТ [14-16].

У осіб літнього віку присутні особливості застосування лікарських засобів, серед яких виділяють уповільнене всмоктування та розподілення препаратів, зниження швидкості їх біотрансформації, сповільнення елімінації [14]. У пацієнтів даної вікової категорії частіше виникають ускладнення від ФТ (у 31,3% випадків), розвиваються нетипові, неадекватні щодо кількості уведеного препарату парадоксальні реакції, відмічається небезпечна взаємодія декількох препаратів, часті гемодинамічні розлади у вигляді ортостатичної гіпотензії [14, 17].

Суттєвим є факт присутності, окрім основної, різноманітної супутньої патології, яка безперечно впливає на ефективність застосування цільової ФТ [18-20]. Тому ФТ ускладнюється необхідністю включення інших лікарських засобів, спрямованих на супутню патологію.

Не дивлячись на існування в клінічній практиці широкого асортименту обов'язкових лабораторних методів діагностики АГ та ІХС, моніторинг динаміки гомеостатичних зсувів при вказаній коморбідній патології є незадовільним, оцінка впливу фармакотерапії на стан гомеостазу є недостатньо вивченою, а ефективність фармакотерапії все ж залишається низькою [2, 5, 6].

Як відомо, критеріями якості лікування АГ та ІХС згідно клінічних та інструментальних даних (електрокардіографія, холтеровське моніторування АТ, адекватні проби з фізичним навантаженням) є зникнення ознак ішемії та стабілізація АТ в межах цільового [20-23]. Низька ефективність лікування та високий ризик ускладнень ФТ у хворих даного віку потребують пошуку інформативних методів діагностики та оцінки ефективності лікування. Разом з тим практично відсутні лабораторні методи динамічного моніторингу функціонального стану системи гомеостазу, а існуючі методи контролю гомеостатичних змін не дозволяють здійснювати ефективний вибір препаратів, не враховують взаємозв'язки окремих складових крові. В даному випадку заслуговують уваги методи лабораторного моніторингу, які дозволяють проводити полісистемну оцінку функціонального стану гомеостазу, враховують різноманітні міжмолекулярні взаємодії та роблять можливим відстежувати вплив лікування на молекулярному рівні, проводити подальше прогнозування перебігу захворювання та розвитку побічних реакцій від застосованої ФТ [24].

Одним з найбільш перспективних методів дослідження гомеостазу, який дозволяє зберігати нативність біологічного зразку та проводити комплексну оцінку міжмолекулярних взаємодій в біологічних рідинах, є лазерна кореляційна спектроскопія (ЛКС) [25]. Дана методика дозволяє визначати такі компоненти субфракційного розподілу крові як білки, котрі є транспортерами лікарських засобів, та ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), які приймають участь в процесах атерогенезу. А, як відомо, однією з вагомих теорій патогенеза АГ та ІХС є наявність атеросклеротичних змін в коронарних судинах, аорті та її гілках [26].

Діагностичні та прогностичні можливості методики ЛКС-метрії вивчались у кардіологічних хворих для диференціації дисрегуляції вегетативної нервової системи та артеріальної гіпертензії [27], у хворих з інфарктом міокарда [28], при метаболічному синдромі [29]. Проте, вони є недостатньо дослідженими в клініці внутрішніх хвороб у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією. Залишаються питання розробки критеріїв ефективності та безпечності ФТ та

прогнозу виникнення побічних реакцій, які можуть відобразитися в напрямку гомеостатичних зрушень під впливом комбінованої ФТ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи, яка виконувалася на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України, на тему: «Встановлення зв'язку між маркерами молекулярно-генетичних дисрегуляцій та ефективністю антигіпертензивної терапії у пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією та коморбідністю» (№ держреєстрації 0114U007015). Дисертант є співвиконавцем цієї теми.

Мета і завдання дослідження. *Мета* дослідження - оцінити особливості комбінованого застосування різних груп антигіпертензивних та антиангінальних препаратів у пацієнтів літнього віку для визначення критеріїв ефективності та безпечності фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії, коморбідної з ішемічною хворобою серця.

Для досягнення поставленої мети були поставлені такі *завдання*:

1. Вивчити гемодинамічні параметри, біохімічні показники та спектральні зрушення у сироватці крові у хворих на артеріальну гіпертензію II і III стадії у поєднанні з ішемічною хворобою серця на етапі до початку фармакотерапії.

2. Визначити вплив нефіксованих комбінацій препаратів: лізиноприлу, бісопрололу, індапаміду, ізосорбїду динітрату та ацетилсаліцилової кислоти на гемодинамічні параметри, біохімічні показники та спектральні зрушення у хворих на артеріальну гіпертензію II-III стадії, коморбідну з ішемічною хворобою серця.

3. Порівняти гемодинамічні параметри, біохімічні показники та спектральні зрушення в динаміці лікування хворих на артеріальну гіпертензію II, III стадії у поєднанні з ішемічною хворобою серця під впливом різних варіантів комбінованої фармакотерапії.

4. Дослідити вплив комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» на гемодинамічні параметри, біохімічні показники та спектральні зрушення у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II, III стадії у поєднанні з

ішемічною хворобою серця в залежності від наявності супутньої патології (ожиріння, цукрового діабету 2 типу).

5. Визначити гомеостатичні критерії ефективності та безпечності впливу різних комбінацій фармакотерапевтичних лікарських засобів та їх асоціацію з клініко-біохімічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію II, III стадії, поєднану з ішемічною хворобою серця.

Об'єкт дослідження: фармакотерапія пацієнтів літнього віку, хворих на артеріальну гіпертензію II, III стадії у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Предмет дослідження: гомеостатичні зрушення хворих літнього віку з артеріальною гіпертензією II, III стадії у поєднанні з ішемічною хворобою серця за впливу комбінацій препаратів різних фармакологічних груп.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні (загальний аналіз крові, сечі, визначення білку в сечі, рівень глікемії, загального холестерину, креатиніну крові), інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, ультразвукове дослідження нирок, офтальмоскопія), фармакологічний контроль ефективності та безпеки фармакотерапії, біофізичні (лазерна кореляційна спектроскопія), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено негативні ефекти різних комбінацій кардіологічних препаратів у літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця на основі вивчення гомеостатичних зрушень у сироватці крові.

Вперше визначено відмінності гомеостатичних зрушень до початку фармакотерапії: превалювання анаболічного типу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II та ішемічною хворобою серця та переважання гідролітичного типу у хворих на артеріальну гіпертензію III та ішемічну хворобу серця. Виявлено спільну рису змін у гомеостазі в обох групах: переважання в сироватці крові часток діаметром 11-30 нм, яке свідчить про збільшення внеску ліпопротеїнових часток низької щільності.

Вперше виявлено, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II та ішемічною хворобою серця застосування комбінації «лізіноприл,

ацетилсаліцилова кислота» викликає зниження в розподілі часток діаметром 71-150 нм, що супроводжується тимчасовою нирковою дисфункцією та корелює зі зростанням рівня креатиніну ($r=-0,70$).

Вперше визначено, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією III та ішемічною хворобою серця комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» та «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» також призводять до розвитку ниркової дисфункції. Водночас визначається кореляція між підвищеним рівнем креатиніну та частками 31-70 нм ($r=0,68$), змішаним ($r=0,62$) та гідролітичним типом зрушень ($r=-0,58$).

Вперше показано, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II та ішемічною хворобою серця комбінація «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» викликає зменшення вегетативного індекса Кердо (ВІК), що корелює зі зростанням часток більше 150 нм ($r=-0,70$), а комбінація «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» сприяє зниженню систолічного артеріального тиску (САТ), що асоціюється зі зростанням часток 71-150 нм ($r=-0,73$). У хворих з артеріальною гіпертензією III та ішемічною хворобою серця комбінація «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» викликає зниження систолічного та диастолічного артеріального тиску (ДАТ), що корелює зі зростанням часток 71-150 нм ($r=-0,66$) та зменшенням часток 11-30 нм ($r=0,59$).

Вперше проведено порівняння впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у досліджуваних групах, яке показало, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією III та ішемічною хворобою серця вона призводить до ниркової дисфункції. В той же час комбінація «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» є безпечною для хворих обох груп спостереження.

Вперше досліджено вплив комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» при приєднанні ожиріння та цукрового діабету, який виражався у розвитку ниркової дисфункції у пацієнтів з цукровим діабетом.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблені критерії ефективності та безпечності використання комбінацій препаратів «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» у пацієнтів літнього віку (60-75 років) з артеріальною гіпертензією II, III та ішемічною хворобою серця сприятимуть підвищенню ефективності та безпечності лікування даної коморбідності.

Дані критерії можуть використовуватись сімейними лікарями та лікарями кардіологами при виборі оптимальної комбінації кардіологічних препаратів та для запобігання розвитку побічних ефектів лікування у літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в діагностично-лікувальний процес Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) та ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, у навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини №3, кафедрі загальної практики ОНМедУ та кафедрі внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет МОЗ України, м. Чернівці».

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто проведений патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури, визначені методичні підходи дослідження, відпрацьовані моделі, відповідно до яких особисто проведені експериментальні дослідження, організовано проведення клінічних, лабораторних досліджень тематичних хворих, виконано дослідження – ЛКС-метрія сироватки крові, здійснено аналіз, систематизацію і статистичну обробку одержаних результатів. На основі отриманих даних розроблені основні положення та оформлено текст дисертації. Обґрунтовано наукові висновки і практичні рекомендації. Підготовано публікації за темою роботи. В опублікованих у співавторстві наукових працях наведені результати особистих досліджень.

Апробація результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи представлено на конференціях: науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Вчені майбутнього» (Одеса, 2007); науково-практичній

конференції студентів на молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього» (Одеса, 2008); міжнародній науковій конференції студентів на молодих вчених, присвяченій 150-річчю з дня народження проф. М. Ф. Гамалеї «Молодь – медицині майбутнього» (Одеса, 2009); науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього» (Ужгород, 2011); 22-му Європейському засіданні з артеріальної гіпертензії та кардіо-васкулярної протекції (Лондон, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю з дня народження К.Д. Двужильної для молодих вчених та студентів «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2013); 10-й Ювілейній медико-фармацевтичній конференції студентів та молодих вчених (Чернівці, 2013); 23-му Європейському засіданні з артеріальної гіпертензії та кардіо-васкулярної протекції (Мілан, 2013); XIV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2013); 24-му Європейському засіданні з артеріальної гіпертензії та кардіо-васкулярної протекції (Афіни, 2014); XV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2014); республіканській науково-практичній конференції «Сучасні досягнення молодих вчених в медицині» (Гродно, 2014); щорічній підсумковій науково-практичній конференції «Актуальні проблеми медицини» (Гродно, 2015); 12-му міжнародному конгресі для студентів та молодих лікарів (Ясси, 2015); 25-му Європейському засіданні з артеріальної гіпертензії та кардіо-васкулярної протекції (Мілан, 2015); XVII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2016); науково-практичній конференції «Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб» (Одеса, 2016); 26-му Європейському засіданні з артеріальної гіпертензії та кардіо-васкулярної протекції (Париж, 2016); науково-практичній конференції «Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта» (Одеса, 2017).

Публікації. Основні положення дисертації викладено у 25 публікаціях, з них: 4 статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статті в іноземних наукометричних журналах, 18 тез доповідей на наукових

форумах.

Об'єм та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 188 сторінках комп'ютерного тексту та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел. Дисертація проілюстрована 49 таблицями, 24 рисунками. Список використаної літератури містить 175 джерел (з них 70 латиницею).

РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЗА ТЕМОЮ І ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1. Сучасні уявлення про особливості та принципи фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця у пацієнтів літнього віку

Літній вік сам по собі є фактором ризику розвитку АГ та смерті від кардіо-васкулярних захворювань [30]. Багатоцентрові рандомізовані клінічні дослідження довели, що лікування АГ у похилих має таку ж значимість, як і у пацієнтів середнього віку, і проведення ФТ у данному віці асоціюється зі зменшенням частоти виникнення фатального та нефатального інсульту, а також смертності від кардіо-васкулярних захворювань та від будь-якої іншої причини. Таким чином, відмічалось зниження рівня АТ та ризику розвитку ускладнень кардіо-васкулярних захворювань при лікуванні різними групами антигіпертензивних препаратів в незалежності від віку пацієнтів [31, 32].

Дослідження HYVET продемонструвало, що у пацієнтів старше 80-ти років з ізольованою систолічною чи діастолічною гіпертензією, котрі отримували індапамід 1,5 мг/добу, спостерігалось зниження ризику розвитку серцевої недостатності на 64%, зменшення ризику фатальних та нефатальних інсультів на 30% у порівнянні з контрольною групою, котра отримувала плацебо [33]. Для лікування пацієнтів літнього віку з АГ розроблені критерії JNC 7: лікування лише підвищеного САТ; тiazидні діуретики повинні складати першу лінію вибору; друга лінія повинна ґрунтуватись на наявності коморбідних станів та факторів ризику; пацієнти з САД вище 160 мм рт.ст. та з ДАТ вище 100 мм рт.ст. потребують двох чи більше антигіпертензивних препаратів; лікування повинно розпочинатись з низької дози обраного лікарського засобу та повільно титруватись з метою зменшення такої побічної реакції як ортостатична гіпотензія; зниження маси тіла та вживання натрію є ефективними засобами у літніх пацієнтів з АГ [34, 35]. Також були створені дієтичні рекомендації для зупинки

гіпертензії (Dietary Approaches to Stop Hypertension – DASH), ефективність яких у зниженні АТ прирівнюється до монотерапії [36]. Проте вибір препарату в даному віці для лікування АГ, в особливості при приєднанні до неї ІХС є нелегким завданням, через особливості ФТ у даному віці, котрі вказані в табл. 1.1, яка є узагальненою автором з урахуванням різних джерел [14, 32, 33].

Таблиця 1.1

Особливості дії лікарських засобів у хворих літнього віку

Фармакологічна причина	Вікова особливість
Уповільнення всмоктування	Зменшення рН шлункового соку
	Сповільнення евакуації зі шлунку
	Зниження моторики кишківника та швидкості його спорожнення
Сповільнення розподілення	Тенденція до гіпоальбумінемії
	Зниження органого кровообігу
	Зменшення міжклітинної рідини
	Збільшення маси жирової тканини
Зниження швидкості біотрансформації	Зниження активності ферментів печінки, кровообігу у ній
Сповільнення екскреції	Зменшення ниркового кровообігу
Сповільнення метаболізму	Збільшення біодоступності лікарських засобів, підвищення їх концентрації в плазмі крові, високий ефект первинного проходження

Важливо відмітити структурне ремодулювання серцево-судинної системи у даному віці: гіпертрофія стінок лівого шлуночка, дифузний кардіосклероз, склеротичні зміни та кальцифікація серцевих клапанів, ригідність судин в результаті фіброзних змін, що призводить до зростання загального периферичного судинного супротиву [37]. Через його зростання підвищується робота міокарда та його потреба у кисню, знижується серцевий викид та уповільнюється серцеве скорочення.

Так як у літніх пацієнтів частіше виникають ускладнення від ФТ ССЗ (у 31,3%), то їм необхідно призначати як можна меншу кількість препаратів у мінімальній ефективній дозі, починати лікування з ½ разової дози та повільно її підвищувати до встановлення індивідуальної переносимості лікарського засобу.

Після досягнення лікувального ефекту дозу зменшують до підтримуючої [14]. Загальний об'єм рідини у літніх пацієнтів знижений, тому при введенні водорозчинного препарату його концентрація підвищується, а при призначенні жиророзчинного – знижена. У пацієнтів даного віку можуть розвиватись нетипові, неадекватні кількості уведеного препарату парадоксальні реакції, небезпечна взаємодія декількох препаратів, більш часті гемодинамічні розлади у вигляді ортостатичної гіпертензії на тлі призначення таких груп препаратів, як серцеві глікозиди, діуретики, антигіпертензивні засоби, антикоагулянти, антиаритміки.

З урахуванням вікової категорії досліджуваних пацієнтів важливо також враховувати клініко-фармакологічну характеристику застосованих антигіпертензивних та антиішемічних препаратів з обґрунтуванням найбільш бажаних з них до застосування у даній групі пацієнтів.

Таблиця 1.2

Безпечність та ефективність основних антигіпертензивних препаратів

	ІАПФ	βАБ	Тіазидні діуретики
Небезпечність	1.електролітні порушення: гіперкаліємія; 2.гіпотензія першої дози; 3.гостра ниркова недостатність; 4.лікарська взаємодія з калій-зберігаючими діуретиками	- бронхоспазм; - синусова брадикардія; - сповільнення проведення імпульсу; - артеріальна гіпотензія; - лікарська взаємодія з дігосином, ділтиаземом, верапамілом	- електролітний дисбаланс: гіпокаліємія; - гостра ниркова недостатність; - дегідратація; - лікарська взаємодія з дігосином, нестероїдними протизапальними засобами
Переносимість	1.сухий кашель; 2.кожні висипання; 3.втрата смаку	-седація; -депресія; -сексуальна дисфункція	-ортостичний колапс; -сексуальна дисфункція
Показання	1.АГ; 2.серцева недостатність; 3.після інфаркту міокарда 4.пацієнти з цукровим діабетом; 5.хронічна ниркова хвороба; 6.попередження повторного інсульту	-АГ; -серцева недостатність; -після інфаркту міокарда; -пацієнти з високим ризиком ускладнень кардіо-васкулярних захворювань	-АГ; -ізольована систолічна артеріальна гіпертензія; -серцева недостатність; -пацієнти з цукровим діабетом; -попередження повторного інсульту; -пацієнти з високим ризиком ускладнень кардіо-васкулярних захворювань

Примітка 1. ІАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту.

Примітка 2. βАБ – β-адреноблокатори.

Вищезазначена таблиця 1.2, яка узагальнена авторами з різних літературних джерел [14, 32, 33], представляє порівняння основних груп антигіпертензивних препаратів з акцентом на побічні ефекти, котрі можуть виникати під час ФТ.

1.2. Обґрунтування вибору комбінацій препаратів для фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії у поєднанні з ішемічною хворобою серця

Серед групи ІАПФ для даної вікової групи у якості найбільш відповідного лікарського засобу було обрано лізиноприл з урахуванням усіх його фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей.

Лізиноприл відноситься до дикарбоксил-містких ІАПФ. Механізм його дії зумовлений інгібуванням ангіотензин-перетворюючого ферменту та відповідно блокадою основних ефектів ренін - ангіотензин - альдостеронової системи та калекреїн-кінінової. Таким чином, лізиноприл виявляє такі ефекти: гемодинамічний – периферична вазодилатація, зниження загального периферичного супротиву, системного АТ; кардіопротекторний – регресія гіпертрофії міокарда лівого шлуночка серця, сповільнення ремоделюванню міокарда, антиішемічна та антиаритмічна дія [14, 15]; ангіопротекторний – зростання ендотелій-залежної вазодилатації за рахунок активації простагландинів, зниження проліферації гладеньких м'язів артерій, антитромбоцитарна дія за рахунок зменшення агрегації тромбоцитів і тим самим запобігання розвитку атерогенеза та ішемії міокарда; нефропротекторний – збільшення натрійурезу, зниження калійурезу, зменшення внутрішньоклубочкового тиску, сповільнення гіпертрофії та проліферації мезангіальних клітин [16, 17]; нейрогуморальний – зниження активності ренін-ангіотензинової системи та симпато-адреналової системи, підвищення активності калікреїн-кінінової системи – препарат запобігає руйнуванню брадикініну, який, в свою чергу викликає вазодилатацію за рахунок вивільнення простагландину та зростання вивільнення оксиду азоту, зростання фібринолітичної активності за рахунок активації тканиного активатора

плазминогену [38]; метаболічний – підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну, антиатерогенний та антизапальний [39-41]. Лізиноприл не зв'язується з іншими білками сироватки крові, що дозволяє уникнути лікарських взаємодій та передозування у пацієнтів з гіпоальбумінемією та сприяє передбачуваності терапевтичного ефекту у призначеній дозі [42]. Цей препарат відноситься до гідрофільних ІАПФ, котрі не розподіляються у жировій тканині, що дозволяє рахувати його препаратом першого вибору у огрядних пацієнтів з АГ [15, 16]. Прийом лізиноприлу призводить до стійкого зниження АТ без супровідної тахікардії, котра спостерігається у разі прийому інших ІАПФ [43]. Фармакокінетичні параметри лізиноприлу дозволяють призначати його один раз на добу, що збільшує комплайенс пацієнта. Лізиноприл є препаратом, котрий безпосередньо володіє біологічною активністю, а печінка не приймає участі у його метаболізмі, інактивації та виведенні з організму. Препарат виводиться в незміненому вигляді через нирки. Ці властивості роблять його препаратом вибору у пацієнтів із захворюваннями печінки, такими як хронічний вірусний гепатит та стеатогепатит.

Дослідження, проведене у 2014 р. у пацієнтів з полікістозом нирок та 3 стадією хронічного захворювання нирок, продемонструвало ефективність лізиноприлу у якості монотерапії у даному випадку [44]. Проте, оскільки елімінація препарату здійснюється через нирки, у пацієнтів з нирковою недостатністю потрібно корегувати початкову дозу в залежності від показників кліренсу креатиніну та підбирати підтримуючу дозу під контролем функціональних показників роботи нирок, з врахуванням концентрації калію та натрію у крові [14, 15].

Слід наголосити і на можливості наявності такої побічної реакції впливу препарату як розвиток ураження нирок – виникнення тимчасової ниркової дисфункції, олігурії, анурії, гострої ниркової недостатності, мікроальбумінурії. Дана небажана лікарська реакція може розвиватись через те, що у хворих літнього віку знижена ниркова клубочкова фільтрація, каналцева реабсорбція та секреція, що призводить до подовження періоду напіввиведення препаратів, які

екскретуються через нирки. Зазначена особливість пов'язана з віковими змінами, такими як зниження ниркового кровотоку (за рахунок ураження дугоподібних та міждолькових артерій, що призводить до активізації синтезу реніну), зменшення швидкості клубочкової фільтрації та ниркового кліренсу у літньому віці. Виражена інтрагломерулярна гіпертензія в умовах ішемії ниркової паренхіми призводить до прогресування гломерулосклерозу. Існують літературні дані про випадки розвитку ниркової недостатності у пацієнтів з АГ на тлі лікування ІАПФ, атже вони блокують ренін-ангіотензинову систему за рахунок зниження рівня фільтрації, а у хворих літнього віку вона і так знижена [45]. Також збільшений ризик дисфункції нирок у хворих літнього віку на тлі лікування ІАПФ пояснюється зниженням еластичності ниркової артерії та її здатності до дилатації, а також відсутністю функціонального резерву [46]. У хворих данної вікової групи з тривалою важкою артеріальною гіпертензією часто зустрічається латентна дисфункція нирок – тобто низький рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) при нормальному рівні креатиніну в крові. В одному з досліджень із 17 хворих з ізольованою систолічною АГ старше 75 років та висхідною ШКФ менше 80 мл/хв./1,73м² у 12 (70%) на тлі лікування фозиноприлом розвивалось зниження ШКФ на 11,2 мл/хв./1,73м² та зростання рівня креатиніну на 18.4% [47].

Препарат починає діяти через 1 годину після перорального прийому, час максимального ефекту – через 3-9 годин, тривалість дії – 24 години, час напіввиведення – 12,5-30 годин.

При комбінації лізіноприлу з ацетилсаліциловою кислотою (кардіомагніл), остання знижує гіпонатріємічний та гіпотензивний ефекти лізіноприлу (за рахунок пригнічення синтезу простагландинів у нирках, зменшення ниркового кровотоку, затримки натрію та рідини). Тому при сумісному призначенні даних препаратів необхідно корегувати (поступово збільшувати) дозу лізіноприлу [16, 17].

Іншою групою препаратів, котрі призначались пацієнтам у дослідженні, були βАБ. Механізм дії βАБ полягає у зв'язуванні з β1-адренорецепторами, що призводить до блокування дії Gs-білку на аденілатциклазу та зниження

циклічного аденозинмонофосфату, внаслідок чого залежні протеїнкінази не здатні фосфорилувати кальцієві канали і таким чином знижується пул іонів кальцію до клітини. Це призводить до неможливості створення комплексу кальцій-тропонін С та формування актин-міозинового комплексу, що викликає зниження сили серцевих скорочень – негативний інотропний ефект. Зменшення кальцію в провідній системі серця призводить до зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС), (негативний хронотропний ефект), пригнічення провідності (негативний дромотропний ефект), а також до зниження автоматизму (негативний батмотропний ефект). Зменшення ЧСС зумовлює зниження потреби міокарда в кисні, що дає змогу використовувати βАБ як антиангінальні препарати у хворих з ІХС. Пригнічення автоматизму та провідності призводить до антиаритмічної дії препаратів. Зниження кальцію в клітинах юкстагломерулярного апарату нирок викликає зниження секреції реніну і відповідно зменшення утворення ангіотензину II, що призводить до зниження АТ та дозволяє використовувати βАБ у якості антигіпертензивних засобів [14, 48].

При застосуванні неселективних βАБ спостерігається ряд побічних лікарських реакцій: підвищення тонуусу бронхів з розвитком бронхоспазму, підвищення тонуусу матки, активування моторики шлунково-кишечного тракту, підвищення загального периферичного судинного супротиву за рахунок звуження артеріол та венул. А також відмічаються метаболічні ефекти: пригнічення ліполізу тригліцеридів у жировій тканині, що призводить до їх зростання у плазмі крові, збільшення вмісту холестерину у ліпопротеїдах низької щільності та зниження вмісту холестерину у ліпопротеїдах високої щільності, у печінці активується синтез глікогену з глюкози, що може призвести до появи гіпоглікемії. Також може розвиватися гіперглікемія за рахунок блокади β₂-адренорецепторів острівкового апарату підшлункової залози, що призводить до пригнічення викиду інсуліну [14].

Застосований у пацієнтів препарат бісопролол відноситься до групи висококардіоселективних блокаторів β₁-адренорецепторів без внутрішньої симпато-міметичної активності. Ступінь селективності бісопрололу складає 1:75,

тобто спорідненість бісопрололу до β_1 -адренорецепторів в 75 разів вища аніж до β_2 -адренорецепторів (для порівняння: ступінь кардіоселективності для метопрололу складає 1:20, а для атенололу і бетаксалолу 1:35) [49]. Дана властивість препарату дозволяє уникнути усіх побічних реакцій, викликаних взаємодією з β_2 -адренорецепторами. Фармакокінетичною властивістю бісопрололу є його висока біодоступність (90%) та здатність розчинятись як у ліпідах, так і у воді (амфіфільність), що обумовлює подвійний шлях його елімінації – через біотрансформацію у печінці (40-60%) та в незміненому вигляді через нирки. Ця властивість свідчить про більшу безпечність застосування препарату у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю та низьку вірогідність взаємодії з іншими лікарськими засобами. Максимальний ефект після перорального прийому препарату розвивається через 3-4 години, період напіввиведення з плазми крові складає 12 годин. Отже пацієнти можуть приймати бісопролол всього один раз на добу через його 24-годинну активність. В одному з досліджень доведено, що поліморфізм гену CYP2D6 не впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку бісопрололу [50]. Оцінка впливу даного препарату на дифузійну здатність легень показала збільшення даного показника та хвилинного об'єму дихання у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, котрі приймали бісопролол у порівнянні з карведілолом [51]. Також доведено, що прийом бісопрололу не впливає на сексуальну функцію у чоловіків [52]. В дослідженні Saku K. не було виявлено змін концентрації ліпопротеїдів, аполіпопротеїнів та ліпопротеїна А у сироватці крові на фоні прийому бісопролола протягом 12 місяців [53]. Порівняння ефективності бісопролола з нефідепіном у дослідженні TIBBS продемонструвало більш значуще зниження середньої кількості епізодів ішемії на електрокардіограмі у пацієнтів, котрі приймали бісопролол (60% vs 29%) [54]. У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю було проведено дослідження CIBIS II, котре продемонструвало статистично значуще зниження загальної смертності на 34%, серцево-судинної смертності на 29%, раптової смертності на 44% та смертності, пов'язаної з прогресуванням серцевої недостатності, на 36% [55]. Таким чином, клініко-

фармакологічна характеристика бісопрололу на основі оцінки показника «користь/ризик» доводить обґрунтованість його застосування у літніх пацієнтів з АГ у поєднанні з ІХС. Бісопролол ефективно комбінується з лізиноприлом. Відмічається сумісний позитивний ефект у зниженні роботи серця та вазодилатації, зменшення гіпертрофії міокарда, збільшення діурезу, обидва препарати зменшують прояви серцевої недостатності. Побічні ефекти даних препаратів не співпадають. При сумісному застосуванні з ацетилсаліциловою кислотою (кардіомагнілом), остання викликає зниження гіпотензивного ефекту бісопрололу. Одже при застосуванні данної комбінації слід корегувати дозу бісопрололу, повільно збільшуючи її, у разі недостатньої антигіпертензивної ефективності [14].

Об'єднаний комітет по профілактиці, діагностиці та лікуванню високого АТ (the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure - JNC 7) рекомендує використовувати тiazидні діуретики (ТД) у якості першої лінії препаратів для лікування АГ, але жодному з різноманітних препаратів групи ТД не надається перевага над іншими [34]. Такі представники групи ТД, як індапамід та гідрохлортiazид слід вважати препаратами вибору у пацієнтів літнього віку через їх здатність пригнічувати екскрецію кальцію та таким чином тормозити розвиток остеопорозу. Використаний в дослідженні препарат індапамід не є типовим ТД, а відноситься до групи нетiazидних сульфонамідів або тiazидоподібних діуретиків. Антигіпертензивний ефект індапаміду обумовлений натрійуретичною дією та прямим вазодилатуючим ефектом, завдяки блокуванню повільних кальцієвих каналів гладеньких м'язів судинної стінки, підвищенню синтезу простагландину та простагландину E2 у нирках та пригніченню синтезу ендотелійзалежного вазоконстрикторного фактору [14]. Окрім впливу на АТ, індапамід, на відміну від такого класичного ТД як гідрохлортiazид, володіє додатковими ефектами, такими як антитромбоцитарний, антиангіогенний та антисимпатичний вплив за рахунок пригнічення активності карбангiдрази, що зумовлює більш виражену здатність до нефропротекції аніж у інших представників ТД. Також препарат зменшує

реабсорбцію у кортикальному сегменті нирок, що призводить до збільшення натрійурезу та сприяє нефропротекції [17]. Згідно NICE, рекомендується призначати ТД у випадках неможливості застосування антагоністів кальцію та надавати перевагу індапаміду або хлорталідону перед гідрохлортиазидом та бендрофлюметиазидом у пацієнтів з АГ, котра ускладнилася розвитком серцевої недостатності [56]. Показано, що індапамід (1,5 мг) виявився рівно ефективним стандартному антагоністу кальція III покоління амлодипіну у літніх пацієнтів з АГ, а у хворих з ізольованою систолічною гіпертензією більш ефективним, ніж гідрохлортиазид [57]. Органопротекторний ефект індапаміду вивчався в дослідженні LIVE, у 411 хворих з АГ та ГМЛШС – порівнювалась ефективність індапаміду та еналапрілу у регресі ГМЛШС через рік лікування. Було виявлено, що не дивлячись на однакову гіпотензивну ефективність, індапамід призводив до вірогідно більш вираженого зменшення ГМЛШС: зменшення маси міокарда та індексу маси міокарда [58]. Нефропротекторний ефект індапаміду вивчався в дослідженні NESTOR – у 570 хворих з АГ та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, порівнювався вплив індапаміду та еналапрілу на мікроальбумінурію протягом одного року. Було виявлено рівнозначний ефект нефропротекції у обидвох групах [59]. Була також проведена оцінка впливу індапаміду на екскрецію калію – визначено, що довготривале протягом 9 місяців застосування препарату не супроводжувалось клінічно значущим зниженням рівня калію [60]. Індапамід не впливає на вміст ліпідів (ліпопротеїди низької щільності, тригліцериди) у плазмі крові, не впливає на обмін вуглеводів (у тому числі у хворих з цукровим діабетом), знижує чутливість судинної стінки до норадреналіну та ангіотензину II, знижує продукцію вільних кисневих радикалів [14]. В одному з досліджень було показано, що у 32 пацієнтів з АГ та ознаками порушень вуглеводного та ліпідного обміну прийом індапаміду (у дозі 2,5 мг/день) протягом 3-х місяців викликав нормалізацію значень мікроальбумінурії [61]. Максимальна концентрація препарату у плазмі крові після перорального прийому спостерігається через 12 годин, період напіввиведення індапаміду складає 24 години. Отже, даний

препарат також може застосовуватися один раз на добу, що збільшує комплайнс пацієнта.

Лікарська взаємодія індапаміду з лізіноприлом може викликати розвиток гіпотонії та гіперкаліємії, тому при сумісному застосуванні обидвох препаратів потрібно призначати мінімальні дози та контролювати рівень електролітів крові – калію та натрію. Сумісне застосування індапаміду з бісопрололом також може збільшувати гіпотензивний ефект обидвох препаратів, одже в даному випадку на початку лікування також призначаються мінімальні дози з поступовим їх підвищенням під контролем рівня АТ. При взаємодії індапаміду з ацетилсаліциловою кислотою може відмічатися зменшення діуретичного ефекту першого із зазначених, так як кардіомагніл викликає затримку натрію та рідини в організмі [17].

Згідно наказу МОЗ № 436, до переліку обов'язкових препаратів для хворих з ІХС окрім β АБ, ацетилсаліцилової кислоти, блокаторів кальцієвих каналів, включено нітрати пролонгованої дії, котрі рекомендуються для застосування з метою антиангінальної дії у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження II-IV ФК [62]. Механізм дії нітратів такий: у результаті складних хімічних перетворень усі нітрати перетворюються на оксид азоту – речовину, котра є аналогом так званого ендотелій-релаксуючого фактору. Оксид азоту активує гуанілатциклазу, в результаті чого утворюється циклічний гуанізинмонофосфат, який володіє здатністю розслабляти гладенько-м'язові клітини судин [14, 17]. Призначений пацієнтам препарат ізосорбїду динітрат (кардікет ретард) є периферичним вазодилататором з переважним впливом на венозні судини. Цей препарат викликає антиангінальний та гіпотензивний ефект. Механізм його дії пов'язаний з дилатацією кровоносних посткапілярних судин та великих артерій, що призводить до венозного депонування крові та зменшення венозного повернення до серця. Таким чином, в результаті зниження наповнення лівого шлуночку (зменшення переднавантаження) знижується потреба міокарда у кисню, що сприяє збільшенню капілярного кровообігу, а також покращенню забезпечення киснем ішемізованої субендокардіальної зони. Дилатація

прекапілярних судин призводить до зниження систолічного тиску в аорті та зменшення постнавантаження. За рахунок чого зменшується серцевий викид лівого шлуночка та потреба міокарда у кисні. Також знижується тиск у малому колі кровообігу. Пряма дилатація коронарних судин та незначне зменшення супротиву коронарних судин покращує перфузію міокарда та забезпечення його киснем без розвитку синдрому обкрадання [14, 17]. При внутрішньому прийомі швидко та повністю абсорбується, але біодоступність препарату складає не більше 22% через ефект першого проходження через печінку. Проте зв'язування з білками крові є низьким і складає 30% [14]. Така фармакокінетична властивість як невелика біодоступність є позитивним моментом для пацієнтів літнього віку, так як прийом препарату може викликати такі побічні реакції як нітратні головні болі та ортостатичну гіпотензію, особливо у пацієнтів даної вікової категорії. Проте слід дотримуватися режиму безпечного призначення і починати лікування з $\frac{1}{2}$ разової дози. Високі дози препарату похилим пацієнтам не призначаються, так як це може сприяти розвитку толерантності до препарату, котра спостерігається при призначення високих доз. Препарат швидко всмоктується, починаючи зі слизової оболонки рота (початок терапевтичної дії для таблеток по 20 мг, 40 мг, 60 мг настає вже через відповідно 1 хв, 2 хв, 5 хв), максимальна терапевтична концентрація у плазмі крові при цьому досягається через 6 хв, 10 хв, 15 хв відповідно. У шлунково-кишковому тракті всмоктування йде дещо повільніше (початок дії препарату через – 15-30 хв), час досягнення максимальної концентрації (C_{max}) – від 15 хв до 1-2 годин. Абсорбція активної речовини висока. Ізосорбїду динітрат (кардікет ретард) метаболізується у печінці з утворенням двох активних метаболітів – ізосорбїда-5-мононітрат (75-85%) та ізосорбїда-2-мононітрат (15-25%), які мають подовжений період напіввиведення, тому тривалість дії препарату складає 12 годин [17]. Препарат ізосорбїду динітрат позитивно взаємодіє з іншими антигіпертензивними препаратами. Так, при застосуванні комбінації нітратів з β АБ спостерігається взаємне потенціювання антиангінального ефекту. А побічні дії обидвох препаратів при їх сумісному застосуванні ослабляються. Також нітрати вступають в фармакологічну

взаємодію з ІАПФ та при цьому спостерігається взаємне потенціювання ефекту кожного препарату. Дана властивість може бути дуже корисною в подоланні зниженої чутливості до нітратів та підсилення її ефекту у тому випадку, коли розвилось звикання до них. Проте така взаємодія може бути і небезпечною, бо підсилить побічну дію нітратів і таким чином може спричинити різке зниження АТ. Тому при комбінації обидва препарати призначаються в мінімальних дозах на початку лікування. Нітрати добре комбінуються з усіма діуретиками – застосування діуретиків здатно ослабляти вираженість звикання до нітратів та може використовуватись як один із засобів боротьби з толерантністю до нітратів у разі їх тривалого призначення. Сумісне призначення нітратів з дигідропіридиновими антагоністами кальцію призводить до послаблення антиангінальної дії обидвох препаратів, а також провокує ризик зростання побічних ефектів, в першу чергу, тих, що пов'язані з судиноділятуючою дією: зниження АТ, запаморочення, колапс. Також при застосуванні цих двох препаратів можлива поява патологічної проішемічної дії, тобто провокація приступів стенокардії. Даний ефект обумовлений значним зниженням АТ та погіршенням перфузії атеросклеротично звужених коронарних артерій, а також підвищенням потреби міокарду у кисню унаслідок розвитку тахікардії як побічного ефекту прийому дигідропіридинових антагоністів кальцію [63]. Співставлення клінічної ефективності препаратів ізосорбіда динітрату та ізосорбіда-5-мононітрату продемонструвала рівнозначність їх фармакологічного впливу: однаково зменшувалися явища ішемії при навантажувальних тестах (зменшення депресії ST на електрокардіограмі), зростала толерантність до фізичного навантаження та обидва препарати в тій самій мірі призводили до профілактики ангінозних нападів у пацієнта під час звичайного життя [64]. Але по фармакокінетичним властивостям ізосорбіда-5-мононітрату повністю абсорбується з шлунково-кишечного тракту і також майже повністю біотрансформується в печінці з утворенням неактивних метаболітів, в той час як ізосорбіду динітрат абсорбується на 80%, але його біодоступність після проходження через печінку знижується до 30%. Після біотрансформації в печінці

з ізосорбїду динїтрату утворюються активні метаболїти – ізосорбїда-5-мононїтрат та ізосорбїда-2-мононїтрат, котрі спричиняють фармакологічну дію. З врахуванням того, що нїтрати мають багато побічних дій та повинні застосовуватись з обережністю у пацієнтів літнього віку, ізосорбїду динїтрат є більш показаним для хворих даної вікової категорії через низьку біодоступність [14, 17].

Ацетилсалїцилова кислота є обов'язковим компонентом в лікувальній схемі як пацієнтів з АГ, так і з ІХС згідно стандартам діагностики та лікування, прийнятим в Україні [21]. В дослідженні використовувався брендовий препарат ацетилсалїцилової кислоти - кардіомагніл. Це комбінований засіб, котрий складається з гідроксиду магнію та ацетилсалїцилової кислоти. Ацетилсалїцилова кислота представляє собою нестероїдний протизапальний засіб, котрий стійко пригнічує тромбоцитарну циклооксигеназу-1 за рахунок ацетилювання її активного центру, призводячи до подавлення синтезу тромбоксану A_2 – речовини, котра сприяє агрегації тромбоцитів та тромбоутворенню. Також ацетилсалїцилова кислота пригнічує синтез простагліцину в стінці судин. Таким чином, препарат подавляє агрегацію тромбоцитів та зменшує їх адгезію. По мірі збільшення концентрації препарату в плазмі крові послідовно розвивається антиагрегантний ефект, потім жарознижувальний, знеболювальний ефекти, а потім урикозуричний та протизапальний. Отже, низькі дози ацетилсалїцилової кислоти спричиняють антиагрегантний ефект [14, 17]. Інший компонент препарату «гідроксид магнію» чинить антацидний ефект та сприяє захисту слизових оболонок травної системи від негативного впливу ацетилсалїцилової кислоти. Після внутрішнього прийому ацетилсалїцилова кислота добре абсорбується та вже в стінках шлунку перетворюється на активний метаболїт - салїцитат, котрий потім метаболїзується в печінці та виводиться в незміненому вигляді нирками. Ацетилсалїцилова кислота на 80-90% зв'язується з білками крові. А магнію гідроксид абсорбується в тонкому кишечнику в незначній кількості, зв'язується з білками крові на 20-30% та виводиться з калом та нирками [65]. За даними метааналїзу, що складався з 287 досліджень та включав в себе

більше 200 тисяч пацієнтів з високим ризиком ускладнень кардіо-васкулярних захворювань – довготривалий прийом ацетилсаліцилової кислоти (75-325 мг/добу) знижує сумарну частоту інфаркту міокарда на 34%, інсульту та серцево-судинної смерті на 25%. Для усіх пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних подій абсолютна користь лікування переважала над абсолютним ризиком значних геморагічних ускладнень [66]. Також дослідження SAPAT продемонструвало, що призначення ацетилсаліцилової кислоти у мінімальній діючій дозі (75 мг/добу) хворим на стабільну стенокардію напруження призводить до зниження ризику інфаркту міокарду чи раптової смерті на 34% протягом 50 місяців спостереження [67]. На даний час ацетилсаліцилова кислота в мінімально діючій дозі (75-100 мг/добу) рекомендована як антиагрегант першого вибору для покращення прогнозу при будь яких формах ІХС [68]. Ацетилсаліцилова кислота забезпечує вірогідне зниження (на 40%) смертності та ризику інфаркту міокарда у хворих з нестабільною стенокардією [69]. В рандомізованому клінічному дослідженні ISIS-2 проводилося порівняння стрептокінази, ацетилсаліцилової кислоти та їх комбінації при інфаркті міокарда. У хворих, котрі отримували ацетилсаліцилову кислоту, відмічалось зниження смертності від кардіо-васкулярних ускладнень на 23%. Ефект ацетилсаліцилової кислоти був аналогічним ефекту стрептокінази (зниження смертності на 25%) та збільшувався при комбінованому лікуванні до 42% [70]. Дослідження CURE підтвердило ефективність та безпечність комбінованого призначення ацетилсаліцилової кислоти з клопідогрелем при гострому коронарному синдромі без підйому сегменту ST, а після нього рекомендується призначення ацетилсаліцилової кислоти протягом тривалого часу [71, 72]. Бажано застосовувати даний препарат у тих пацієнтів з АГ, котрі мають високий загальний серцево-судинний ризик та високі цифри систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ та ДАТ) [73]. У разі преривання лікування ацетилсаліциловою кислотою спостерігось збільшення ризику кардіальних ускладнень в 3,14 разів [74]. При сумісному застосуванні препарату ацетилсаліцилова кислота з антикоагулянтами (гепарин, варфарин, клопідогрель) виникає потенціювання дії даних препаратів. Також ацетилсаліцилова кислота

збільшує вираженість гіпотензивного ефекту препаратів груп ІАПФ та βАБ та діуретичну здатність індапаміду через властивість затримувати натрій [65].

В одному з досліджень була доведена користь ацетилсаліцилової кислоти у пацієнтів з гіпертензією та хронічною хворобою нирок. У дослідженні прийняло участь 18597 пацієнтів, які лікувались протягом 3,8 років. У пацієнтів зі ШКФ менше 60 мл/хв./1,73м² відмічалось зменшення кардіо-васкулярних ускладнень на 15%, а у пацієнтів з ШКФ більше 60 мл/хв./1,73м² вони зменшувалися на 66%, а загальна смертність знижувалась на 49% [75]. Також згідно Кокранівському центральному реєстру контрольованих досліджень (Cochrane Central Register of Controlled Trials) та Кокранівському реєстру групи спеціалістів по нефрології (Cochrane Renal Group's Specialised Register), було підтверджено, що у близько 50000 пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, котрі отримували антиагрегантну терапію, відмічалось зниження ризику інфаркту міокарда та смертності від кардіо-васкулярних захворювань чи інсульту, проте дана ФТ збільшила ризик кровотеч. Даний ефект при застосуванні антиагрегантів не відрізняється в залежності від виду антиагрегантного препарату та стадії хронічної хвороби нирок [76].

1.3. Використання лазерної кореляційної спектроскопії у якості методу скринінгу, діагностики, а також для оцінки та вибору терапії в різних галузях медицини та в клінічній фармакології

Інтенсивне впровадження біофізичних методів дослідження в клінічну лабораторну діагностику обумовлено їх широкими можливостями в оцінці функціонального стану системи гомеостазу. Гомеостаз більшості рідин людини характеризується певним субфракційним складом (альбулярні та глобулярні білки, ліпопротеїди, імунні комплекси) [77]. Кількісний та якісний склад, характер міжмолекулярних взаємодій між окремими субфракціями біологічних рідин характеризується значною мінливістю, як у нормі, так і при патології, а також може бути обумовленим введенням в організм різних біологічно-активних

речовин та ліків [78]. Використовувані лабораторні методи дослідження (електрофорез, хроматографія, седиментація, дифузометрія, віскозиметрія) дозволяють ідентифікувати окремі субфракції макромолекул. Однак ці високоінформативні методи дослідження не враховують характер міжмолекулярних взаємодій [79]. Дана особливість стала поштовхом для пошуку найбільш адекватних методів дослідження.

Методика ЛКС-метрії стала використовуватися з 60-х років у біології для дослідження монодисперсних середовищ, а у 1967 році вперше була застосована для біологічних систем в оцінці коефіцієнту дифузії сироваткового альбуміну, овальбуміну, лізоциму, вірусу тютюнової мозаїки та ДНК, вимірювання розміру ліпопротеїнів [80-82, 25]. Проте будь-яка біологічна рідина є полідисперсною, гетерогенною та багатокомпонентною системою, тому в клінічній медицині методика стала використовуватись з 1987 року, коли в Санкт-Петербурзькому інституті ядерної фізики була розроблена спеціальна математична процедура регуляризації, що дозволяла по коефіцієнтам дифузії визначити функцію розподілу часток за їх розмірами – були визначені розміри вірусу гепатита А та ізольованого гемаглютиніну вірусу грипу у сироватці крові [83, 84]. В іншому дослідженні виявлені розміри вірусу імунодефіциту людини субтипу А та В (104 нм) та гепатиту А (28 нм) – отримані дані корелювали з даними електронної мікроскопії [85].

Широкому впровадженню методики ЛКС у клінічну практику сприяла розробка методичних підходів щодо аналізу та технології збору біологічних рідин, їх обробки, довготривалого зберігання [86].

Методика широко застосовувалась в скринінгових дослідженнях – виявленні ретинопатій діабетичного генезу, що дозволило визначити типові зрушення субфракційного складу сироватки крові, котрі вказували на наявність ретинопатії у хворих на цукровий діабет [87]. Під час профілактичних стоматологічних оглядів були відмічені спектральні особливості зрушень, котрі виражались у збільшенні макромолекулярних сполук у хворих з парадонтитами [88]. На основі зареєстрованих за допомогою ЛКС гомеостатичних зміщень

сформовано банк даних хворих з верифікованими гематологічними захворюваннями (анемія, мієлолейкоз, тромбоцитопенічна пурпура, еретримія, лімфолейкоз, мієлома, лімфома, лімфосаркома, лімфогранулематоз), що дозволяє виявляти та формувати групи ризику по захворюванням системи крові на доклінічному етапі [89].

Досліджена можливість використання ЛКС у хворих хірургічного профілю в діагностиці, диференційній діагностиці, визначенні важкості захворювання, виборі оперативної тактики та оцінці ефективності проведеного лікування. Так, були виявлені відмінності спектрів плазми крові здорових людей та хворих злоякісними пухлинами молочних залоз, яєчників, матки та водночас за допомогою методу виділені відмінності гомеостатичних зрушень доброякісних та злоякісних пухлин [90]. Слід відмітити, що в спектрах групи з доброякісними пухлинами яєчників знаходились 10% жінок з групи здорових, що свідчить про можливість використання методики в доопераційній диференційній діагностиці та скринінгових дослідженнях у хворих з хірургічною патологією [91-93]. Були визначені зміни субфракційного складу сироватки крові при розвитку гострого холецистити, які виражалися у превалюванні дегенеративно-дистрофічних зрушень [94].

Групою дослідників було виявлено основну характеристику ЛК-спектру плазми та сироватки крові онкологічного хворого – збільшення кількості часток малого гідродинамічного радіусу (0-30 нм) та встановлено відсутність специфічних змін в залежності від локалізації пухлини, її стадії та гістологічної форми. Визначена висока прогностична чутливість методики у відношенні повної регресії (76,6%) та прогресування пухлинного процесу (78,0%) – у пацієнтів без рецидиву та метастазування пухлини після радикального лікування відмічалось достовірне зменшення часток малого гідродинамічного радіусу до нормальних величин після річного спостереження [95].

У хворих на рак прямої кишки були виявлені особливості плазмового гомеостазу, котрі проявлялись у збільшенні внеску середньо-молекулярної фракції (20-50 нм) у світлорозсіювання та зниженні внеску часток вище 100 нм.

Встановлено, що вираженість виявлених гомеостатичних змін збільшується в залежності від розповсюдженості пухлинного процесу [96, 97]. За допомогою методики ЛКС виявлені критерії відбору для реконструктивних операцій у хворих на рак прямої кишки з колостомою та диференційовані спектри здорових осіб та хворих на первинний рак прямої кишки [98]. Також визначена висока інформативність та чутливість методу, що дозволила відрізнити гістограми хворого тиреотоксичним зобом від гістограми хворого на рак щитовидної залози [99].

Окрім того, методика застосовувалась для диференційної діагностики генезу жовтяниць – механічної, викликаной холедохолітіазом та паренхиматозної, спровокованої вірусним гепатитом, а також дозволила відрізнити гістограми хворих з гострим холециститом та гепатитом [100, 101]. В невідкладній терапії вивчення субфракційного складу у хворих з шлунково-кишковою кровотечею, черепно-мозковою травмою та гострою алкогольною інтоксикацією виявило відмінності гуморального гомеостазу даних патологічних станів між собою та з групою здорових осіб [102]. На основі даних ЛКС створено діагностичний алгоритм ранньої оцінки та прогнозування наслідків важких травм та гострого панкреатиту [103].

В терапевтичній сфері встановлено характерні особливості спектрів плазми крові в різні періоди протікання пневмонії – період реконвалесценції характеризувався збільшенням внеску високомолекулярної та низькомолекулярних фракцій часток, а загострення – зменшенням внеску низькомолекулярних часток [104]. Також доведена діагностична значимість методу ЛКС для диференціації запальних та онкологічних захворювань легень [105]. Виявлені типові гомеостатичні зрушення у хворих туберкульозним плевритом – зниження часток розміром 96-265 нм та зростання часток вище 265 нм в 6 разів у порівнянні з контрольною групою [106]. Дослідження напрямків спектрів хворих гострим Q-інфарктом міокарда демонструють превалювання катаболічно-подібних зрушень у сироватковому гомеостазі та чітко диференціюються від спектрів практично-здорових осіб [107]. Експериментальна

модель інфаркту міокарда у щурів продемонструвала зміни у сироватковому гомеостазі у вигляді підвищення внеску низькомолекулярних часток, котрі свідчили про накоплення продуктів катаболізму та корелювали з результатами електрокардіографії, гістологічними та біохімічними методами [108].

На основі моделі біологічної функції ендоекології при використанні даного методу оцінки інтегрального стану гомеостазу було показано, що у 2/3 хворих з ішемічною хворобою серця в спектрі білків плазми крові виявляються катаболічноподібні зрушення, у пацієнтів з початковою стадією АГ підвищувався внесок часток з гідродинамічним радіусом 8-50 нм (альбуміни, глобуліни) та зростав внесок часток розміром 91-165 нм (іmunні комплекси, вільна ДНК); при ендокринній патології у 80% пацієнтів відмічались інтоксикаційноподібні зміщення у гуморальному гомеостазі, в той час як у пацієнтів з захворюваннями печінки та жовчних шляхів реєструвались дистрофічноподібні зрушення [109, 110].

Висока чутливість методики дозволяє досліджувати також біологічні рідини, в яких концентрація білків низька (сеча, ексудати, трансудати) або дуже низька (сльозна рідина, ротоглоткові змиви, змиви з піхви, конденсат повітря, що видихається) [25, 77, 86]. Так, за допомогою методу ЛКС виявлено зміни конденсату повітря, що видихається впродовж доби – перевага деструктивних процесів над проліферативними, а також проводилась оцінка субфракційного складу сечі у хворих на діабетичну нефропатію – визначено достовірну різницю в залежності від стадії нефропатії та показано кореляцію між зниженням внеску часток I-ої дискретно-динамічної зони (ДДЗ) та збільшенням часток III-ої та IV-ої ДДЗ і рівнем альбумінурії [111, 112]. Виявлення макромолекулярних комплексів у сироватці крові дозволило виявити передозування інсуліну та провести корекцію інсулінотерапії у дітей, хворих на цукровий діабет 2 типу [113].

Метод продемонстрував високі діагностичні можливості в доклінічному виявленні груп ризику по окремим промисловим інтоксикаціям та в дослідженні наслідків екологічних катастроф [114, 115]. Так, були зареєстровані ЛК-спектри

змивів з носоглотки у працівників Одеського припортового заводу та відображені симптомокомплекси, котрі об'єктивно визначають порушення макромолекулярного гомеостазу слизової ротоглотки, що дозволяє авторам рекомендувати даний метод для попередньої нозологічної діагностики в експрес-режимі з метою формування груп ризику по окремим нозологіям та інтоксикаціям, а також відстежувати стан гомеостазу в динаміці для контролю ефективності лікувально-профілактичних заходів [116]. Також виявлено спектральні показники гомеостатичного дисбалансу при дослідженні конденсату видихуваного повітря, сечі, сироватки та плазми крові у працівників плутонієвого виробництва [117]. У той же час виявлення напрямків відхилення місцевого та системного макромолекулярного гомеостазу у працівників аміачного виробництва дозволило рекомендувати методику як скринінг метод для виявлення несприятливого впливу професійно-опосередкованих факторів [118].

Широке застосування ЛКС-метрія отримала в радіаційній біології та медицині, в першу чергу, для формування груп підвищеного ризику при онкологічному скринінгу населення – досліджувались спектри ліквідаторів аварії на Чорнобильській атомній електростанції та мешканців Уральської радіаційної зони. У ліквідаторів наслідків аварії переважали інтоксикаційні зрушення з активізацією аутоімунної відповіді, а у мешканців Уральської радіаційної зони визначено превалювання дегенеративно-дистрофічних зрушень [78, 115, 119]. Методика успішно використовується в токсикологічних дослідженнях при токсико-гігієнічній експертизі та гігієнічному нормуванні для визначення рівнів мінімально-ефективних концентрацій досліджуваних речовин з подальшим розрахунком безпечних рівней впливу на людину [115, 120, 121].

Колективом авторів під керівництвом Бажори Ю. І. та Кресюна В. Й. були розроблені критерії біофізичної діагностики на строго верифікованих експериментальних моделях у тварин: токсичний гепатит, стрес, перитоніт, вплив імунодепресантів та різних токсинів [25, 77]. В якості моделі токсичного впливу на організм було обрано гепатит, викликаний внутрішньошлунковим введенням 50% розчину чотирьох хлористого вуглецю (CCl_4) – на першу добу ЛК-спектр мав

вигляд бімодального розподілу з зростанням низькомолекулярної фракції, який на третю добу набував вираженої мономодальної структури з піком у ділянці середньо-молекулярної фракції (52,37 нм), при цьому збільшувався і внесок високомолекулярної фракції (564,5 нм). В даному дослідженні також була доведена гепатопротекторна дія сполук германія з біолігандами – нікотиною, бурштиною кислотами та нікотинамідом – після введення даних сполук гістограма зберігала бімодальність, котра залишалась такою до 3-ї доби, а внесок низькомолекулярної фракції був близьким до даних в контрольній (інтактній) групі [121]. Аналогічне дослідження було проведено в умовах гострого токсичного гепатиту після одноразового ентерального введення CCl_4 з одночасним антигенним навантаженням для оцінки можливості методу ЛКС в імунології. Було доведено, що CCl_4 має як гепатотоксичний, так і імунотоксичний вплив, що за даними ЛКС проявлялось у зростанні великих та надвеликих часток [122]. Методика застосовувалась для вивчення впливу таких імуносупресантів як б-меркаптопурин та метотрексат – відмічалось зниження високо- та низькомолекулярних часток, до яких належать альбулярні, глобулярні білки та імуноглобуліни, що корелювало з даними біохімічних досліджень, в яких виявлялось зниження рівня загального білка, альбуміну, глобуліну та С-реактивного білка та підтверджувало гепатотоксичну дію уведених препаратів [123]. Виявлені порушення сироваткового гомеостазу можуть використовуватись для оцінки впливу цитостатиків в клінічній практиці.

Динамічність параметрів ЛКС сприяє використанню даного методу для вивчення впливу різних фармакологічних препаратів, що дозволяє оцінювати відмінності гомеостатичних зрушень під дією різних препаратів та створює перспективи використання методики для прогнозування ефективності застосованого лікування. Так, в клінічній фармакології метод був використаний для фармакологічного скринінгу – у тварин зі змодельованою стрес-реакцією шляхом депривації парадоксальної фази сну дослідження особливостей плазмового гомеостазу продемонструвало бімодальне розподілення з піками в зонах 8,19 нм (14,39%) та 73,1 нм (85,61%), котрі відрізнялись від спектрів

інтактних щурів та корелювали зі стадіями розвитку стресової реакції. В даному дослідженні також була доведена протективна дія літоніту та фенозепаму, на тлі уведення яких відбувалася трансформація ЛК-спектрів до параметрів інтактних тварин [124, 125].

В клінічній практиці ЛКС застосовувалась для оцінки механізмів терапевтичної дії гемосорбції у хворих на міастенію – у більшості випадків сироватка крові відрізняється на етапі після проведення гемосорбції, стає ідентичною по структурі до спектрограм хворих з легкою формою протікання захворювання та донорів; дані зміни у гомеостазі корелюють з клінічним покращенням стану пацієнтів, поліпшенням неврологічного стану [126]. Порівняння інформативності традиційного методу дослідження при міастенії – радіоімунологічного визначення концентрації антитіл до ацетилхолінового рецептору та ЛКС довело доцільність використання методики в контролі ефективності терапії: при наростанні важкості клінічних проявів захворювання реєструвалось збільшення часток малого діаметру (6-15 нм), чітко диференціювались між собою спектри сироватки крові хворих міастенією однакового ступеню важкості з наявністю тимоми та без останньої [127]. Вивчалась значимість методу для оцінки ефективності глюкокортикоїдної терапії у дітей з нефротичним синдромом та ефективності гемодіалізу у пацієнтів в термінальній стадії хронічної ниркової недостатності – була виявлена кореляція між важкістю нефротичного синдрому та даними ЛКС сироватки крові, де визначались катаболічно- та дистрофічноподібні зрушення, котрі знижувалися на тлі глюкокортикоїдної терапії в 2,5 рази; також після проведення сеансу гемодіалізу знижувались гідролітичні та змішані зрушення та з'являвся нормологічний спектр, а дані зміни корелювали з динамікою показників креатиніну, сечовини, сечової кислоти та калію у сироватці крові [128]. Таким чином, ЛКС продемонструвала свої диференційно-діагностичні здатності [129, 130]. Також у ряді досліджень було проведено порівняння інформативності сироватки та плазми крові у якості біологічного матеріалу та доведено, що сироватка крові має більш

виражену здатність відображати субракційний склад та гомеостатичні зрушення та є більш діагностично значущою у порівнянні з плазмою [131-133].

Не зважаючи на такий широкий спектр проведених досліджень в різних галузях медицини стосовно діагностичних та прогностичних можливостей методики ЛКС, в сфері кардіології у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією залишаються не вивченими питання розробки критеріїв ефективності та безпечності ФТ та прогнозу виникнення побічних реакцій, які можуть відображатися в напрямку гомеостатичних зрушень під впливом комбінованої ФТ.

Список публікацій за темою розділу.

1. Tofan N., Shtanko V., Timchishin, O. Importance of laser correlation spectrometry in the analysis of endoecological and epigenetic dysregulations in primary arterial hypertension combined with ischemic heart disease. *Journal of Hypertension, e-Supplement A, 2012. Vol 30, e-Supplement A, e437-438. (Abstract of 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection). (Внесок дисертанта: проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

2. Тофан Н. В. Використання лазерної кореляційної спектроскопії в медицині (літературний огляд). Вчені майбутнього: тези доповідей науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, м. Одеса, 15-16 жовтня 2007 р. О., 2007. С. 90-91.

3. Тофан Н. В. Диференційно-діагностичні можливості лазерної кореляційної спектроскопії. Молодь - медицині майбутнього: тези доповідей міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, м. Одеса, 24-25 квітня 2008 р. О., 2008. С. 190.

4. Тофан Н. В. Епігенетичні предиктори виникнення та розвитку серцево-судинних захворювань. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К.Д. Двужильної для молодих вчених та студентів, м. Одеса, 14-15 березня 2013 р. О., 2013. С. 74-75.

5. Shtanko V. A., Tofan N. V., Yablonskaya V. B. Comparison of serum and plasma homeostasis in dynamic of pharmacotherapy with different combinations in elderly patients with primary hypertension II stage and ischemic heart disease. *Journal of Education, Health and Sport*, 2016. № 6(2). P. 283-292. (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, аналіз та статистична обробка результатів).

6. Tofan N., Shtanko V. Comparison of serum and plasma metabolic features under the influence of pharmacotherapy of primary hypertension combined with coronary heart disease in elderly patients. *Journal of Hypertension, e-Supplement A*, 2014. Vol. 32, e-Supplement A, e604. (Abstract of 24th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection). (Внесок дисертанта: проведення дослідження, статистична обробка результатів, систематизація та оформлення тез до друку).

7. Штанько В. А., Тофан Н. В. Порівняння особливостей метаболічного статусу сироватки та плазми крові під впливом фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії у поєднанні з ішемічною хворобою серця у пацієнтів похилого віку. *Український Кардіологічний Журнал, додаток 4*, 2014. С. 41 (матеріали XV Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 23-25 вересня 2014 р.). (Внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, систематизація та оформлення тез до друку).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Характеристика досліджуваного контингенту хворих

Було проведено обстеження та клінічне спостереження 132 осіб літнього віку 60-75 років (згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я) з АГ II та III стадії у поєднанні з різними формами ІХС та з ізольованою ІХС до початку та в динаміці проводимої ФТ. Діагноз встановлено на підставі стандартних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, зазначених в наказі Міністерства охорони здоров'я України № 436 [62] та керівництві Європейського товариства кардіології (European Society of Cardiology - ESC) [136, 137]. Також була обстежена група з 30-ти осіб літнього віку без верифікованої АГ та ІХС, яка використовувалась у якості порівняльної на достаціонарному етапі.

Усі пацієнти були обстежені та знаходились на лікуванні у 2008-2009 рр. в терапевтичному відділенні Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) м. Одеси. Середній вік пацієнтів склав $71,6 \pm 7,7$ років. Серед них чоловіків було – 64 особи, середнім віком $71,2 \pm 7,5$ років, жінок – 69 осіб, середнім віком $71,9 \pm 8,0$ років.

Критерії включення у дослідження: вік старше 60 років; доведена наявність АГ; доведена наявність ІХС (документально підтверджена стабільна стенокардія напруги II-IVФК, перенесений більш ніж 1 рік назад інфаркт міокарда); наявність аритмій, які не є протипоказаннями до застосованої ФТ.

Критерії виключення з дослідження: інфаркт міокарда менш ніж один рік тому назад; клапанна хвороба серця; декомпенсована серцева недостатність; гострий інсульт, перенесений менше ніж 6 місяців тому назад; онкологічні захворювання; гострі та загострення хронічних бактеріальних та вірусних інфекцій; рівень креатиніну крові більше 115 мкмоль/л та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж 60 мл/хв/1,73м^2 та зростання рівня трансаміназ крові більше ніж в 3 рази; дихальна недостатність II-III ступеню.

В табл. 2.1 представлено розподіл досліджуваних пацієнтів на групи.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів досліджуваних груп

Групи пацієнтів за нозологією	Всього, n	Вік, роки	Чоловіки, n	Вік, роки	Жінки, n	Вік, роки
I - АГ II з ІХС	51	70,6±7,1	13	70,3±7,0	38	70,8±7,2
II - АГ III з ІХС	56	71,0±7,8	30	69,5±7,5	26	72,7±8,1
III - ІХС	25	73,9±8,1	20	72,3±11,2	5	80,4±3,5
IV - Контрольна	30	65,1±4,3	16	63,8±6,5	14	67,3±8,4

В контрольній групі, котру склали 30 осіб літнього віку без верифікованої АГ та ІХС, було проведено клінічне обстеження та виконані основні лабораторно-інструментальні дослідження. За даними обстеження, основним діагнозом цієї групи був розповсюджений остеохондроз. Дана група використовувалась у якості порівняльної на етапі до початку ФТ з метою визначення особливостей гомеостатичних зрушень та їх порівняння з даними основних досліджуваних груп.

Для вивчення впливу приєднання супутньої патології (ожиріння та цукрового діабету 2 типу) були виділені окремі групи, які не входили до складу основних груп дослідження:

1) пацієнти з АГ II, III стадії у поєднанні з ІХС та ожирінням (n=10, середнім віком 63,7±11,2 років);

2) хворі з АГ II, III стадії у поєднанні з ІХС та ЦД 2 типу (n=12, середнім віком 67,2±11,0 років).

Хворим були проведені обов'язкові, додаткові та спеціальні лабораторно-інструментальні дослідження згідно клінічним протоколам та рекомендаціям ESC по веденню пацієнтів з АГ та ІХС:

- Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 – протоколи надання медичної

допомоги за спеціальністю «кардіологія» [62];

- Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of hypertension task force document, 2009 [137].

Діагноз АГ II стадії було встановлено на підставі наступних даних інструментальних методів дослідження:

- гіпертрофія міокарда лівого шлуночка серця (за даними ультразвукового дослідження серця, індекс маси міокарду лівого шлуночку перевищував 125 г/м^2 у чоловіків та 110 г/м^2 у жінок; за даними електрокардіографії – індекс Соколова-Лайона становив більше 38 мм, а корнельський вольтажний індекс складав менше 2440 мм/мс);
- генералізоване чи фокальне звуження артерій сітківки за даними офтальмоскопії;
- мікроальбумінурія та/або незначне підвищення концентрація креатиніну у плазмі крові (у чоловіків $115\text{-}133 \text{ мкмоль/л}$; у жінок $107\text{-}124 \text{ мкмоль/л}$).

Діагноз АГ III стадії було встановлено на підставі наступних клінічних та лабораторно-інструментальних даних:

- наявність в анамнезі інфаркту міокарду чи серцевої недостатності II – III стадії;
- наявність в анамнезі геморагічного чи ішемічного інсульту, транзиторної ішемічної атаки, гострої чи хронічної гіпертензивної енцефалопатії;
- крововиливи та ексудати в сітківку з набряком диску зорового нерву чи без нього;
- концентрація креатиніну у плазмі у чоловіків більше 133 мкмоль/л , а у жінок більше 124 мкмоль/л ;
- розшаровуюча аневризма аорти.

Діагноз ІХС було встановлено на підставі:

- скарг хворого;
- даних електрокардіограми;
- при можливості - адекватних тестів з фізичним навантаженням та даних коронароангіографії і вентрикулографії.

В табл. 2.2 представлено розподіл пацієнтів усіх досліджуваних груп в залежності від наявної форми ІХС.

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів досліджуваних груп в залежності від форми ІХС

Група	n хворих	Форма ІХС, n (%)						
		ССН II	ССН III	ССН IV	ССН III + ПІКС	ССН IV + ПІКС	ДКС	ПІКС
I	51	12 (23,5)	20 (39,2)	-	-	-	19 (37,3)	-
II	56	-	10 (17,9)	10 (17,9)	13 (23,2)	8 (14,3)	4 (7,1)	11 (19,6)
III	25	1 (3,8)	4 (15,4)	5 (20,0)	2 (7,7)	1 (3,8)	10 (38,5)	2 (7,7)
IV	30	-	-	-	-	-	-	-

Примітка 1. ССН II, III, IV – стабільна стенокардія напруги II, III, IV функціонального класу.

Примітка 2. ДКС – дифузний кардіосклероз.

Примітка 3. ПІКС – постінфарктний кардіосклероз.

Як видно з вищевказаного розподілу, у групі I (АГ II з ІХС) найбільш превалюючими формами ІХС є ССН III та ДКС, присутня ССН II.

У той час у групі II (АГ III з ІХС) відсутня ССН II, з'являється ССН IV, внесок якої до форм ІХС такий же, як і ССН III (17,9%). Також наявна така форма як ПІКС. Окрім того, визначаються комбінації декількох форм ІХС (ССН III з ПІКС, ССН IV з ПІКС).

У групі III (ізольована ІХС) найбільш представлена форма – дифузний кардіосклероз, також наявні як окремі форми ІХС – ССН II- IV, так і їх комбінації – ССН III з ПІКС, ССН IV з ПІКС. Але їх внесок є невеликим.

Отже, можна констатувати, що чим вища стадія АГ, тим більш важка форма ІХС асоціюється з нею.

В табл. 2.3 та 2.4 представлено розподіл досліджуваних груп пацієнтів в залежності від ступеня, ризику ускладнень АГ та варіантів її типів [21].

Таким чином, розподіл за ступенем АГ в обох групах практично однаковий. У групі I превалюючим є високий ризик ускладнень (64,7 %), в той час як у групі II – дуже високий (89,3 %). Серед типів АГ у групі I переважає змішаний (60,7%), а у групі II – кардіальний (58,9%).

Таблиця 2.3

Розподіл пацієнтів досліджуваних груп в залежності від ступеню та ризику ускладнень АГ

Група	n	Ступінь АГ, n (%)			Ризик ускладнень АГ, n (%)			
		1	2	3	низький	середній	високий	дуже високий
I	51	27 (52,9)	16 (31,4)	8 (15,7)	-	2 (4)	33 (64,7)	16 (31,3)
II	56	24 (42,8)	22 (39,3)	10 (17,9)	-	-	6 (10,7)	50 (89,3)

Таблиця 2.4

Варіанти типів АГ

Група	n	Типи АГ, n (%)			
		кардіальний	церебральний	нирковий	змішаний
I	51	17 (33,3)	2 (4)	1 (2)	31 (60,7)
II	56	33 (58,9)	-	-	23 (41,1)

Нами широко вивчався спектр коморбідності у пацієнтів з АГ та ІХС, а також особливості ФТ при різних поєднаннях супутніх захворювань [138-141]. Частоту зустрічаємості супутньої патології представлено у пацієнтів трьох досліджуваних в табл. 2.5.

Серцева недостатність (СН) спостерігалась у 100% випадків в усіх групах. При чому у групі I превалює СН II А стадії – 73,1%, у групі II – знижується внесок СН II А стадії до 57,0% за рахунок зростання СН II Б стадії до 33,8%, в групі III – СН II Б стадії вже складає 44,4% та констатується наявність СН III стадії – 7,4% [139].

Індекс коморбідності Чарльсона склав: у групі I – $4,6 \pm 1,2$; у групі II – $5,8 \pm 0,9$; у групі III – $7,1 \pm 1,7$.

Таблиця 2.5

Розподіл супутньої патології у пацієнтів досліджуваних груп

Супутня патологія	Частота зустрічаємості, %		
	Група I	Група II	Група III
Розповсюджений остеохондроз хребта	100	100	100
Дисциркуляторна енцефалопатія	55,8	67,7	57,1
Хронічне обструктивне захворювання легень, ремісія	13,5	18,3	22,8
Хронічний холецистит та хронічний панкреатит, ремісія	50,0	40,0	50,0
Хронічний пієлонефрит, ремісія	42,3	36,9	14,3

Серцева недостатність зростає по ступеню важкості у лінійній прогресії у напрямку від першої до третьої групи. Виявлено позитивну кореляцію між зростанням ІМТ та прогресуванням стадії СН ($r=0,78$) у групі з АГ II, III стадії, ІХС та ожирінням. Одночасно відмічається зростання частоти зустрічаємості постійної форми фібриляції передсердь (ФП) у даній групі по мірі зростання стадії СН від 26,9% при СН II А стадах до 41,5% при СН II Б стадії [141].

Отже, зростання стадії декомпенсація серцевої недостатності провокує приєднання фібриляції передсердь. Динаміка індекса Чарльсона позитивно корелює зі ступенем декомпенсації пацієнта по кардіологічному профілю [19, 138, 139].

З метою вивчення змін гемодинамічних, біохімічних показників та гомеостатичних зрушень на тлі впливу ФТ у групі I (АГ II з ІХС), пацієнти були розподілені залежно від призначених комбінацій фармакологічних препаратів на 3 підгрупи:

Ia – лізиноприл + ацетилсаліцилова кислота (n=19);

Ib – лізиноприл + бісопролол + ацетилсаліцилова кислота (n=11);

Ic – лізиноприл + бісопролол + індапамід + ацетилсаліцилова кислота (n=20).

Комбінація Ia призначалась пацієнтам з 1-2 ступенем підвищення АТ,

відсутністю гіпертонічних криз в анамнезі та наявністю такої супутньої форми ІХС як дифузний кардіосклероз. Комбінація Ів призначалась пацієнтам за наявності тахікардії або екстрасистолічної аритмії та для профілактики нападів стенокардії напруги. Комбінацію препаратів Іс приймали пацієнти, у яких перебіг АГ з ІХС ускладнювався СН II А чи II Б стадії.

Пацієнти групи II (АГ III з ІХС) були розподілені також на 3 підгрупи:

IIa – лізиноприл + бісопролол + ацетилсаліцилова кислота (n=19);

IIb – лізиноприл + бісопролол + індапамід + ацетилсаліцилова кислота (n=20);

IIc – лізиноприл + бісопролол + індапамід + ізосорбїду динїтрат + ацетилсаліцилова кислота (n=17).

Комбінація IIa призначалась хворим з наявністю нападів стенокардії напруги в анамнезі. Комбінацію препаратів IIb приймали пацієнти, у яких АГ та ІХС ускладнились розвитком СН II А чи СН II Б стадії. Комбінація IIc застосовувалась у хворих з дуже частими нападами стенокардії та за неефективності використання монотерапії бісопрололу для їх профілактики.

Пацієнти групи III (ізолювана ІХС) розподілились таким чином:

IIIa – лізиноприл + бісопролол + ацетилсаліцилова кислота (n=15);

IIIb – лізиноприл + бісопролол + індапамід + ацетилсаліцилова кислота (n=10).

Комбінація IIIa призначалась пацієнтам зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка чи за наявності діастолічної дисфункції. В свою чергу, комбінація IIIb застосовувалась у хворих з наявною СН II А - Б стадії.

Стартовий режим дозування був наступним:

а) лізиноприл 2,5 мг - 2 рази на добу;

б) бісопролол 2,5 мг – 1 раз на добу;

в) індапамід 1,5 мг – 1 раз на добу;

г) ізосорбїду динїтрат 10 мг - 2 рази на добу;

д) ацетилсаліцилова кислота 75 мг – 1 раз на добу.

Дози препаратів збільшувалися при недостатості клінічного ефекту або зменшувалися при наявності побічних реакцій. Статини не використовувались у комплексному лікуванні у зв'язку з коротким строком спостереження пацієнтів.

Тривалість динамічного моніторингу під час фармакотерапії складала 14 днів перебування у терапевтичному стаціонарі.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Традиційні методи дослідження

Хворим проведено лікарський огляд: збір анамнезу, фізикальний огляд та обстеження, спрямовані на виявлення ознак вторинної артеріальної гіпертензії, ступеню ураження органів-мішеней та наявності супутніх захворювань. Визначалась обтяжена спадковість, оцінювався статус тютюнопаління. Також визначався рівень тривожності та депресії у досліджуваних пацієнтів [142].

Проводилось вимірювання антропометричних показників: зріст стоячи, вага, окружність талії. Виконувалось підрахування індексу маси тіла за формулою Кетле: $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$; [143].

При фізикальному обстеженні проводилося вимірювання АТ по методу Короткова на обох руках та на ногах. Вимірювання базального АТ проводилося вранці, в спокійному стані, до сніданку, в положенні лежачи, сидячи та стоячи механічним тонометром фірми Microlife. Виконувалась аускультация серця, легенів, аорти, судин шиї, проекції ниркових артерій, пальпація органів черевної порожнини, оцінка неврологічного статусу.

В даній групі було розраховано вегетативний індекс Кердо (ВІК) за формулою: $1 - (d/p) * 100$, де d – діастолічний артеріальний тиск, p – частота серцевих скорочень (ЧСС) за 1 хвилину [144].

Пацієнтам були проведені відповідні лабораторні, інструментальні дослідження (згідно наказу МОЗ № 436 та керівництву ESC) та взято матеріал для ЛКС-метрії до початку ФТ та на 14-ий день проведення лікування [62, 136, 137].

Пацієнтам були проведені такі лабораторні дослідження на біохімічному аналізаторі «Cobas Mira» (Roche, Швейцарія) [145]:

- 1) загальний аналіз крові;

- 2) загальний аналіз сечі;
- 3) визначення білку в сечі (якісним методом сухої хімії та методом Бранденберга-Робертс-Стольниковою);
- 4) рівень глікемії (глюкозо-оксидазним методом);
- 5) рівень загального холестерину (ферментативним методом з холінестеразою);
- 6) рівень креатиніну (кінетична реакція з пікриною кислотою) з розрахунком ШКФ за формулою MDRD [146]
- 7) рівень протромбінового індексу (шляхом вимірювання часу осідання плазми крові при наявності тромбoplastину та хлористого кальцію).

Інструментальні обстеження:

- 1) реєстрація електрокардіографії в 12-ти відведеннях на апараті «Megakart» (Siemens, Німеччина) [147];
- 2) ультразвукове дослідження серця з доплерокардіографією на апараті «ESAOTE» (Biomedica, Італія) – враховувалась фракція викиду лівого шлуночка серця, котра розраховувалась за формулою Тейхольца [148].
- 3) ультразвукове дослідження нирок;
- 4) офтальмоскопія;
- 5) адекватний тест на толерантність до фізичних навантажень (велоергометрія).

У разі необхідності виконувались наступні додаткові дослідження:

- 1) коронароангіографія та вентрикулографія;
- 2) ультразвукове дослідження екстракраніальних судин шиї, в т. ч. доплерографія сонних артерій;
- 3) доплерографія ниркових артерій.

2.2.2. Методика проведення дослідження лазерної кореляційної спектроскопії

Досліджуваним біоматеріалом для ЛКС-метрії була сироватка крові. Біоматеріал для дослідження було взято до початку ФТ та в її динаміці на 14-й день у 132 пацієнтів. У хворих досліджено субфракційний склад сироватки крові та встановлено напрямки гомеостатичних зрушень.

Отримання, зберігання і первинна підготовка нативного матеріалу до дослідження методом ЛКС виконувалось за методикою Ю. І. Бажори, Л. О. Носкіна та В. Й. Кресюна [25].

Стандартне обладнання:

- лазерний кореляційний спектрометр - використовувався спектрометр УФ-ВІЗ типу ЛКС-03 (виготовлено: НПО «Прогрес», АМН України, м. Одеса; розроблено: ООВ «Інтокс» Санкт-Петербурзького Інституту ядерної фізики ім. Б.П. Константинова, м. Гатчина, Росія);
- персональний комп'ютер типу IBM-PC;
- центрифуга настільна ОПН-8 з частотою 8000 обертів / хв.;
- шафа сушильна ГП-20, котра забезпечує нагрівання до 120 °С;
- стерилізатор електричний;
- насос перистальтичний або вакуумний;
- низькотемпературна морозильна камера з температурним режимом до -20 °С;
- дозатори піпеточні П-1 обсягом 100 та 200 мкл з наконечниками;
- пробірки «Еппендорф» об'ємом 0,5 і 1,5 мл;
- хімічні колби для розчинів;
- промарковані стерильні конічні пробірки термостійкі, місткістю не менше 5 мл, поміщені в штатив;
- ін'єкційні стерильні голки.

Нестандартне обладнання: гумовий еластичний джгут, склограф для маркування пробірок, вата, бинти, гумові рукавички, штативи для Еппендорф, робочий журнал. Реактиви: розчин натрію хлориду 0,9%; розчин натрію цитрату 4%; вода дистильована, спирт етиловий 96%.

Забір крові виконувався натщесерце шляхом венепункції в ліктвову вену після попередньої обробки області пункції спиртом. Кров збирається самопливом

(для попередження травмування еритроцитів) в конічну колбу в обсязі 5 мл. Дані про пацієнта записуються в робочий журнал. При приготуванні сироватки зразки в пробірках зберігаються при кімнатній температурі протягом 2-х годин для утворення згустку, потім згусток обводиться в пробірці уздовж стінок стерильною скляною палочкою і матеріал центрифугується протягом 15 хвилин при 3 тис. об. / хв. Надалі зразок, перенесений в Еппендорф, зберігається при температурі -20 °С. При транспортуванні біоматеріалу використовувався побутовий термос, заповнений сухим льодом.

Вимірювання виконували на базі лабораторії кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету на лазерному кореляційному спектрометрі ЛКС-03, розробленому ООВ «Інтокс» в Санкт-Петербурзькому інституті ядерної фізики ім. Б.П. Константинова РАН (м. Гатчина) та виготовленому НПО «Прогрес» АМН України (м. Одеса). ЛКС-03 має потужність лазера 8 МВт, довжину хвилі випромінювання ($6,3700 \pm 0,6333$) мкм, діапазон розмірів вимірюваних часток від 1 нм до 10 000 нм. Вимірювання проводили відповідно до інструкції з техніки вимірювання і технічної анотації приладу.

Перед проведенням ЛКС-дослідження, зразки розморожувалися в сухоповітряному термостаті протягом 30-40 хвилин при 37 °С. Біоматеріал знову центрифугувався при 6000 об. / хв. протягом 30 хвилин для осадження пильових та інших великих часток. Зразок переміщався з Еппендорфа в кюветне відділення спектрометра за допомогою дозатора. Кюветне відділення приладу заповнювали досліджуваною сироваткою в обсязі 0,4 - 0,5 мл (40-50 мкл), при цьому контроль заповнення здійснювали через об'єктив (неприпустимо наявність в полі зору менісків або бульбашок). Потім кювету закривали кришкою, щоб уникнути попадання в неї пилу або стороннього світла. Після кожного вимірювання вміст робочої кювети висмоктувався за допомогою перистальтичного насоса, і вона промивалася не менше 3-х разів дистильованою водою.

Результати вимірювань обробляли за допомогою персонального комп'ютеру, в який завантажено програму корелятора. Накопичена кореляційна

функція записувалася і зберігалася у пам'яті комп'ютера у вигляді файлу. Реєстрацію кореляційних функцій проводили на часовому інтервалі 6,37 мкс при часовому кроці 31,8 мкс. Ці величини відповідають спектру розсіяного світла в діапазоні 5 кГц, зареєстрованому з роздільною здатністю 25 ГЦ на точку. Саме ці параметри дозволяють візуалізувати світло-розсіювальні частинки з розмірами від 1 до 10000 нм. Вся процедура вимірювання одного зразка і первинної обробки даних займала 7 - 10 хвилин. Аналіз первинної інформації проводили за допомогою спеціально розробленої комп'ютерної програми математичної обробки даних, яка забезпечує вирішення зворотної спектральної задачі за допомогою методики регуляризації і дозволяє отримати функцію розподілу світло-розсіювальних частинок за їх розмірами. Графічно результат представляється у вигляді гістограми, що складається з 32 стовпчиків. На осі ординат гістограми відображається внесок частинок в світлорозсіювання, а на осі абсцис - розміри частинок в нанометрах. Однак сумарна гістограма субфракціонного складу сироватки крові досить складна для обробки та інтерпретації результатів вимірювання. Тому для об'єктивної характеристики варіантів гомеостатичних зрушень була створена «семіотична» класифікація, згідно з якою на осі абсцис були виділені диференційно-значущі зони [25]. При застосуванні у відношенні до сироватки / плазми крові запропоновано розподіляти 5 дискретно-динамічних зон (ДДЗ) в залежності від розміру світло-розсіювальних частинок: I зона (0-10 нм); II зона (11-30 нм); III зона (31-70 нм); IV зона (71 -150 нм); V зона (вище 150 нм).

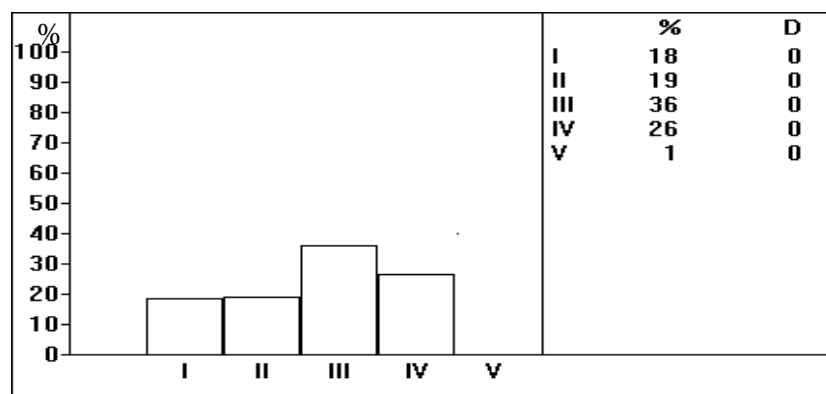


Рис. 2.1 - Гістограма сироватки крові донора (у %)

Реєстрація субфракціонного складу сироватки крові дає інформацію про багатопараметрові зрушення в інтегральній системі гомеостазу. Згідно апріорної інформації, отриманої на різних моделях патологій, вміст кожної з ДДЗ є наступним [25]:

- I зона: низькомолекулярні мономерні альбулярні білки та гліколіпідні вільні комплекси;
- II зона: глобулярні білки і низькомолекулярні ліпопротеїнові комплекси;
- III зона: високомолекулярні ліпопротеїнові комплекси, рибонуклеопропротеїнові та дезоксирибонуклеопропротеїнові частки, низькомолекулярні імунні комплекси;
- IV зона: складається переважно з конститутивних імунних комплексів середнього розміру;
- V зона: заповнюється у тому випадку, коли в організмі активується імунна відповідь з утворенням високомолекулярних імунних комплексів (супроводжує процеси алергізації та аутоімунної сенсibiliзації організму).

Залежно від збільшення або зниження процентного внеску у світлорозсіювання частинок тієї чи іншої фракції семіотичний класифікатор ЛКС сироватки крові ідентифікує 8 різних напрямків зрушень у гуморальному імунітеті. При цьому кожному симптомокомплексу відповідає кілька градацій, що відображають ступінь вираженості перерахованих спектральних зрушень: початкова, помірна і виражена.

Виділено 3 напрямки гомеостатичних зрушень, кожен з яких включає в себе ще і підгрупи:

1) гідролітично - спрямовані зрушення, які розподіляються на:

- а) інтоксикаційноподібні зміщення (збільшується процентний вміст частинок II фракції з помірним збільшенням внеску частинок III фракції);
- б) катаболічноподібні (накопичуються біосубстрати в основному II фракції);
- в) дистрофічноподібні (накопичуються біосубстрати I фракції);

2) синтетично - спрямовані зрушення (або анаболічні), усередині яких прийнято наступний розподіл на підгрупи:

- а) алергоподібні (в спектрі накопичуються біосубстрати IV фракції з великим гідродинамічним розміром);
- б) аутоімунноподібні (накопичуються частинки V фракції з дуже великим гідродинамічним розміром);

2) змішані зрушення:

- а) алерго-інтоксикаційноподібні (одночасно збільшується вміст часток IV і II фракції);
- б) аутоімунно-інтоксикаційноподібні (одночасно збільшується вміст частинок V і II фракції);
- в) алерго-дистрофічноподібні (одночасно збільшується вміст частинок V і I фракції).

Таким чином, аналіз конкретної гістограми проводиться наступним чином: за критеріями інтенсивності світлорозсіювання в кожній з 8 виділених зон визначається до якого напрямку належить даний кластер і який ступінь вираженості він має. В пам'ять програми для ЛКС-метрії закладені результати всіх можливих варіантів перерозподілів світлорозсуювальної здатності в зазначених зонах в межах статистичної достовірності. Для кожного кластера відображається напрямок зсуву (відповідними порядковими номерами, присвоєними кожному напрямку), а потім - ступінь вираженості. На слідуючому етапі програма визначає до якої з груп зчеплення відноситься даний кластер. На основі певної біологічної закономірності визначено 24 кластера, що відображають 8 симптомокомплексів з трьома ступенями вираженості [25].

Програма «семіотичний класифікатор» відображає отриманий результат аналізу ЛК-спектра в коді, котрий складається з двох чисел. Перше число означає номер семіотичної групи зчеплення, а друге - ступінь вираженості зсуву (для 0 групи зчеплення - нормологічноподібної, запис зображення кодується як 0). За напрямком спектральних зміщень усі 25 варіантів семіотичного класифікатора, включаючи нормологічні зміщення, були розбиті на три групи за ступенем вираженості семіотичного зсуву, яка була початковою, помірною чи вираженою.

2.2.3. Статистичний аналіз отриманих результатів (варіаційна статистика, непараметричні статистичні методи, перцентильний аналіз)

Отримані результати дослідження оброблено загальноприйнятими статистичними методами за допомогою програм Microsoft Office Excel 2007 та Statistica 10.0. Визначались середні значення та стандартні відхилення, що входять до рекомендованих для медичних досліджень методів варіаційної статистики. Т-критерій Стюдента використовувався для порівняння середніх значень кількісних показників в досліджуваних групах за умови нормального розподілення. Оцінка нормальності розподілення проводилася із застосуванням критеріїв Колмогорова-Смірнова та Лілієфорса у програмі Statistica 10.0.

Для оцінки достовірності відмінностей між показниками до та під час лікування в групі та між групами використовувались методи непараметричної статистики, а саме - критерій Вілкоксона для порівняння двох залежних величин у одній групі, критерій Мана-Уїтні для порівняння двох незалежних величин у різних групах та показник Крускала-Уоліса для порівняння трьох незалежних величин у різних групах. Вірогідними відмінностями вважались показники $p < 0,05$. Дані методи непараметричної статистики використовувались у зв'язку з малою чисельністю пацієнтів у групах та нерівномірним розподіленням в досліджуваних групах [149].

Список публікацій за темою розділу.

1. Тофан Н. В. Тривожно-депресивні стани і особливості фармакотерапії у похилому віці при ішемічній хворобі серця у поєднанні с первинною артеріальною гіпертензією II, III стадії. Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього: матеріали ІХ науково-практичної конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених, м. Ужгород, 13-15 квітня 2011 р. У., 2011. С. 115.

2. Тофан Н. В. Систематизація супутньої патології та особливості фармакотерапії у кардіологічних хворих літнього віку. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист», 2013. № 15. С. 172.

3. Штанько В. А., Тофан Н. В. Особенности структуры коморбидности и комбинированной фармакотерапии при ишемической болезни сердца в сочетании с первичной артериальной гипертензией в пожилом возрасте. *Досягнення біології та медицини*, 2013. № 21(1). С. 47–51. *(Внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, проведення дослідження, аналіз та статистична обробка результатів, систематизація та оформлення статті до друку).*

4. Штанько В. А., Тофан Н. В. Особенности фармакотерапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий на фоне множественной коморбидности. *Актуальные проблемы медицины, часть 2: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции*, г. Гродно, 27 января 2015 г. Г., 2015. С. 320-323. *(Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Особливості клініко-лабораторних показників, субфракційного розподілу та напрямків зрушень у сироватковому гомеостазі пацієнтів досліджуваних груп на етапі до початку фармакотерапії

Усі досліджувані пацієнти за два тижні до початку лікування у стаціонарі не отримували ніяких лікарських засобів. Також, до початку призначення ФТ в усіх досліджуваних пацієнтів рівень креатиніну та ШКФ знаходились в рекомендованих межах.

Група порівняння (IV) складалась з 30-ти осіб літнього віку без верифікованої АГ та ІХС, котрі знаходились на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні з діагнозом «розповсюджений остеохондроз хребта». Дана група використовувалась у якості контрольної для виявлення відмінностей суфбракціоного складу та напрямків гомеостатичних зрушень на етапі до ФТ. У цій групі були проведені усі необхідні лабораторно-інструментальні дослідження згідно основного діагнозу та взято зразки крові на ЛКС-метрію (табл. 3.1, 3.2).

Рівні САТ та ДАТ групи I відповідають 1 ступеню АГ, а ЧСС знаходиться в межах нормальних значень. Показник САТ групи II відповідає 2 ступеню підвищення АТ, а показник ДАТ – 1-му. ЧСС даної групи не підвищена. Значення САТ та ДАТ груп III та IV відповідають нормальним. Проте у групі III ЧСС по 75-му перцентилю підвищена та свідчить про тахікардію. Вегетативна нервова регуляція (ВНР) спрямована у сторону парасимпатикотонії у групі I та II, а в групі III – у напрямку симпатикотонії. У той же час у групі порівняння (IV) ВІК відповідає значенню ейтонії (табл. 3.1).

Рівень загального холестерину у групі I трохи перевищує нормальне значення (5,3 ммоль/л) та знаходяться в референтних межах у групах II-IV. Проте 75-й перцентиль груп I та II (7,3⁷⁵ та 7,2⁷⁵ ммоль/л) є підвищеним та відповідає гіперхолестеринемії. Значення медіани глюкози крові у всіх групах

спостереження знаходиться в межах норми, але 75-й перцентиль груп I-III свідчить про незначну гіперглікемію. Медіани значень креатиніну досліджуваних груп також не виходять за межі референтних значень. Діагностично-незначущий рівень мікроальбумінурії визначається у групах II-III, а 75-перцентиль даного показника зростає у висхідному напрямку від першої до третьої групи ($0,03 > 0,06 > 0,09$ Г/л). Фракція викиду знаходиться в референтних межах у групах I та IV, в той час як у групах II та III вона є зниженою та відповідає систолічній дисфункції ЛШС. Відмічається поступова динаміка зниження фракції викиду від I-ої до III-ої групи.

Таблиця 3.1

Дані об'єктивного дослідження у групах I-IV до початку фармакотерапії

Група	Дані об'єктивного дослідження						
	n, осіб	ІМТ, кг/м ²	ЧД, хв.	ЧСС, хв.	САТ, мм рт.ст	ДАТ, мм рт.ст	ВІК, од.
I	51	23,9 (22,7; 24,4)	18,0 (17,5; 20,0)	74,0 (69,0; 86,0)	155,0* (150,0; 167,5)	90,0 (80,0; 100,0)	-11,1 (-32,3; -2,04)
II	56	25,0 (21,4; 26,1)	18,5 (18,0; 22,0)	80,0 (71,5; 90,0)	160,0* (150,0; 170,0)	90,0 (80,0; 100,0)	-12,8 (-28,2; 5,8)
III	25	24,9 (23,2; 26,6)	21,0 (18,0; 26,0)	85,0 (78,0; 100,0)	120,0 (115,0; 130,0)	80,0 (70,0; 80,0)	13,0* (-2,5; 28,5)
IV	30	23,3 (19,8; 25,2)	17,0 (16,0; 18,0)	68,0 (59,0; 74,0)	125,0 (110,0; 135,0)	75,0 (70,0; 85,0)	0,001 (-5,6; 4,6)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ у порівнянні груп I-IV між собою.

Таблиця 3.2

Дані лабораторно-інструментальних досліджень у групах I-IV до початку фармакотерапії

Група	Дані лабораторно-інструментальних досліджень					
	Холестерин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв/1,73м ³	Мікроальб., г/л	ФВ, %
I	5,3 (4,7; 7,3 [#])	5,4 (4,7; 6,6 [#])	72,0 (64,0; 98,5)	81,2 (67,8; 95,7)	0 (0; 0,03)	64,5* (55; 68,7)
II	4,9 (4,6; 7,2 [#])	5,6 (5,0; 6,6 [#])	81,0 (69,7; 106,5)	75,7 (56,9; 98,3)	0,03 (0; 0,06)	53,5 (44,2; 60,0)
III	4,8 (4,6; 4,9)	5,3 (4,8; 6,2)	78,0 (70,0; 107,0)	74,9 (53,9; 101,2)	0,03 (0; 0,09)	50,0 (27,0; 56,0)
IV	4,6 (4,1; 5,3)	5,1 (4,4; 5,5)	68,0 (62,0; 88,0)	82,9 (68,3; 94,5)	0 (0; 0)	66,0* (59,0; 68,0)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ у порівнянні груп I-IV між собою.

Примітка 2. [#] - $p < 0,05$ порівняння відхилення в межах 75-го перцентиля у групах I-IV.

За даними ЛКС-метрії у групах I-II превалюючими є частки з гідродинамічним розміром 11-30 нм, 31-70 нм, 71-150 нм. Проте за 75-им перцентилем у групі II переважають лише частки розміром 11-30 нм (48,2%). У групі III за даними дослідження у субфракційному перерозподілі переважаючими є також частки розміром 11-30 нм, як і в групі II (40,0%). У групі IV у субфракційному розподілі рівномірно превалюють частки розміром 31-70 нм та 71-150 нм (табл. 3.3, рис. 3.1).

Нижче у табл. 3.3 представлені результати субфракційного розподілу часток у сироватці крові, отримані під час ЛКС-метрії.

Таблиця 3.3

Субфракційний перерозподіл сироватки крові у досліджуваних групах на етапі до початку фармакотерапії (у %)

Група	Субфракційний розподіл у сироватці крові (медіана; 25-й та 75-й перцентиль)				
	I зона (<10 нм)	II зона (11-30 нм)	III зона (31-70 нм)	IV зона (71-150 нм)	V зона (>150 нм)
I	4 (2; 9,5)	18* (12; 33)	24* (10; 41,5)	25* (7; 45)	8 (0; 23,5)
II	5,5 (2; 15,2)	26* (12,7; 48,2 [#])	20,5* (7,2; 29,5)	15* (6; 32)	6 (0; 31,2)
III	14 (7; 19)	40* (36; 48)	20 (8; 30)	13 (6; 32)	0 (0; 6)
IV	15,2 (11; 18,9)	18,4 (14,2; 23,6)	30* (22,2; 35,4)	28* (24,5; 31,8)	5 (0; 10,3)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ у середені однієї групи.

Примітка 2. [#] - $p < 0,05$ порівняння відхилення в межах 75-го перцентилія у групах I-IV.

Анаболічний тип гомеостатичних зрушень у групі I є переважаючим (47,0%). Далі по значимості слідує гідролітичний гомеостатичний зсув (35,2%). Зрушення у сироватковому гомеостазі групи II свідчать про вірогідне превалювання гідролітичного типу над анаболічним (44,0 vs 33,7%). У групі III також спостерігається вагомє переважання гідролітичного типу над анаболічним (56,0 vs 8,0%). Домінуючими зрушеннями у гомеостазі даної групи є нормологічний та гідролітичний типи (36,7 та 36,6%); $p \leq 0,05$; (рис. 3.2)

Далі на рис. 3.1 показана гістограма, що наглядно відображає розподіл часток (I - V субфракція) у сироватці крові в усіх досліджуваних групах (I-IV) на етапі до початку лікування.

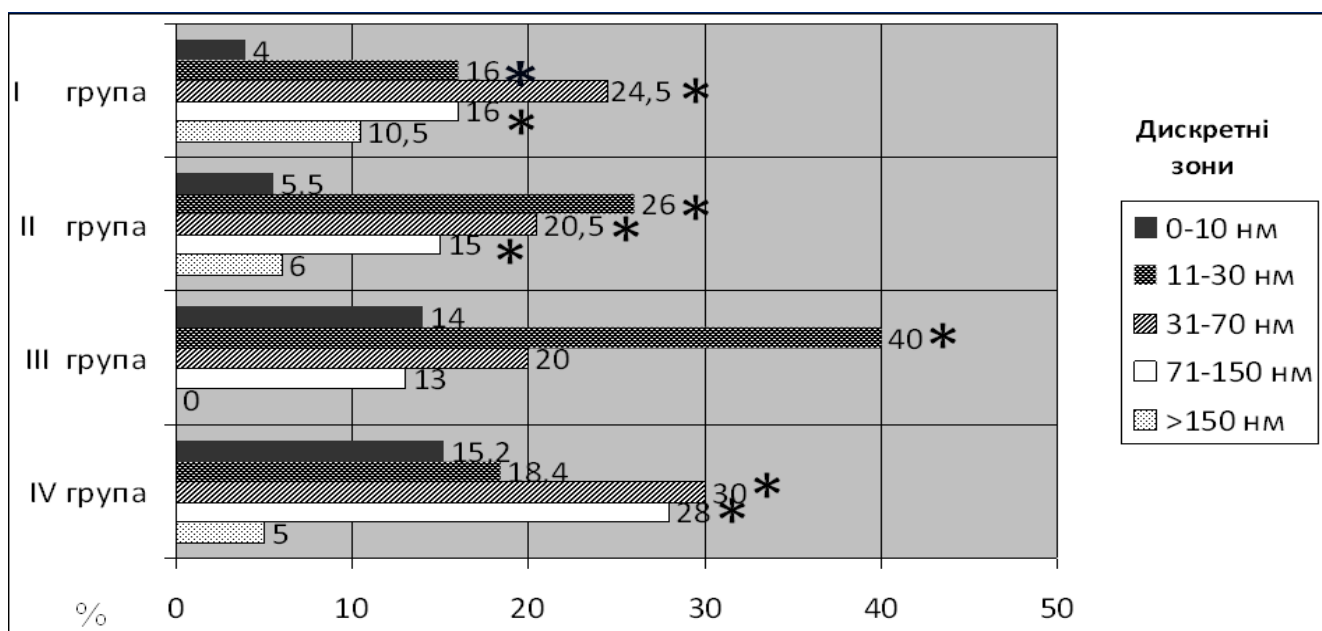


Рис. 3.1. Субфракційний розподіл сироватки крові до початку ФТ у групах I-IV (у %).

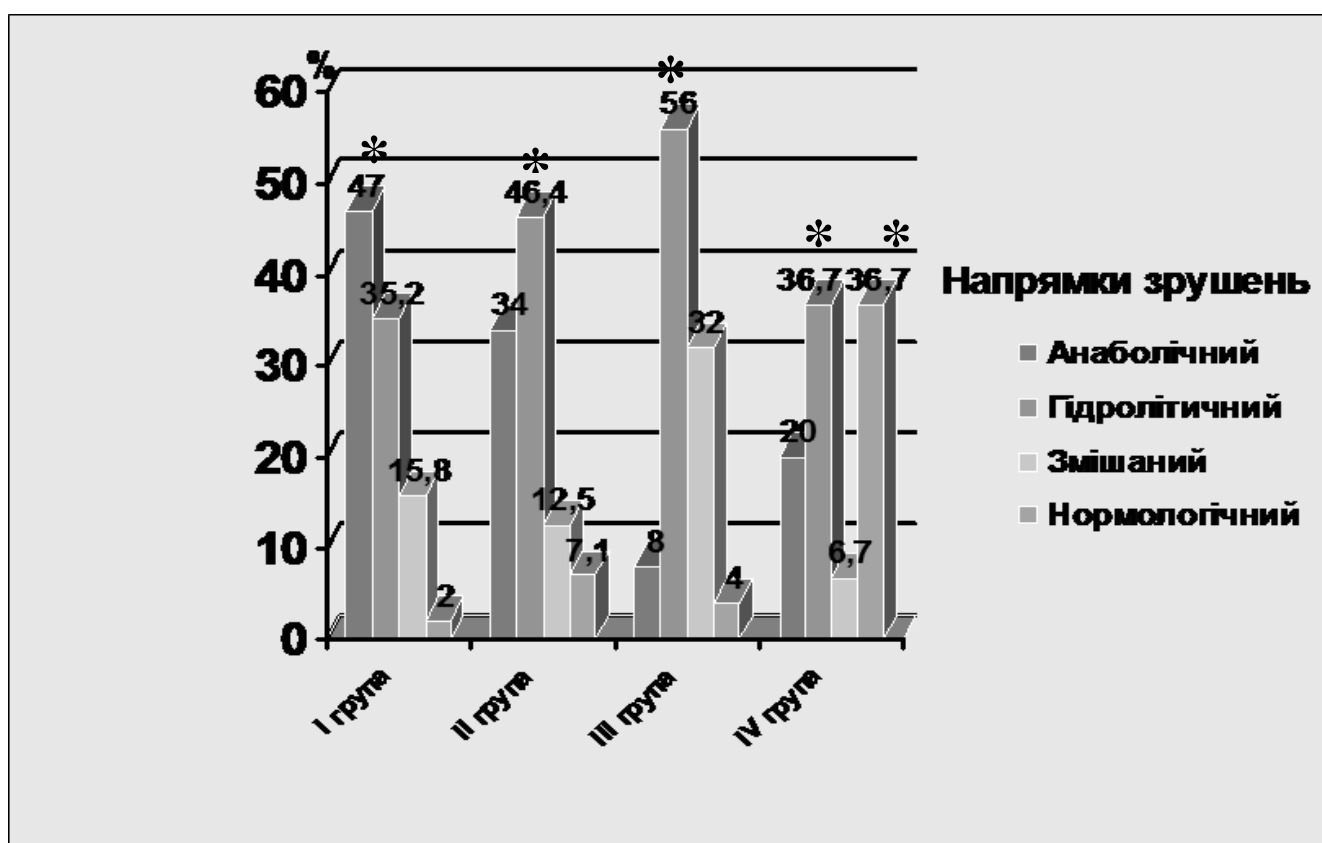


Рис. 3.2. Напрямки спектральних зрушень у сироватці крові до початку ФТ у групах I-IV (у %).

Примітка 1. * - $p < 0,05$ у кожній з груп спостереження.

Отже, у пацієнтів з АГ II та ІХС у субфракційному розподілі сироватки крові переважаючими є не тільки частки розміром 11-30 нм, а також і частки діаметром 31-70 нм, а серед напрямків гомеостатичних зрушень превалює анаболічний тип.

У той же час у хворих з АГ III та ІХС та ізольованою ІХС домінуючим стає гідролітичний тип та частки діаметром 11-30 нм, що своїм субстратом мають ЛПНЩ [25].

Таку особливість гомеостатичних зрушень у даних хворих можна пояснити більш вираженим ураженням органів мішеней при АГ III та ІХС, на відміну від АГ II стадії. В свою чергу, наявність часток розміром 11-30 нм у групах I-III відображає спільний патогенетичний механізм АГ II, III та ІХС - наявність процесу атерогенезу [150-153].

Таким чином, хоча в даних групах дослідження і наявна така спільна риса у субфракційному розподілі як превалювання часток діаметром 11-30 нм, але водночас визначається чітка різниця як в напрямках гомеостатичних зрушень, так і в субфракційному розподілі [154]. Диференційна здатність методики дозволяє виділяти навіть гомеостатичні особливості усередині однієї нозоформи в залежності від стадії, свідчить про достатню чутливість та інформативність ЛКС-метрії.

3.2. Оцінка впливу комбінованої фармакотерапії на клініко-лабораторні показники, субфракційний розподіл та напрямки зрушень у сироватковому гомеостазі у групі артеріальна гіпертензія II та ішемічна хвороба серця (група I)

3.2.1. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, ацетилсаліцилова кислота» (Ia) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані

До початку ФТ в групі, де назначалась комбінація Ia, відмічався підвищений рівень САТ, котрий відповідав 2 ступеню АГ (160 мм рт.ст.), та ДАТ

в межах оптимального рівню (85 мм рт.ст). ЧСС відповідала нормокардії (78 уд. за хв.). ВІК спрямований у напрямку парасимпатикотонії (-8,1 Од.). Показник рівня холестерину дещо перевищував верхню межу нормальних значень (5,3 ммоль/л) на етапі до початку лікування (табл. 3.4).

У групі АГ II, поєднаної з ІХС, при вивченні гемодинаміки та біохімічних показників на тлі ФТ комбінацією Іа відзначається досягнення цільових рівнів САТ, ДАТ (нижче 140/90 мм рт. ст.) та частоти серцевих скорочень (ЧСС) на 3-тю добу ФТ, що виражалось фізіологічною парасимпатикотонією (ВІК: -8,1 Од.), відмічалось зростання рівня креатиніну крові на 18 мкмоль/л та зниження ШКФ на 22,2 мл/хв/1,73м² на 10-ту добу ФТ ($p < 0,05$).

Отже, на тлі застосування данної комбінації розвинулась медикаментозна функціональна ниркова недостатність. Всі інші лабораторні біохімічні показники (холестерин, глюкоза, мікроальбумінурія) залишилися без достовірної динаміки; $p > 0,05$; (табл. 3.5).

Далі у табл. 3.5 та 3.6 розглянуто вплив комбінації препаратів Іа на гемодинамічні параметри та лабораторні показники у динаміці ФТ групи І.

Таблиця 3.4

Дані об'єктивного обстеження на тлі застосування комбінації
«лізиноприл, ацетилсаліцилова кислота» у групі І

Етап ФТ	Гемодинамічні параметри				
	n, осіб	ЧСС, хв.	САТ, мм рт.ст	ДАТ, мм рт.ст	ВІК, од.
До ФТ	19	78,0 (72,0; 85,0)	160,0 (150,0; 180,0)	85,0 (80,0; 90,0)	-8,1 (-22,7; 1,8)
На тлі ФТ	19	60,0* (60,0; 70,0)	125,0* (120,0; 130,0)	75,0* (70,0; 80,0)	-16,7 (-27,3; -4,5)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Таблиця 3.5

Дані лабораторних досліджень на тлі застосування комбінації «лізиноприл, ацетилсаліцилова кислота» у групі I

Етап ФТ	Лабораторні показники				
	Холестер., ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв/1,73м ³	Мікроальб., г/л
До ФТ	5,3 (4,7; 7,9)	5,0 (4,4; 6,6)	72,0 (61; 82)	81,4 (64,3; 95,9)	0 (0; 0,03)
На тлі ФТ	4,5 (4,4; 4,9)	5,4 (4,9; 5,8)	90 (80; 100 [#])	59,2* (44,9; 71,4)	0 (0; 0)

Примітка 1. *- p<0,05 на тлі ФТ vs до ФТ.

Примітка 2. # - p<0,05 порівняння відхилення в межах 75-го перцентилія у групах I-IV.

До початку ФТ комбінацією Ia у субфракційному розподілі відмічається рівнозначне превалювання часток розміром 31-70 нм та 71-150 нм (25%), котрі можуть бути присутніми при наявності в організмі інтоксикаційно- та алергоподібних зрушень. На тлі проводимої терапії не відмічається статистично достовірної динаміки, у субфракційному перерозподілі переважають частки розміром 31-150 нм та вище. За 75-м перцентилем відмічається зниження часток розміром 71-150 нм на 18,5% (51,5 vs 33,0%); (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Субфракційний перерозподіл в динаміці застосування комбінації Ia у пацієнтів групи I (n=19)

Етап ФТ	Дані субфракційного перерозподілу (ЛКС-метрія)				
	I зона (<10 нм)	II зона (11-30 нм)	III зона (31-70 нм)	IV зона (71-150 нм)	V зона (>150 нм)
До ФТ	4,0 (1,5; 12,5)	13,0 (7,0; 31,0)	25,0 (5,5; 47,0)	25,0 (11,0; 51,5)	4,0 (0,0; 18,5)
На тлі ФТ	3,0 (0; 10,0)	21,0 (11,0; 29,0)	31,0 (24,0; 47,0)	25,0 (0; 33,0 [#])	0 (0; 2,0)

Примітка 1. *- p<0,05 на тлі ФТ vs до ФТ.

Примітка 2. # - p<0,05 порівняння відхилення в межах 75-го перцентилія у групах I-IV.

У напрямках гомеостатичних зрушень до початку лікування превалюючими є як гідролітичний, так і анаболічний типи зміщень.

В динаміці лікування під впливом комбінації Ia відмічається зникнення внеску змішаного типу у сироватковому гомеостазі (15,8 vs 0%), рис. 3.3.

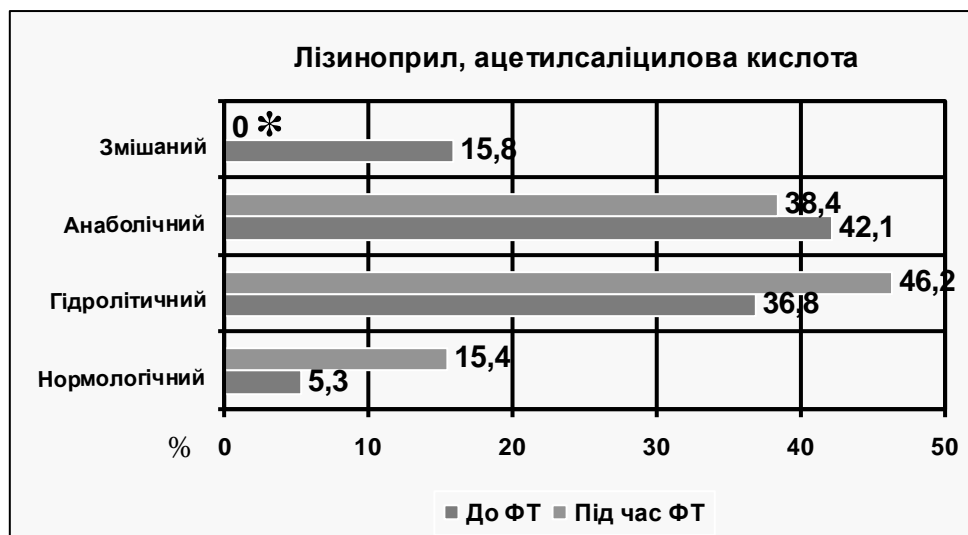


Рис. 3.3. Напрямки гомеостатичних зрушень на тлі комбінації Ia у групі I.

Примітка 1. * - $p \leq 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

3.2.2. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» (Ib) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані

У даній групі до початку фармакотерапії підвищення рівня САТ віповідало 1 ступеню АГ (150 мм рт.ст.), а показник ДАТ був на оптимальному рівні (80 мм рт.ст.). Також спостерігався незначно підвищений рівень загального холестерину (5,7 ммоль/л), зокрема даний показник підвищений і за 75-м перцентилем (6,8 ммоль/л). ЧСС знаходилось в межах норми (72 уд. за хв.). Також і інші біохімічні лабораторні показники (глюкоза, креатинін, показник ШКФ, білок сечі) не виходили за референтні межі.

Значення медіани САТ на тлі ФТ знизилось до цільових значень (130 vs 150 мм рт.ст.), а ДАТ залишився без динаміки на 3-тю добу ФТ. Застосована комбінація препаратів впливала на зміщення ВНР у бік патологічної

парасимпатикотонії, в той час як на долікувальному етапі хоча і відмічалась тенденція до парасимпатикотонії, проте показник ВІК знаходився в межах допустимих значень (-42,8 vs -11,1 Од.). Застосована терапія не вплинула на вуглеводний, ліпідний обмін та на функцію нирок ($p > 0,05$).

У табл. 3.7 та 3.8 показано вплив комбінації препаратів Ів на гемодинамічні параметри та лабораторні показники у динаміці ФТ групи І.

Таблиця 3.7

Дані об'єктивного обстеження на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у групі І

Етап ФТ	Гемодинамічні параметри				
	п, осіб	ЧСС, хв.	САТ, мм рт.ст	ДАТ, мм рт.ст	ВІК, од.
До ФТ	11	72,0 (68,0; 76,0)	150,0 (147,5; 157,5)	80,0 (80,0; 90,0)	-11,1 (-24,8; -6,8)
На тлі ФТ	11	67,0 (57,5; 73,0)	130,0* (125,0; 137,5)	85,0 (80,0; 90,0)	-42,8* (-52,5; -3,3)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Таблиця 3.8

Дані лабораторних досліджень на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у групі І

Етап ФТ	Лабораторні показники				
	Холестер., ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв/1,73м ³	Мікроальб., г/л
До ФТ	5,7 (4,4; 6,8)	5,2 (4,7; 5,5)	70,0 (64,0; 92,0)	73,8 (67,4; 88,5)	0 (0; 0,05)
На тлі ФТ	4,6 (4,3; 4,7)	5,1 (4,8; 5,4)	90,0 (83,5; 98,5)	61,8 (55,4; 84,1)	0 (0; 0,005)

Перед призначенням комбінації Ів в субракційному розподілі сироватки крові спостерігалось переважання мілко- та середньомолекулярних часток розміром 11-150 нм. Проведена терапія призвела до зміни в субфракційному перерозподілі: найбільш представленими серед інших часток стали середньомолекулярні частки розміром 31-70 нм, хоча за 75-м перцентилем не

відмічалось ніякої динаміки: все так же превалювали частки розміром 11-150 нм. Однак за 75-м перцентилем відмічається достовірна динаміка зменшення внеску часток розміром більше 150 нм на 30,0% (16,0 vs 46,0%), табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Субфракційний перерозподіл в динаміці застосування комбінації Ів у пацієнтів групи І (n=11)

Етап ФТ	Дані субфракційного перерозподілу (ЛКС-метрія)				
	I зона (<10 нм)	II зона (11-30 нм)	III зона (31-70 нм)	IV зона (71-150 нм)	V зона (>150 нм)
До ФТ	3 (1,5)	17 (13; 19)	24 (23,5; 43)	22 (0; 45)	13 (1; 46)
На тлі ФТ	7 (2,5; 11)	22 (14; 30)	33 (23,5; 36,5)	20 (7,5; 42,5)	8 (0; 16 [#])

Примітка 1. [#] - $p < 0,05$ порівняння відхилення в межах 75-го перцентиля у групах I-IV.

У сироватковому гомеостазі до початку ФТ превалюючим напрямком зрушень був анаболічний тип, котрий переважав над гідролітичним (54,6 vs 27,2%). На тлі проведеної ФТ комбінацією Ів гідролітичний тип зміщень стає превалюючим над анаболічним (45,4 vs 27,3%); (рис. 3.4).

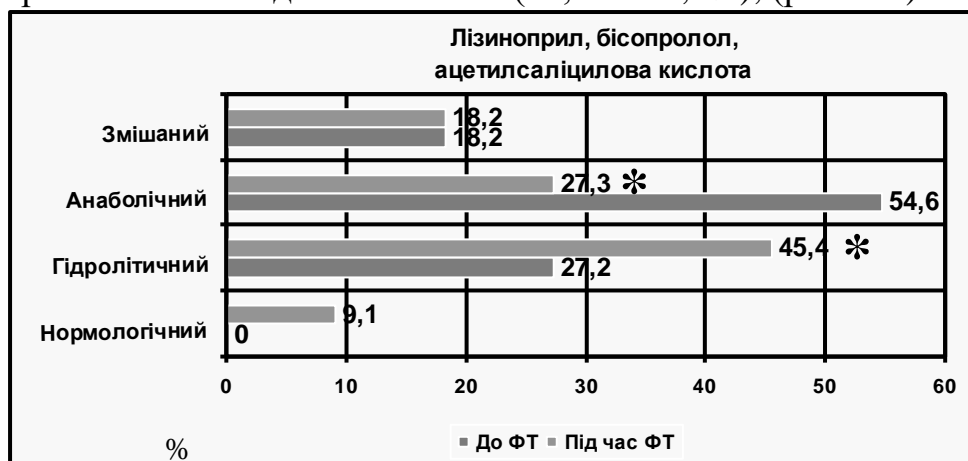


Рис. 3.4. Напрямки гомеостатичних зрушень на тлі комбінації Ів у групі І.

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Слід зазначити, що викликані комбінацією Ів гомеостатичні зрушення не асоціювались з негативним впливом на ниркову функцію, на відміну від

попередньої комбінації Ia.

Отже, додавання бісопрололу, вірогідно, дещо зменшує побічну дію лізиноприлу, так як на для комбінації Ib все же відмічалось недостовірне підвищення рівня креатиніну та зниження ШКФ ($p \geq 0,05$). Також, вплив бісопрололу на динаміку сироваткового гомеостазу клінічно супроводжувався нейромодуючою дією препарату, яка виразилась в зниженні активності симпато-адреналової системи.

3.2.3. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» (Ic) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані

В даній групі до початку ФТ відмічається підвищення показників САТ та ДАТ, котрі відповідали 1 ступеню АГ (157,5 та 97,5 мм рт. ст.). 75-й перцентиль ЧСС відповідає тахікардії. ВНР спрямована у напрямку патологічної парасимпатикотонії (-20,1 Од.). Показники холестерину і глікемії є підвищеними за 75-м перцентилем (6,0 ммоль/л та 7,2 ммоль/л). Білок в сечі виявлений в мінімально допустимій концентрації (0,03 Г/л).

В динаміці проводимого лікування спостерігається достовірне зниження показників САТ (125 vs 157,5 мм.рт.ст.) та ДАТ (80 vs 97,5 мм.рт.ст.), які на фоні проведеної ФТ на 3-тю добу знаходяться в межах нормальних значень. Медіана значення ЧСС як до початку терапії, так і в її динаміці не перевищує норми. ВНР так і залишається спрямованою у напрямку парасимпатикотонії (-13,8 vs -20,1 Од.). Усі вивчаємі біохімічні показники (холестерин, глюкоза, креатинін, ШКФ, білок сечі) залишилися без динаміки ($p > 0,05$).

У таблиці 3.10 та 3.11 розглянуто вплив комбінації препаратів Ic на дані об'єктивного дослідження та лабораторно-інструментальні показники у динаміці фармакотерапії групи I.

Таблиця 3.10

Дані об'єктивного обстеження на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі І

Етап ФТ	Гемодинамічні параметри				
	n, осіб	ЧСС, хв.	САТ, мм рт.ст	ДАТ, мм рт.ст	ВК, од.
До ФТ	20	77,0 (69,5; 96,5)	157,5 (150,0; 170,0)	97,5 (90; 100)	-20,1 (-42,8; -2,0)
На тлі ФТ	20	67,5 (59,0; 79,0)	125,0* (120,0; 136,2)	80,0* (70,0; 82,5)	-13,8 (-36,7; 0,7)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Таблиця 3.11

Дані лабораторних досліджень на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі І

Етап ФТ	Лабораторні показники				
	Холестер., ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв/1,73м ³	Мікроальб., г/л
До ФТ	5,1 (4,8; 6,0)	5,7 (5,1; 7,2)	91,5 (71,2; 102)	79,0 (59,9; 90,6)	0,03 (0; 0,04)
На тлі ФТ	4,5 (4,3; 5,1)	5,6 (5,0; 6,2)	87,5 (79,7; 92,5)	75,1 (63,3; 85,9)	0 (0; 0,007)

До початку ФТ комбінацією Іс в субфракційному розподілі сироватки крові спостерігалось переважання часток діаметром 11-30 нм, 31-70 нм та 71-150 нм. Проведене лікування відобразилось в субфракційному перерозподілі у бік зростання внеску середньо-молекулярних часток розміром 71-150 нм за 75-м перцентилем, хоча значення медіани залишається таким же як і до ФТ. Це частки розміром 71-150 нм, які згідно Ю.І. Бажорі, типові для алергоподібних зміщень та до яких відносять імунні комплекси середнього розміру [25].

Нижче у таблицях 3.12 показані результати ЛКС-метрії по субфракційному розподілу у сироватці крові під впливом комбінації препаратів Іс у групі І.

Таблиця 3.12

Субфракційний перерозподіл в динаміці застосування комбінації Іс
у пацієнтів групи І (n=20)

Етап ФТ	Дані субфракційного перерозподілу (ЛКС-метрія)				
	I зона (<10 нм)	II зона (11-30 нм)	III зона (31-70 нм)	IV зона (71-150 нм)	V зона (>150 нм)
До ФТ	5,5 (2,7; 9,2)	24,5 (16,0; 38,2)	20,0 (11,0; 42,0)	28,5 (13,2; 41,5)	6,0 (0; 22,0)
На тлі ФТ	3,0 (1,0; 9,5)	18,5 (5,0; 31,5)	18,5 (0; 30,5)	28,5 (16,2; 66,7 [#])	6,0 (0; 25)

Примітка 1. [#] - $p < 0,05$ порівняння відхилення в межах 75-го перцентилія у групах I-IV.

Отже, в даному випадку використання такого статистичного методу як центильний аналіз, який використовувався у зв'язку з нерівномірним розподілом, продемонструвало свою чутливість у виявленні достовірних змін.

До початку ФТ виявляється два превалюючих типи гомеостатичних зсувів – гідролітичний (40%) та анаболічний (45%). На тлі проведеної терапії комбінацією Іс не відмічалось статистично достовірної динаміки гомеостатичних зрушень ($p > 0,05$). Проте превалюючим серед усіх інших спектральних напрямків є анаболічний тип зрушень (рис. 3.5); [155, 156].



Рис. 3.5. Напрямки гомеостатичних зрушень на тлі комбінації Іс у групі І.

Примітка 1. ** - $p < 0,05$ у порівнянні з іншими напрямками зрушень.

3.3. Оцінка впливу комбінованої ФТ на клініко-лабораторні показники, субфракційний розподіл та напрямки зрушень у сироватковому гомеостазі у групі артеріальна гіпертензія III та ішемічна хвороба серця (група II)

3.3.1. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» (IIa) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані

Наступною досліджуваною групою була група пацієнтів з АГ III стадії у поєднанні з ІХС. В даній групі використовувались комбінації препаратів: «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» (IIa), «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» (IIb) та «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» (IIc).

В даній групі відмічається підвищення показника САТ, відповідно до 2 степеню АГ (160 мм рт.ст.) та ДАТ – до 1 степеню (90 мм рт.ст.), нормокардія (76 уд. за хв.). Вегетативна регуляція спрямована в напрямку парасимпатикотонії (ВІК: -17,6 Од). Медіана рівня глікемії перевищує референтні значення – незначна гіперглікемія (6,0 ммоль/л), так же само як і значення 75-го перцентилю (7,9⁷⁵ ммоль/л). В сечі виявляється білок в діагностично незначущій концентрації (0,03 г/л).

Після проведеної ФТ комбінацією IIa спостерігалось досягнення цільових рівнів показників САТ (130 vs 160 мм.рт.ст.) та ДАТ (80 vs 90 мм.рт.ст. на 3-тю добу лікування. ВНР регуляція спрямована в напрямку парасимпатикотонії як і до початку лікування (-24,0 vs -17,6 Од). Рівні холестерину, глікемії та мікроальбумінурії залишаються без статистично значущої динаміки. Достовірно зріс рівень креатиніну на 22,2 мкмоль/л (104,5 vs 82 мкмоль/л), а показник ШКФ знизився на 25,4 одиниць (63,2 vs 88,6 мл./хв./1,73м²). Отже, комбінація IIa призвела до розвитку медикаментозної функціональної ниркової недостатності.

У табл. 3.13 та 3.14 продемонстровано вплив комбінації препаратів IIa на

гемодинамічні параметри та лабораторні показники у динаміці ФТ групи II.

Таблиця 3.13

Дані об'єктивного обстеження на тлі застосування комбінації
«лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у групі II

Етап ФТ	Гемодинамічні параметри				
	n, осіб	ЧСС, хв.	САТ, мм рт.ст	ДАТ, мм рт.ст	ВІК, од.
До ФТ	19	76,0 (68,0; 86,0)	160,0 (150,0; 167,5)	90,0 (80,0; 97,5)	-17,6 (-28,9; -9,5)
На тлі ФТ	19	67,5 (59,2; 75,0)	130,0* (120,0; 130,0)	80,0* (80,0; 80,0)	-24,0 (-36,0; -6,0)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Таблиця 3.14

Дані лабораторних досліджень на тлі застосування комбінації «лізіноприл,
бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у групі II

Етап ФТ	Лабораторні показники				
	Холестер., ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв/1,73м ³	Мікроальб., г/л
До ФТ	4,9 (4,6; 5,4)	6,0 (5,1; 7,9)	82 (67,5; 100)	88,6 (59,6; 98,5)	0,03 (0; 0,05)
На тлі ФТ	4,8 (4,4; 5,2)	5,5 (4,9; 6,4)	104,5* (97,2; 118,5)	63,2* (49,2; 78,7)	0,08 (0,01; 0,3)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

За результатами ЛКС-метрії до початку застосування комбінації IIa в субфракційному розподілі переважали низько- та середьомолекулярні частки розміром 11-30 нм та 31-70 нм. На тлі ФТ зростає внесок середньо-молекулярних часток розміром 71-150 нм на 26,5% (38,5 vs 12%), котрі за даними Ю.І. Бажори, можуть виявляються при превалюванні алергоподібних та змішаних (алергоподібно-дистрофічних та алергоподібно-інтоксикаційних) зрушень. Даним процесам відповідають імунні комплекси середнього розміру [25]. Також можна відмітити, що проведене лікування не вплинуло на динаміку часток

розміром 11-30 нм та 31-70 нм.

Надалі надані результати ЛКС-метрії по субфракційному розподілу у сироватці крові під впливом комбінації препаратів Па (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Субфракційний перерозподіл в динаміці застосування комбінації Па у пацієнтів групи II (n=19)

Етап ФТ	Дані субфракційного перерозподілу (ЛКС-метрія)				
	I зона (<10 нм)	II зона (11-30 нм)	III зона (31-70 нм)	IV зона (71-150 нм)	V зона (>150 нм)
До ФТ	6,0 (2,5; 13,0)	16,0 (11,5; 48,0)	24,0 (16,0; 35,5)	12,0 (6,5; 41,5)	2,0 (0; 12,5)
На тлі ФТ	5,0 (2,0; 11,8)	23,5 (13,0; 30,8)	21,0 (5,3; 32,3)	38,5* (9,5; 54,5)	11,5 (0; 19,5)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Дані розподілу за напрямками гомеостатичних зрушень демонструють вірогідне зменшення гідролітичного типу на 24,9% (27,8 vs 52,7%). У той же час відмічалось вірогідне зростання змішаного типу на 28,1% (33,4 vs 5,3 ммоль/л). За даними семіотичного класифікатора змішаний тип зростає за рахунок алерго-інтоксикаційних реакцій (27,8%); (рис. 3.6).

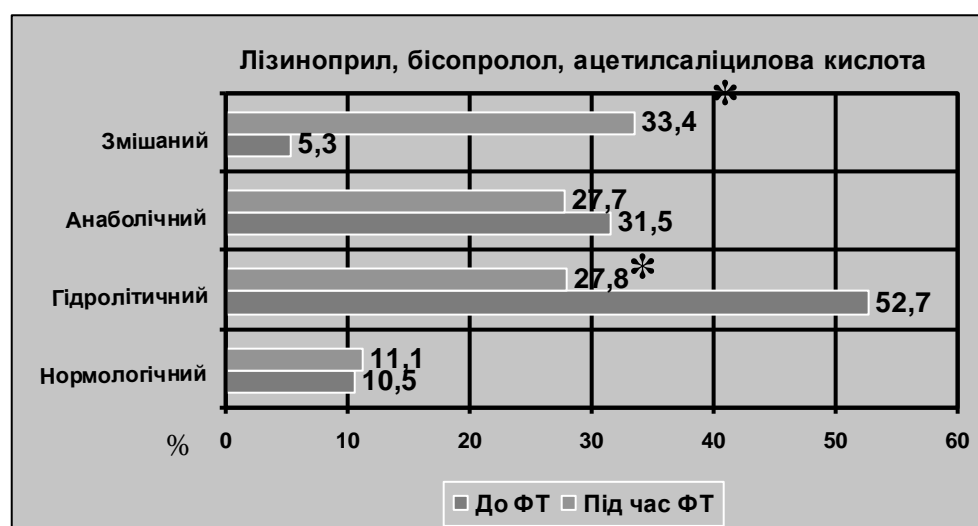


Рис. 3.6. Напрямки гомеостатичних зрушень на тлі комбінації Па у групі II.

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

3.3.2. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» (ІІв) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані

До початку лікування в даній групі значення САТ знаходилося в межах АГ 2 ступеню (160 мм рт.ст.), а ДАТ –1-го (90 мм рт.ст). Показник ЧСС знаходилась в межах нормальних значень, проте за 75-м перцентилем перевищувала норму та відповідала тахікардії (96 уд. за хв.). ВІК спрямований у напрямку фізіологічної парасимпатиктонії (-14,8 Од.). Медіана показників холестерину, глюкози та креатиніну знаходилась в референтних межах (табл. 3.16, 3.17).

На тлі проведеної ФТ вивчаємою комбінацією препаратів ІІв відмічалось досягнення цільових рівнів значень САТ (130 vs 160 мм.рт.ст.), ДАТ (80 vs 90 мм.рт.ст.) та ЧСС за 75-м перцентилем (81,2 vs 96,2) на 4-ту добу ФТ. Показник ВІК так і залишився в межах фізіологічної парасимпатикотонії (-5,5 Од). Також можна відмітити вірогідне зростання концентрації білка в сечі (0,1 vs 0,03 г/л), котрий, проте не досягає діагностично-значущого рівня (табл. 3.17).

Нижче у табл. 3.16, 3.17 показані дані об'єктивного обстеження та лабораторних досліджень на тлі комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота»

Таблиця 3.16

Дані об'єктивного обстеження на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі ІІ

Етап ФТ	Гемодинамічні параметри				
	n, осіб	ЧСС, хв.	САТ, мм рт.ст	ДАТ, мм рт.ст	ВІК, од.
До ФТ	20	82,0 (73,7; 96,2)	160,0 (150,0; 180,0)	90,0 (80,0; 100,0)	-14,8 (-28,2; 8,1)
На тлі ФТ	20	72,5 (66,0; 81,2*)	130,0* (120,0; 130,0)	80,0* (70,0; 80,0)	-5,5 (-21,2; 7,5)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Таблиця 3.17

Дані лабораторних досліджень на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі II

Етап ФТ	Лабораторні показники				
	Холестер., ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв/1,73м ³	Мікроальб., г/л
До ФТ	4,9 (4,7; 8,9)	5,6 (5,0; 6,3)	95 (70; 116)	69,1 (52,8; 113,7)	0,03 (0; 0,1)
На тлі ФТ	4,5 (4,2; 5,4)	5,2 (4,9; 5,9)	97 (90,7; 114,2)	59,2 (49,1; 75,1)	0,1* (0,03; 0,6)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

В групі, де була призначена комбінація Пв, до початку лікування у субфракційному розподілі домінують низькомолекулярні частки розміром 11-30 нм. Ці частки, згідно даним Ю. І. Бажори, відносяться катаболічно-спрямованих зрушень у гомеостазі [25].

В процесі ФТ відмічається зменшення даних часток на 17,0% (14,5 vs 31,5%). У той же час зростає внесок часток розміром 71-150 нм на 20,0% (32,0 vs 12,0%). В субфракційному перерозподілі саме останні частки є домінуючими серед усіх інших та їх внесок складає 32% (табл. 3.18).

У напрямках гомеостатичних зрушень не відмічалось статистично достовірних результатів ($p > 0,05$), рис. 3.7.

Таблиця 3.18

Субфракційний перерозподіл в динаміці застосування комбінації Пв у пацієнтів групи II (n=20)

Етап ФТ	Дані субфракційного перерозподілу (ЛКС-метрія)				
	I зона (<10 нм)	II зона (11-30 нм)	III зона (31-70 нм)	IV зона (71-150 нм)	V зона (>150 нм)
До ФТ	7,0 (2,0; 15,8)	31,5 (20,8; 41,8)	16,5 (7,3; 28,5)	12,0 (6,8; 24,3)	7,0 (0; 30,0)
На тлі ФТ	6,0 (1,8; 12,0)	14,5* (10,3; 34,8)	17,5 (0; 29,0)	32,0* (11,0; 43,5)	12,5 (5,5; 32,8)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.



Рис. 3.7. Напрямки гомеостатичних зрушень на тлі комбінації ІІв у групі ІІ.

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Таким чином, додавання індапаміду сприяє проявленню його нефропротекторної функції, яка виражалась у відсутності негативного впливу на функцію нирок.

3.3.3. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбід динітрат, ацетилсаліцилова кислота» (ІІс) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані

В даній групі до початку ФТ відмічається підвищення показника САТ, відповідно до 2 ступеню АГ (160 мм рт.ст.) та ДАТ відповідає високому нормальному рівню (85 мм рт.ст.). Значення ЧСС за 75-м перцентилем відповідає тахікардії (96^{75} уд. за хв.). ВІК спрямований у напрямку фізіологічної парасимпатикотонії (-4,1 Од), табл. 3.19.

Після проведеної ФТ відмічалось досягнення цільових значень САТ (120 vs 160 мм.рт.ст.), зниження значення ДАТ (80 vs 85 мм.рт.ст.) та ЧСС (70 vs 80 уд./хв.) на 4-ту добу лікування. Напрямок ВНР залишився без змін. Зареєстровано появу мікроальбумінурії (0,1 vs 0 г/л), хоча її рівень і є діагностично незначущим. В динаміці терапії відмічається підвищення рівня креатиніну на 31 мкмоль/л (110 vs 79 мкмоль/л) та зниження показника ШКФ на 18,5 одиниць (54,1 vs 72,6 мл/хв./1,73м²), табл. 3.20.

Таблиця 3.19

Дані об'єктивного обстеження на тлі застосування комбінації
«лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі II

Етап ФТ	Гемодинамічні параметри				
	n, осіб	ЧСС, хв.	САТ, мм рт.ст	ДАТ, мм рт.ст	ВК, од.
До ФТ	17	80,0 (76,0; 96,0)	160,0 (150,0; 170,0)	85,0 (80,0; 90,0)	-4.1 (-25; 8,1)
На тлі ФТ	17	70,0* (61,5; 75,0)	120,0* (120,0; 137,5)	80,0* (70,0; 80,0)	-14,3 (-38,1; 1,8)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Таблиця 3.20

Дані лабораторних досліджень на тлі застосування комбінації «лізиноприл,
бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі II

Етап ФТ	Лабораторні показники				
	Холестер., ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв/1,73м ³	Мікроальб., г/л
До ФТ	4,9 (4,5; 7,3)	5,1 (5,0; 5,6)	79,0 (76; 98)	72,6 (56,9; 86,2)	0 (0; 0,03)
На тлі ФТ	4,8 (4,5; 5,0)	5,5 (4,9; 6,0)	110,0* (95,5; 125,0)	54,1* (38,8; 77,5)	0,1* (0; 0,3)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Отже, використана комбінація викликала розвиток медикаментозної дисфункції нирок. Таким чином, можна відмітити нівелювання нефропротекторної дії індапаміду при додаванні ізосорбиду динітрату.

До початку призначення комбінації Іс, превалюють частки низько- та середньо-молекулярні розміром 11-30 нм, 31-70 нм та 71-150 нм. Тобто можна констатувати активізацію катаболічно-, інтоксикаційно- та алергоподібних зрушень, для яких є типовим наявність вищезазначених часток.

На тлі проведеного лікування частки з гідродинамічним розміром 31-70 нм зростають на 14% (27 vs 14%). Як відомо, дані частки характерні для інтоксикаційноподібних процесів [25]. У той же час, субфракційний перерозподіл залишається без динаміки – аналогічно картині до початку

фармакотерапевтичного лікування (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Субфракційний перерозподіл в динаміці застосування комбінації Пс у пацієнтів групи II (n=17)

Етап ФТ	Дані субфракційного перерозподілу сироватки крові				
	I зона (<10 нм)	II зона (11-30 нм)	III зона (31-70 нм)	IV зона (71-150 нм)	V зона (>150 нм)
До ФТ	5,0 (1,0; 17,0)	24,0 (12,0; 52,0)	13,0 (4,0; 22,0)	17,0 (4,0; 32,0)	7,0 (0; 38,0)
На тлі ФТ	7,0 (4,0; 11,5)	32,0 (11,0; 39,0)	27,0* (13,5; 32,0)	19,0 (10,0; 42,0)	0 (0; 15,0)

В напрямках гомеостатичних зрушень не відмічалось статистично достовірної динаміки при дослідженні методом ЛКС-метрії (рис. 3.8) [157].

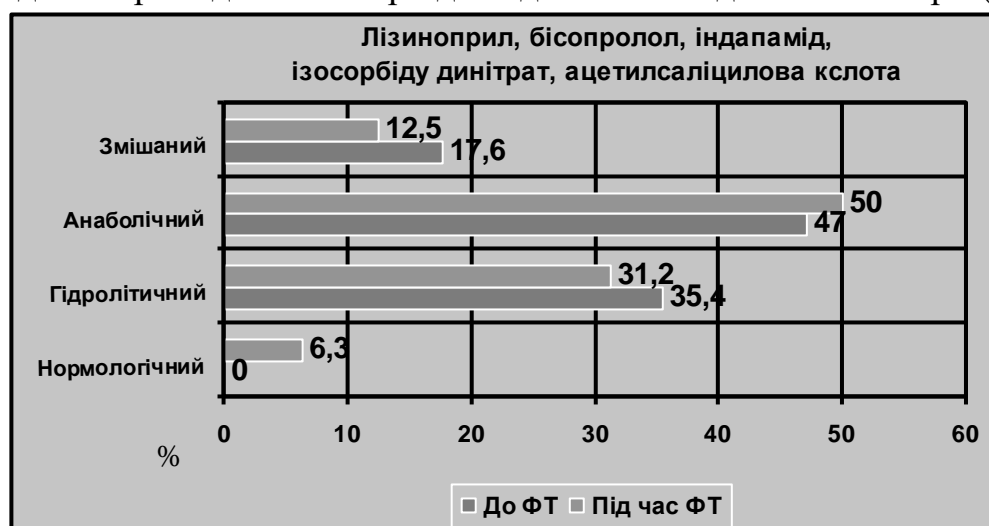


Рис. 3.8. Напрямки гомеостатичних зрушень на тлі комбінації Пс у групі II.

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

3.4. Оцінка впливу комбінованої ФТ на клініко-лабораторні показники, субфракційний розподіл та напрямки зрушень у сироватковому гомеостазі у групі з ізольованою ішемічною хворобою серця (група III)

3.4.1. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» (IIIa) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані

До початку проведення ФТ значення ЧСС відповідає тахікардії (92 уд./хв.). Показники САТ та ДАТ знаходились у межах нормальних значень. ВІК у даній групі свідчить про спрямування напрямку ВНР у бік патологічної симпатикотонії (19,4 Од). Медіани показників загального холестерину, глікемії, мікроальбумінурії, креатиніну в референтних межах (табл. 3.22).

Після застосування комбінації ІІа відмічається така динаміка в клініко-лабораторних даних: вірогідне зниження ЧСС на 16,5 уд./хв. (75,5 vs 92 уд./хв.). ВНР стає спрямованою у напрямку парасимпатикотонії на фоні лікування (-2,6 vs 19,4 Од.). Медіани значень холестерину, мікроальбумінурії, креатиніну, ШКФ залишилися без динаміки. Рівень глікемії зростає та перевищує верхню межу норми (6,0 vs 5,1 ммоль/л), табл. 3.23.

Таблиця 3.22

Дані об'єктивного обстеження на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у групі ІІІ

Етап ФТ	Гемодинамічні параметри				
	n, осіб	ЧСС, хв.	САТ, мм рт.ст	ДАТ, мм рт.ст	ВІК, од.
До ФТ	15	92,0 (81,7; 108,5)	120,0 (113,7; 130,0)	80,0 (77,5; 80,0)	19,4 (-2,7; 36,1)
На тлі ФТ	15	75,5* (67,0; 79,7)	120,0 (110,0; 120,0)	77,5 (70,0; 80,0)	-2,6* (-18,7; 9,5)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Таблиця 3.23

Дані лабораторних досліджень на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у групі ІІІ

Етап ФТ	Лабораторні показники				
	Холестер., ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв/1,73м ³	Мікроальб., г/л
До ФТ	4,7 (4,5; 4,9)	5,1 (4,8; 6,2)	89,0 (70,0; 110,0)	69,0 (53,0; 88,4)	0 (0; 0,06)
На тлі ФТ	4,5 (4,1; 4,9)	6,0* (5,2; 6,6)	89,5 (80,5; 92,7)	71,7 (51,7; 83)	0 (0; 0,02)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Отже, застосування комбінації препаратів «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у групі з ізольованою ІХС викликає розвиток одного з побічних ефектів препарату бісопролол – незначної гіперглікемії.

Щодо даних ЛКС-метрії групи IIIa – спостерігається переважання часток розміром 11-30 нм (38,5%), які можуть виявлятися при наявності в організмі катаболічно-спрямованих процесів. На фоні ФТ внесок даних часток знижується на 29% (9,5 vs 38,5%). У той же час у субфракційному розподілі з'являються частки розміром більше 150 нм (16,5%), котрі свідчать про активацію аутоімунно-спрямованих процесів та до яких відносять великомолекулярні імунні комплекси.

Незважаючи на таку динаміку, у процесі ФТ превалюючими у субфракційному розподілі є частки 71-150 нм, які складають 35,5% (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

Субфракційний перерозподіл в динаміці застосування комбінації IIIa у пацієнтів групи III (n=15)

Етап ФТ	Дані субфракційного перерозподілу (ЛКС-метрія)				
	I зона (<10 нм)	II зона (11-30 нм)	III зона (31-70 нм)	IV зона (71-150 нм)	V зона (>150 нм)
До ФТ	10,5 (6,0; 17,5)	38,5 (27,2; 42,2)	17,5 (8; 26,7)	24,5 (10,0; 42,5)	0 (0; 6)
На тлі ФТ	3,5 (0,2; 13,5)	9,5* (4,0; 43,2)	14,0 (5,5; 23,7)	35,5 (18,0; 40,5)	16,5* (2,2; 30,2)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.



Рис. 3.9. Напрямки гомеостатичних зрушень на тлі комбінації IIIa у групі III.

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Дані по напрямкам гомеостатичних зсувів свідчать про зниження гідролітичного типу на 13,4% (19,9 vs 33,3%) з одночасним зростанням анаболічного на 20,1% (33,5 vs 13,4%). Також з'являється нормологічний тип (13,3%), а змішаний знизився на 20% (33,3 vs 53,3%); рис. 3.9.

Таким чином, дані ЛКС-метрії вказують на те, що застосована ФТ призвела до зниження катаболічно спрямованих зрушень з одночасним зростанням анаболічних.

3.4.2. Особливості впливу комбінації препаратів «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» (ІІв) на гемодинамічні, біохімічні показники та спектральні дані

У даній групі до початку ФТ показники гемодинаміки (САТ, ДАТ та ЧСС) не виходили за рекомендовані значення. ВНР біла спрямованою у напрямку фізіологічної симпатикотонії. Медіани показників загального холестерину, глікемії, мікроальбумінурії, креатиніну знаходились в референтних межах. Однак, 75-й перцентиль холестерину (6,1 ммоль/л), глюкози (6,3 ммоль/л) та креатиніну (120 мкмоль/л) були трохи підвищеними. Відмічалась діагностично-незначуща мікроальбумінурія (0,08 г/л), табл. 3.25.

На фоні терапії комбінацією ІІв відмічалась наступна динаміка: більшість досліджуваних клініко-лабораторних показників залишились без статистично достовірних змін ($p > 0,05$). Проте, ДАТ знижується на 15 мм рт.ст. (70 vs 85 мм рт.ст.), але і до початку терапії його значення знаходилось в межах норми. Також зростає такий показник як рівень креатиніну (87,5 vs 72,0 мкмоль/л) та знижується значення ШКФ (87,4 vs 98,9 мл./хв./1,73м²). Але дані показники функціональної здатності нирок все ж не досягають рівня, котрий свідчив би про порушення функції нирок, залишаючись у проміжку референтних меж (табл. 3.26).

Таблиця 3.25

Дані об'єктивного обстеження на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі III

Етап ФТ	Гемодинамічні параметри				
	n, осіб	ЧСС, хв.	САТ, мм рт.ст	ДАТ, мм рт.ст	ВІК, од.
До ФТ	10	81,0 (69,7; 84,7)	122,5 (120,0; 140,0)	85,0 (72,5; 80,0)	4,1 (-6,4; 10,8)
На тлі ФТ	10	80,5 (69,0; 92,5)	120,0 (115,0; 120,0)	70,0* (70,0; 77,5)	7,4 (-9,6; 24,1)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Таблиця 3.26

Дані лабораторних досліджень на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі III

Етап ФТ	Лабораторні показники				
	Холестер., ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв/1,73м ³	Мікроальб., г/л
До ФТ	4,9 (4,7; 6,1)	5,4 (4,7; 6,3)	72,0 (68,5; 120,0)	98,9 (55,7; 105,8)	0,08 (0,008; 0,1)
На тлі ФТ	4,5 (4,1; 4,8)	5,1 (5,1; 7,5)	87,5* (78,7; 89,7)	87,4* (72,6; 101,8)	0 (0,01; 0,06)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

До початку ФТ комбінацією IIIb у субфракційному розподілі сироватки крові одночасно переважають частки розміром 11-30 нм та 31-70 нм (46%). Тобто, в даному випадку можна передбачати активацію не тільки катаболічно-, але й інтоксикаційно-спрямованих зрушень.

На тлі лікування дані ЛКС метрії продемонстрували таку динаміку: зменшується внесок часток розміром 1-10 нм на 10,5% (7,0 vs 17,5%), 11-30 нм на 14,5% (31,5 vs 46,0%), 31-70 нм на 27,5% (18,5 vs 46,0%). Та одночасно зростає рівень часток 71-150 нм на 15,5% (20,5 vs 5,0%). У той же час домінуючими у субфракційному розподілі є частки розміром 11-30 нм, що може свідчити про переважання катаболічно-спрямованих зрушень (табл. 3.27)

Таблиця 3.27

Субфракційний перерозподіл в динаміці застосування комбінації ІІв
у пацієнтів групи ІІІ (n=10)

Етап ФТ	Дані субфракційного перерозподілу (ЛКС-метрія)				
	I зона (<10 нм)	II зона (11-30 нм)	III зона (31-70 нм)	IV зона (71-150 нм)	V зона (>150 нм)
До ФТ	17,5 (7,2; 25,7)	46,0 (39,5; 52,5)	46,0 (39,5; 52,5)	5,0 (0,5; 7,7)	0 (0; 3,2)
На тлі ФТ	7,0* (0,2; 12,7)	31,5* (11,5; 40,0)	18,5* (1,0; 46,7)	20,5* (10,5; 26,0)	5,0 (0,2; 18,7)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

До початку ФТ у напрямках гомеостатичних зсувів абсолютно превалюючим є гідролітичний (100%). На тлі лікування його внесок вірогідно знижується на 70% (30 vs 100%). Також відмічається вірогідне зростання анаболічного (40%) та нормологічного типу (20%) зміщень (рис. 3.10).



Рис. 3.10. Напрямки гомеостатичних зрушень на тлі комбінації ІІв у групі ІІІ.

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Отже, як субфракційний розподіл у сироватці крові, так і напрямки гомеостатичних зсувів свідчать про зниження катаболічних зміщень (дистрофічно-, катаболічно- та інтоксикаційно-спрямованих процесів) з одночасним зростанням анаболічних (алегро-спрямованих процесів). Такий значний вплив на сироватковий гомеостаз можна розцінювати як позитивний, з врахуванням відсутності негативного впливу на клініко-лабораторні показники.

Узагальнюючи отримані результати, слід відмітити, що застосування методики ЛКС-метрії дозволило виявити динаміку клініко-лабораторних показників, гомеостатичних зрушень та субфракційного розподілу у сироватці крові у пацієнтів літнього віку групи I (АГ II стадії у поєднанні з ІХС) на тлі комбінацій препаратів «лізиноприл, ацетилсаліцилова кислота», «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» та «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота», групи II (АГ III стадії у поєднанні з ІХС) на тлі комбінацій препаратів «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота», «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» та «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динітрат, ацетилсаліцилова кислота», а також групи III (ізолювана ІХС) на тлі комбінацій «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» та «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота». Виявлено, що у групі I комбінація «лізиноприл, ацетилсаліцилова кислота», а у групі II комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» та «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» викликають розвиток медикаментозної ниркової недостатності. Отже, визначені небезпечні комбінації препаратів у даних пацієнтів, що потребує обмеження та обережності при призначення у даній категорії хворих, з обов'язковим моніторингом показника креатиніну та ШКФ.

Список публікацій за темою розділу.

1. Штанько В. А., Тофан Н. В. Відмінності гомеостатичних зрушень на долікувальному етапі у літніх пацієнтів з кардіальною коморбідною патологією. *Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта: тези доповідей науково-практичної конференції*, м. Одеса, 26 квітня 2017 р. О., 2017. С. 92-94. (Внесок дисертанта: проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).

2. Тофан Н. В. Гомеостатичні зрушення в сироватці крові на фоні фармакотерапії ішемічної хвороби серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою II і III стадії. Молодь - медицині майбутнього: тези доповідей міжнародної наукової

конференції студентів та молодих вчених, присвяченої 150-річчю з дня народження проф. М. Ф. Гамалеї, м. Одеса, 23-24 квітня 2009 р. О., 2009. С. 104-105.

3. Штанько В. А., Тофан Н. В. Безпечність комбінованої фармакотерапії у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією. Український кардіологічний журнал. Додаток 3: матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 21-23 вересня 2016 р. К., 2016. С. 79-80. *(Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, аналіз та статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

4. Tofan N., Shtanko V. Pharmacotherapy features in the elderly patients with ischaemic heart disease combined with primary hypertension and various comorbidity. Journal of Hypertension, e-Supplement A, 2013. Vol. 31, e-Supplement A, e188. Abstract of 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection). *(Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення дослідження, статистична обробка результатів, систематизація та оформлення тез до друку).*

5. Штанько В. А., Тофан Н. В. Метаболічний статус плазми крові під впливом фіксованої фармакотерапії ізольованої та поєднаної кардіальної патології у пацієнтів літнього віку. Одеський медичний журнал, 2015. № 151(5). С. 37–42. *(Внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, аналіз та статистична обробка результатів, систематизація та оформлення статті до друку).*

6. Тофан Н. В. Влияние комбинированной антигипертензивной фармакотерапии на метаболический статус плазмы крови у пациентов пожилого возраста с первичной артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Современные достижения молодых ученых в медицине: материалы Республиканской научно-практической конференции, г. Гродно, 20 ноября 2014 г. Г., 2014. С. 207-210.*

РОЗДІЛ 4

ГОМЕОСТАТИЧНІ КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ
КОМБІНОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТА ЇХ АСОЦІАЦІЯ
З КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ
У ГРУПАХ I ТА II

4.1. Порівняльна характеристика впливу комбінованої фармакотерапії у групах I та II

Проведення порівняльного аналізу усіх трьох груп до та на тлі застосування різних профільних комбінацій показало, що лише показник ДАТ достовірно відрізняється в усіх трьох групах. Досягнення цільових рівнів САТ спостерігалось під час застосування усіх трьох лікувальних режимів, в той час як ДАТ знизився до рекомендованих значень після використання комбінацій Ia та Ic. Комбінація Ib призвела до спрямування вегетативної регуляції у напрямку патологічної парасимпатикотонії (-42,8 vs -11,1 Од.). У той же час лише комбінація Ia викликала зростання рівня креатиніну (90 vs 72 мкмоль/л) та зниження ШКФ (59,2 vs 81,4 мл/хв./1,73 м²). Показник мікроальбумінурії до початку лікувального етапу та в динаміці терапії не визначався на діагностично-значущому рівні в жодній з досліджуваних груп. Медикаментозна ниркова дисфункція супроводжувалась наступною динамікою ЛКС-метрії під впливом комбінації Ia - зниження змішаного типу зрушень, що виражалось у зменшенні внеску часток діаметром 71-150 нм на 18,5% до субфракційного розподілу ($p < 0,05$). Під впливом комбінації Ib спостерігалось зміщення ВНР у напрямку патологічної парасимпатикотонії, що зумовлено нейромодуючою дією біспрололу [65]. Така клінічна динаміка супроводжувалась наступною динамікою ЛКС-метрії: зростання гідролітичного типу на 18,2% з одночасним зниженням анаболічного на 27,3%, що у субфракційному розподілі виражалось зменшенням внеску часток розміром вище 150 нм на 30%. Під впливом комбінації Ic не спостерігалось інших позитивних чи негативних ефектів, окрім нормалізації гемодинамічних показників, що супроводжувалось такими змінами за даними ЛКС-метрії: зростання часток діаметром 71-150 нм на 25,2% у субфракційному розподілі, що

виражалось переважанням анаболічного типу зрушень, $p > 0,05$; (табл. 4.1, 4.2).

Таблиця 4.1

Динаміка клініко-лабораторних показників та субфракційного перерозподілу під впливом комбінацій Ia, Ib, Ic у пацієнтів з ПАГ II та ІХС

Клінічні та ЛКС дані	Динаміка показників до та під час застосування ФТ					
	Комбінація Ia (n=19)		Комбінація Ib (n=11)		Комбінація Ic (n=20)	
	до ФТ	під час ФТ	до ФТ	під час ФТ	до ФТ	під час ФТ
ЧСС, уд. за хв.	78 (72; 85)	60* (60; 70)	72 (68; 76)	67 (57,5; 73)	77 (69,5; 96,5)	67,5 (59; 79)
САТ, мм рт.ст.	160 (150; 180)	125* (120; 130)	150 (147,5; 157,5)	130* (125; 137,5)	157,5 (150; 170)	125* (120; 136,2)
ДАТ ^{ср#} , мм рт.ст.	85 (80; 90)	75* (70; 80)	80 (80; 90)	85 (80; 90)	97,5 (90; 100)	80* (70; 82,5)
ВК, од.	-8,1 (-22,7; 1,8)	-16,7 (-27,3; -4,5)	-11,1 (-24,8; -6,8)	-42,8* (-52,5; -3,3)	-20,1 (-42,8; -2,0)	-13,8 (-36,7; 0,7)
Холестерин, ммоль/л	5,3 (4,7; 7,9)	4,5 (4,4; 4,9)	5,7 (4,4; 6,8)	4,6 (4,3; 4,7)	5,1 (4,8; 6,0)	4,5 (4,3; 5,1)
Глюкоза, ммоль/л	5,0 (4,4; 6,6)	5,4 (4,9; 5,8)	5,2 (4,7; 5,5)	5,1 (4,8; 5,4)	5,7 (5,1; 7,2)	5,6 (5,0; 6,2)
Мікроальб., г/л	0 (0; 0,03)	0 (0; 0)	0 (0; 0,05)	0 (0; 0,005)	0,03 (0; 0,04)	0 (0; 0,007)
Креатинін, мкмоль/л	72 (61; 82)	90* (80; 100)	70 (64; 92)	90 (83,5; 98,5)	91,5 (71,2; 102)	87,5 (79,7; 92,5)
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	81,4 (64,3; 95,9)	59,2* (44,9; 71,4)	73,8 (67,4; 88,5)	61,8 (55,4; 84,1)	79,0 (59,9; 90,6)	75,1 (63,3; 85,9)
I ДДЗ, %	4 (1,5; 12,5)	3 (0; 10)	3 (1; 5)	7 (2,5; 11)	5,5 (2,7; 9,2)	3 (1; 9,5)
II ДДЗ, %	13 (7; 31)	21 (11; 29)	17 (13; 19)	22 (14; 30)	24,5 (16; 38,2)	18,5 (5; 31,5)
III ДДЗ, %	25 (5,5; 47)	31 (24; 47)	24 (23,5; 43)	33 (23,5; 36,5)	20 (11; 42)	18,5 (0; 30,5)
IV ДДЗ, %	25 (11; 51,5)	25 (0; 33*)	22 (0; 45)	20 (7,5; 42,5)	28,5 (13,2; 41,5)	28,5 (16,2; 66,7*)
V ДДЗ, %	4 (0; 18,5)	0 (0; 2)	13 (1; 46)	8 (0; 16*)	6 (0; 22)	6 (0; 25)

Примітка 1. *- $p < 0,05$ після лікування vs до лікування. Примітка 2. [∞]- $p < 0,05$ до лікування в усіх групах порівняння. Примітка 3. # - $p < 0,05$ після лікування в усіх групах порівняння. Примітка 4. ДДЗ – дискретно-динамічна зона.

Таблиця 4.2

Напрямки гомеостатичних зрушень на тлі застосуванні комбінацій Ia, Ib та Ic у групі I (у %)

Тип зрушення у сироватковому гомеостазі, %	Застосована комбінація фармакологічних препаратів					
	Ia (n=19)		Ib (n=11)		Ic (n=20)	
	До ФТ	При ФТ	До ФТ	При ФТ	До ФТ	При ФТ
нормологічний	5,3	15,4	0	9,1	0	6,2
гідролітичний	36,8	46,2	27,2	45,4*	40,0	31,4
анаболічний	42,1	38,4	54,6	27,3*	45,0	50,0
змішаний	15,8	0*	18,2	18,2	15,0	12,4

Примітка 1. *- $p < 0,05$ на тлі лікування vs до лікування.

Таким чином, усі застосовані комбінації препаратів викликали покращення гемодинаміки, що і демонструє їх ефективність. Лікувальний режим, котрий включав в себе «лізіноприл, ацетилсаліцилова кислота» хоча і нормалізує основні гемодинамічні показники, але замість нефропротекторного ефекту лізіноприлу в данному випадку спостерігався, навпаки, нефротоксичний. Іноді використання препаратів групи ІАПФ призводить до виникнення синдрому функціональної ниркової недостатності, який може виникати одразу після застосування ФТ, чи через декілька місяців або навіть років під час проведення терапії, особливо у пацієнтів з наявною хронічною серцевою недостатністю [158, 159]. Як відомо, у пацієнтів літнього віку знижений нирковий кровоток, що призводить до зменшення ШКФ та ниркового кліренсу у літньому віці. Також у данних хворих наявна така вікова особливість як зниження еластичності ниркової артерії та її здатності до дилатації. Окрім того, препарати групи ІАПФ на початку застосування знижують рівень фільтрації за рахунок дилатації еферентної артеріоли та зменшення гломерулярного гідростатичного тиску, який і так є зниженим у данних хворих [160]. В дослідженні SOLVD (дослідження дисфункції лівого шлуночка серця) прийняли участь 3379 пацієнтів, які отримували терапію еналаприлом, на тлі якої відмічалось зниження функціональної здатності нирок, що виражалось у підвищенні рівня креатиніну на 44 ммоль/л у порівнянні з початковим значенням [161]. Також в одному з досліджень показано, що застосування фозиноприлу у пацієнтів старше 75 років та ШКФ менше 80 мл/хв./1,73м² призводить до зростання рівня креатиніну та 18,4% та зниження ШКФ на 11,2 мл/хв./1,73м² [47].

Виділено наступні причини виникнення синдрому функціональної ниркової недостатності на тлі терапії ІАПФ: недостатній артеріальний тиск для адекватної ренальної перфузії, знижений серцевий викид, зменшення системної резистентності судин, зниження об'єму циркулюючої крові, наявність реноваскулярного захворювання (білатеральний чи односторонній стеноз ренальної артерії, звуження аферентної артеріоли, дифузний атеросклероз дрібних ренальних судин). Отже, використання ІАПФ може призвести до швидкого

зниження ШКФ, що в результаті може викликати розвиток олігурічної чи анурічної ниркової недостатності [162].

В той же час комбінація «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» продемонструвала свою додаткову ефективність у впливі на ВНР та викликала зміщення ВК у напрямку патологічної парасимпатикотонії. Такі зміни клініко-лабораторних показників супроводжувались специфічною динамікою ЛКС.

Зміни субфракційного розподілу та гомеостатичних зрушень у сироватковому гомеостазі, що асоціюються з підвищенням рівня креатиніну можуть використовуватись як ранній маркер можливого ураження нирок. Це дозволить завчасно проводити корекцію ФТ та запобігати подальшого прогресування ниркової дисфункції. У разі, коли не вдалось попередити розвиток ниркової дисфункції, вивчення гомеостатичних зрушень є корисним для розуміння молекулярних механізмів розвитку побічних реакцій ФТ, що допоможе її оптимізувати у подальшому.

Порівняння клініко-лабораторних показників до початку та на тлі терапії трьома вивчаємими комбінаціями препаратів у групі II (АГ III з ІХС) не виявило достовірних відмінностей між ними. Можна відмітити такі спільні риси фармакологічної дії комбінацій, як нормалізація САТ та ДАТ. Вірогідне зниження ЧСС викликала тільки комбінація Пс ($p < 0,05$). ВНР під дією комбінацій препаратів Пб та Пс так і залишається спрямованою у бік фізіологічної парасимпатикотонії, а комбінація Па - патологічної. Застосовані лікувальні режими не вплинули на вуглеводний та ліпідний обмін. Комбінація Пс призвела до появи діагностично-незначущої мікроальбумінурії (0,1 г/л). Лікувальні режими Па та Пс призвели до вірогідного зростання рівня креатиніну до верхньої межі нормальних значень (104,5 vs 82 мкмоль/л та 110 vs 79 мкмоль/л). Також дві вищезазначені комбінації викликали зниження ШКФ (63,2 vs 88,6 та 54,1 vs 72,6 мл/хв./1,73 м²). Медикаментозна ниркова дисфункція, що розвинулась за впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» асоціювалась з наступною динамікою показників ЛКС-метрії: зростанням змішаних зрушень на

28,1%, в основному за рахунок часток розміром 71-150 нм, внесок яких підвищився на 26,5%. Одночасно визначалось зниження гідролітичного типу на 24,9%. Дані частки відносяться до середньо-молекулярних за розміром та їм відповідають імунні комплекси. Можливо, зростання саме даних часток обумовлено додаванням бісопрололу, який на 60% проходить біотрансформацію у печінці. А як відомо, будь який препарат може бути і антигеном та запускати реакції алергізації, що і відображають результати ЛКС-метрії у вигляді переважання середньо-молекулярних імунних комплексів [14, 17]. Підвищення рівня креатиніну під впливом даної комбінації можна пояснити вірогідним проявом однієї з побічних дій препарату лізиноприл у вигляді ураження функції нирок [14, 17, 63, 65].

Результати ЛКС-метрії на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» демонструють зростання часток розміром 71-150 нм на 20,0% та зниження внеску часток розміром 11-30 нм на 17,0%. Отже, як і попередня комбінація, дана викликає зростання часток розміром 71-150 нм, але водночас, на відміну від результатів впливу комбінації Па, також вона приводить до зниження часток розміром 11-30 нм, які відносять до катаболічно-спрямованих зрушень та субстратом яких ЛПНЩ [24, 25]. Отже, зниження катаболічно-спрямованих зрушень асоціюється з відсутністю негативного впливу ФТ, що може бути обумовлено додаванням індапаміду на відміну від іншої комбінації, де даний препарат не було призначено. Таким чином, в даному випадку помітно нефропротекторний ефект індапаміду, який також підтверджується і даними ЛКС-метрії у вигляді зниження катаболічних зрушень у сироватковому гомеостазі. На тлі застосування комбінації Пс у субфракційному розподілі сироватки крові спостерігалось зростання часток розміром 31-70 нм на 14,0 %. Дані частки можуть виявлятися при превалюванні інтоксикаційноподібних зрушень [25]. При співставленні отриманих за допомогою ЛКС-метрії результатів та клініко-лабораторних даних можна відмітити нормалізацію гемодинамічних показників – САТ та ДАТ. Проте, не дивлячись на проводиме лікування, вірогідно підвищився рівень креатиніну на 31

мкмоль/л, вірогідно знизилась ШКФ на 18,5 одиниць (табл. 4.3, 4.4).

Таблиця 4.3

Динаміка клініко-лабораторних даних та результатів ЛКС-метрії до та під час застосування комбінацій Па, Пб та Пс у групі з АГ III та ІХС

Клінічні та ЛКС дані	Динаміка показників до та під час застосування ФТ					
	Комбінація Па (n=19)		Комбінація Пб (n=20)		Комбінація Пс (n=17)	
	до ФТ	під час ФТ	до ФТ	під час ФТ	до ФТ	під час ФТ
ЧСС, уд. за хв.	76 (68; 86)	67,5 (59,2; 75)	82 (73,7; 96,2)	72,5 (66; 81,2)	80 (76; 96)	70* (61,5; 75)
САТ, мм рт.ст.	160 (150; 167,5)	130* (120; 130)	160 (150; 180)	130* (120; 130)	160 (150; 170)	120* (120; 137,5)
ДАТ, мм рт.ст.	90 (80; 97,5)	80* (80; 80)	90 (80; 100)	80* (70; 80)	85 (80; 90)	80* (70; 80)
ВК, од.	-17,6 (-28,9; -9,5)	-24,0 (-36,0; -6,0)	-14,8 (-28,2; 8,1)	-5,5 (-21,2; 7,5)	-4,1 (-25; 8,1)	-14,3 (-38,1; 1,8)
Холестерин, ммоль/л	4,9 (4,6; 5,4)	4,8 (4,4; 5,2)	4,9 (4,7; 8,9)	4,5 (4,2; 5,4)	4,9 (4,5; 7,3)	4,8 (4,5; 5,0)
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,1; 7,9)	5,5 (4,9; 6,4)	5,6 (5,0; 6,3)	5,2 (4,9; 5,9)	5,1 (5,0; 5,6)	5,5 (4,9; 6,0)
Мікроальб., г/л	0,03 (0; 0,05)	0,08 (0,01; 0,3)	0,03 (0; 0,1)	0,1 (0,03; 0,6)	0 (0; 0,03)	0,1* (0; 0,3)
Креатинін, мкмоль/л	82 (67,5; 100)	104,5* (97,2; 118,5)	95 (70; 116)	97 (90,7; 114,2)	79 (76; 98)	110* (95,5; 125)
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	88,6 (59,6; 98,6)	63,2* (49,2; 78,7)	69,1 (52,8; 113,7)	59,2 (49,1; 75,1)	72,6 (56,9; 86,2)	54,1* (38,8; 77,5)
I ДДЗ, %	6 (2,5; 13)	5 (2; 11,8)	7 (2; 15,8)	6 (1,8; 12)	5 (1; 17)	7 (4; 11,5)
II ДДЗ, %	16 (11,5; 48)	23,5 (13; 30,8)	31,5 (20,8; 41,8)	14,5* (10,3; 34,8)	24 (12; 52)	32 (11; 39)
III ДДЗ, %	24 (16; 35,5)	21 (5,3; 32,3)	16,5 (7,3; 28,5)	17,5 (0; 29)	13 (4; 22)	27* (13,5; 32)
IV ДДЗ, %	12 (6,5; 41,5)	38,5* (9,5; 54,3)	12 (6,8; 24,3)	32* (11; 43,5)	17 (4; 32)	19 (10; 42)
V ДДЗ, %	2 (0; 12,5)	11,5 (0; 19,3)	7 (0; 30)	12,5 (5,5; 32,8)	7 (0; 38)	0 (0; 15)

Примітка 1. *- p<0,05 на тлі лікування vs до лікування.

Примітка 2. ДДЗ – дискретно-динамічна зона

Таблиця 4.4

Напрямки гомеостатичних зсувів на тлі застосуванні комбінацій

Па, Пб та Пс у групі II

Тип зміщення у сироватковому гомеостазі, %	Застосована комбінація фармакологічних препаратів					
	Па (n=19)		Пб (n=20)		Пс (n=17)	
	До ФТ	При ФТ	До ФТ	При ФТ	До ФТ	При ФТ
нормологічний	10,5	11,1	10,0	9,1	0,0	6,3
гідролітичний	52,7	27,8*	55,0	45,4*	35,4	31,2
анаболічний	31,5	27,7	20,0	27,3	47,0	50,0
змішаний	5,3	33,4*	15,0	18,2	17,6	12,5

Примітка 1. *- p<0,05 на тлі лікування vs до лікування.

Таким чином, наростання процесів інтоксикації, асоціювались зі зниженням функції нирок у вигляді розвитку функціональної ниркової недостатності. Нефропротекторна дія індапаміду, котра спостерігалась при застосуванні комбінації Пв, у випадку додавання ізосорбїду динітрату до вивчаємої комбінації, нівелюється.

Отже, згідно отриманим клініко-лабораторним даним після порівняння впливу трьох вивчаємих комбінацій можна констатувати, що найбільш ефективною та безпечною виявилась комбінація Пв, котра містила такі складові, як лізиноприл, бісопролол, індапамід та ацетилсаліцилова кислота. Лише вона не призвела до вірогідного зростання рівня креатиніну та зниження ШКФ. А дві інші комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» та «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» викликали розвиток функціональної ниркової недостатності.

На тлі ФТ комбінацією Ша відмічається зниження ЧСС на 16,5 уд. за хв. (75,5 vs 92 уд. за хв.). ВІК стає спрямованим у напрямку фізіологічної парасимпатикотонії (-2,6 vs 19,4 Од.). Відмічається незначне зростання рівня глікемії (6,0 vs 5,1 ммоль/л). У той же час, комбінація Шв викликала незначне зниження ДАТ на 15 мм рт.ст. (70 vs 85 мм рт.ст.) В свою чергу, медіана креатиніну зростає на 15,5 мкмоль/л (72,0 vs 87,5 мкмоль/л), а медіана ШКФ знижується на 11,5 мл/хв./1.73 м² (87,4 vs 98,9 мл/хв./1.73 м²). Проте зростання медіани креатиніну та зниження медіани ШКФ можна не враховувати, у зв'язку з тим, що 75-й перцентиль обидвох показників статистично не змінюється ($p > 0,05$), а їх значення знаходяться в референтних межах.

До початку ФТ відмічались такі відмінності субфракційного складу обох груп: переважання внеску часток розміром 31-70 нм у групі Шв над групою Ша на 28,5 % (46% vs 17,5%), та часток розміром 71-150 нм у групі Ша у порівнянні з групою Шв на 19,5% (24,5% vs 5%). Дану особливість можна пояснити коморбідним статусом пацієнтів групи Ша, в якому окрім основної патології, 40% (6 пацієнтів) мали супутню патологію – бронхіальну астму та хронічне

обструктивне захворювання легень. Тому картина ЛКС у них має такі особливості, як переважання в розподілі часток розміром 71-150 нм, які виявляються при алерго-спрямованих зрушеннях.

Надалі надано порівняння клініко-лабораторних характеристик, субфракційного перерозподілу та напрямків ЛКС-зрушень у сироватковому гомеостазі у групі з ізольованою ІХС за впливу комбінацій IIIa та IIIb (табл. 4.5 та 4.6.).

Таблиця 4.5

Динаміка клініко-лабораторних даних та результатів ЛКС-метрії до та під час застосування комбінацій IIIa та IIIb у групі з ізольованою ІХС

Клініко-лабораторні характеристики та параметри ЛКС	Динаміка показників до та під час застосування ФТ			
	Комбінація IIIa (n=15)		Комбінація IIIb (n=10)	
	до ФТ	під час ФТ	до ФТ	під час ФТ
ЧСС, уд. за хв.	92 (81,7; 108,5)	75,5* (67; 79,7)	81∞ (69,7; 84,7)	80,5 (69; 92,5)
САТ, мм рт.ст.	120 (113,7; 130)	120 (110; 120)	122,5 (120; 140)	120 (115; 120)
ДАТ, мм рт.ст.	80 (77,5; 80)	77,5 (70; 80)	85 (72,5; 80)	70* (70; 77,5)
ВІК, од.	19,4 (-2,7; 36,1)	-2,6* (-18,7; 9,5)	4,1∞ (-6,4; 10,8)	7,4 (-9,6; 24,1)
Загальний холестерин, ммоль/л	4,7 (4,5; 4,9)	4,5 (4,1; 4,9)	4,9 (4,7; 6,1)	4,5 (4,1; 4,8)
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,8; 6,2)	6,0* (5,2; 6,6)	5,4 (4,7; 6,3)	5,1# (5,1; 7,5)
Мікроальбумінурія, Г/л	0 (0; 0,06)	0 (0; 0,02)	0,08 (0,008; 0,1)	0 (0,01; 0,06)
Креатинін, мкмоль/л	89 (70; 110)	89,5 (80,5; 92,7)	72 (68,5; 120)	87,5* (78,7; 89,7)
ШКФ, мл/хв./1.73 м ²	69 (53; 88,4)	71,7 (51,7; 83)	98,9∞ (55,7; 105,8)	87,4* (72,6; 101,8)
I ДДЗ, %	10,5 (6; 17,5)	3,5 (0,2; 13,5)	17,5 (7,2; 25,7)	7* (0,2; 12,7)
II ДДЗ, %	38,5 (27,2; 42,2)	9,5* (4; 43,2)	46 (39,5; 52,5)	31,5* (11,5; 40)
III ДДЗ, %	17,5 (8; 26,7)	14 (5,5; 23,7)	46∞ (39,5; 52,5)	18,5* (1; 46,7)
IV ДДЗ, %	24,5 (10; 42,5)	35,5 (18; 40,5)	5∞ (0,5; 7,7)	20,5* (10,5; 26)
V ДДЗ, %	0 (0; 6)	16,5* (2,2; 30,2)	0 (0; 3,2)	5 (0,2; 18,7)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі лікування vs до лікування.

Примітка 2. ∞ - $p < 0,05$ до ФТ у двох порівнюваних групах.

Примітка 3. # - $p < 0,05$ під час ФТ у двох порівнюваних групах.

Таблиця 4.6

Напрямки гомеостатичних зрушень на тлі застосуванні комбінацій

IIIa та IIIb у групі III

Тип зрушення у сироватковому гомеостазі, %	Застосована комбінація фармакологічних препаратів			
	IIIa (n=15)		IIIb (n=10)	
	До ФТ	При ФТ	До ФТ	При ФТ
нормологічний	0,0	13,3*	0,0	20,0*
гідролітичний	33,3	19,9*	100,0	30,0*
анаболічний	13,4	33,5*	0,0	40,0*
змішаний	53,3	33,3*	0,0	10,0

Примітка 1. *- $p < 0,05$ на тлі лікування vs до лікування

Таким чином, приєднання коморбідної патології значно модифікує субфракційний перерозподіл в сироватці крові, що видно на прикладі групи IIIa, де відмічається превалювання алерго-спрямованих зміщень на фоні приєднання захворювання, котре має ведучим патогенетичним механізмом саме розвиток алергічних реакцій на тлі гіперчутливості організму.

Отже, обидві комбінації позитивно вплинули на різні гемодинамічні показники, але водночас комбінація IIIa викликала ще й підвищення рівня глікемії, що можна пояснити розвитком побічних реакцій під впливом бісопрололу [14, 63, 65].

Дані ЛКС-метрії також відрізняються під впливом вивчаємих комбінацій. За результатами ЛКС-метрії під впливом комбінації IIIa визначається зниження внеску часток розміром 11-30 нм на 29% (9,5 vs 38,5%), та зростання часток розміром більше 150 нм на 16,5% (16,5 vs 0%). У той же час у групі, яка отримувала комбінацію IIIb за даними ЛКС-метрії відмічалось зниження внеску часток розміром 1-10 нм на 10,5% (7,0 vs 17,5%), часток розміром 11-30 нм на 14,5% (31,5 vs 46,0%), часток розміром 31-70 нм на 27,5% (18,5 vs 46,0%), а частки розміром 71-150 нм зростали на 15,5% (20,5 vs 5,0%), $p \leq 0,05$. Хоча динаміка субфракційного розподілу під впливом двох досліджуваних комбінацій дуже відрізняється, проте її спільною рисою можна вважати те, що обидві комбінації викликають зниження катаболічного типу гомеостатичних зрушень та зростання анаболічного.

Відмічається виражена динаміка напрямків гомеостатичних зрушень на тлі застосування комбінацій IIIa та IIIb – зростає нормологічний тип зсувів (на 13,3% та 20%); знижується внесок гідролітичного типу (на 13,4% та 70%); зростає внесок анаболічного типу (на 20,1% та 40%). Змішані зсуви знижуються на 20% на тлі комбінації IIIa та зростають на 10% при застосуванні комбінації IIIb ($p \leq 0,05$). Суттєвим є факт, що динаміка зміщень є значно більш вираженою у групі, котра отримувала комбінацію IIIb. А також слід відмітити, що у групі, котра отримувала дану комбінацію, до початку ФТ гідролітичний тип превалював у 100% випадків.

Отже, у групі з ізольованою ІХС відмічалась дуже виражена динаміка субфракційного перерозподілу та напрямків гомеостатичних зрушень, котра клінічно не викликала розвиток функціональної ниркової недостатності. Таким чином, дві дані комбінації IIIa та IIIb є безпечними та ефективними.

В досліджуваних групах I (АГ II з ІХС) та II (АГ III з ІХС) застосовувались спільні для обох груп комбінації препаратів: «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» та «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота».

Аналіз клінічних, лабораторно-інструментальних даних та характеристик субфракційного складу сироватки крові дозволить визначити особливості впливу кожної конкретної комбінації в залежності від групи дослідження. Таке порівняння дозволяє виявити специфічні для кожної нозоформи клініко-лабораторні показники та характеристики ЛКС-метрії до лікування та їх динаміку протягом ФТ, а також показує інформативність та чутливість методики ЛКС-метрії у досліджуваних групах.

Як відомо, АГ III стадії клінічно є більш важкою формою у порівнянні з АГ II стадії через більше виражене ураження органів мішеней таких як серце, головний мозок, очі, нирки та судини. Таке ураження органів мішеней клінічно маніфестується такими станами як наявність інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу, транзиторної ішемічної атаки, крововиливів у сітківку очей з набряком зорового нерву, підвищенням рівня креатиніну та

наявністю розшаровуючої аневризми аорти [21]. А перелічені клінічні стани повинні відображатись на динаміці як субфракційного розподілу, так і напрямків гомеостатичних зрушень, що може маніфестуватись переважанням катаболічно-та дистрофічно спрямованих процесів, а також низько-молекулярних часток розміром 11-31 нм [28, 107].

Клініко-лабораторні показники до початку лікування в обох групах були порівняними, $p > 0,05$.

Оцінка впливу призначеної ФТ виявила, що показник АТ у пацієнтів I-ої та II-ої груп досягнув рекомендованого літнім людям цільового рівня – нижче 140/90 мм рт. ст. [21, 22].

Значення ВІК у пацієнтів в групі I змінює напрямок від фізіологічної до патологічної парасимпатикотонії, а у хворих групи II так і залишається спрямованим у бік патологічної парасимпатикотонії.

У пацієнтів групи II на тлі лікування спостерігалось зростання рівня креатиніну крові на 22,5 мкмоль/л та зниження ШКФ на 25,4 мл/хв/1,73 м² (табл. 4.7). Дана особливість може бути викликана дією лізиноприлу, особливостями екскреції у даному віці, наявністю прихованої недостатності функції нирок та органічним ураженням нирок при даній патології [14, 63, 65]. В даному випадку необхідно провести корекцію режиму дозування препарату та моніторинг ниркових функціональних показників з можливою його відміною при подальшому різкому зростанні рівня креатиніну крові та зниженні ШКФ.

Для параметрів ЛКС по субфракційному розподілу у сироватці крові виявлені специфічні статистично достовірні ($p < 0,05$) особливості для кожної з досліджуваних груп. Так, в групі I до початку ФТ переважають частки розміром 11-150 нм, котрі виявляються при наявності катаболічно-, інтоксикаційно-, алерго- та аутоімунноспрямованих процесів. До їх складу входять високо- та низькомолекулярні ліпопротеїнові частки, низько-, середньо- та високомолекулярні імунні комплекси [24, 25]. В групі II виявлені такі особливості субфракційного розподілу часток: переважання низько- та середньо-молекулярних часток розміром 11-70 нм, що свідчить про індуковані катаболічно-

та інтоксикаційно-спрямовані процеси в організмі хворих. Цим часткам відповідають як високо-, так і низькомолекулярні ліпопротеїнові частки [25]. Таким чином, очевидною є різниця між субфракційним станом у пацієнтів I-ої та II-ої груп: у хворих I-ої групи (АГ II з ІХС) на тлі процесів катаболізму ще наявні анаболічні (синтетичні) процеси, в той час як в II-ій групі (АГ III з ІХС) зникають синтетичні процеси, та залишаються лише катаболічні та інтоксикаційні. Ці особливості можна пояснити патогенетичними механізмами прогресування АГ до III стадії, для якої є характерними ознаки ураження органів-мішеней з симптомами порушення їх функції. В той же час, подібний субфракційний розподіл часток при АГ II та АГ III, а саме наявність часток II (11-30 нм) та III (31-70 нм), відповідає теорії серцево-судинного континууму, – виникнення на тлі гіпертензії порушень ліпідного обміну з розвитком дисліпідемії та, в подальшому, атерогенезу [151-153].

Динаміка параметрів ЛКС у пацієнтів групи I свідчить про зміну субфракційного перерозподілу в сироватці крові у напрямку переважання середньо-молекулярних часток розміром 31-170 нм, $p < 0,05$. Це можна інтерпретувати відповідно до результатів досліджень Ю.І. Бажори так, що проведена ФТ викликала активацію інтоксикаційно-спрямованих процесів [25]. Субстратом цих часток є високомолекулярні ліпопротеїнові комплекси та низькомолекулярні імунні комплекси. В той час в групі II відмічалось зростання часток розміром 71-150 нм на 26,5% (рис. 4.1). Субстратом даних часток є середньо-молекулярні імунні комплекси, а відповідають їм реакції алергічного типу [24]. Отже, в групі II негативний вплив на функцію нирок асоціюється зі значним зростанням внеску часток розміром 71-150 нм до вмісту сироватки крові.

Нижче в табл. 4.7, рис. 4.1 та 4.2 проведена порівняльна характеристика впливу комбінації препаратів: «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» на клініко-лабораторні дані, субфракційний розподіл та напрямки гомеостатичних зрушень за даними ЛКС-метрії (в групах АГ II та ІХС і АГ III та ІХС).

Порівняння впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» на клініко-лабораторні показники та дані ЛКС-метрії у пацієнтів з АГ II + ІХС (група I, комбінація Ib) та АГ III + ІХС (група II, комбінація IIa)

Клініко-лабораторні характеристики та параметри ЛКС	Групи порівняння			
	Група I (n=11)		Група II (n=19)	
	до ФТ	під час ФТ	до ФТ	під час ФТ
ІМТ, кг/м ²	28,7 (26,4; 30,5)	28,7 (26,2; 30,5)	29 (27,4; 30,7)	27,8 (26,1; 30,5)
ЧСС, уд. за хв.	72,0 (68,0; 76,0)	67,0 (57,5; 73,0)	76,0 (68,0; 86,0)	67,5 (59,2; 75,0)
САТ, мм рт.ст.	150,0 (147,5; 157,5)	130,0* (125,0; 137,5)	160,0 (150,0; 167,5)	130,0* (120,0; 130,0)
ДАТ, мм рт.ст.	80,0 (80,0; 90,0)	85,0 (80,0; 90,0)	90,0 (80,0; 97,5)	80,0* (80,0; 80,0)
ВК, од.	-11,1 (-24,8; -6,8)	-42,8* (-52,5; -3,3)	-17,6 (-28,9; -9,5)	-24,0 (-36,0; -6,0)
Холестерин, ммоль/л	5,7 (4,4; 6,8)	4,6 (4,3; 4,7)	4,9 (4,6; 5,4)	4,8 (4,4; 5,2)
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,7; 5,5)	5,1 (4,8; 5,4)	6,0 (5,1; 7,9)	5,5 (4,9; 6,4)
Мікроальбумінурія, г/л	0 (0; 0,05)	0 (0; 0,005)	0,03 (0; 0,05)	0,08# (0,01; 0,3)
Креатинін, мкмоль/л	70,0 (64,0; 92,0)	90,0 (83,5; 98,5)	82,0 (67,5; 100,0)	104,5*# (97,2; 118,5)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	73,8 (67,4; 88,5)	61,8 (55,4; 84,1)	88,6 (59,6; 98,6)	63,2* (49,2; 78,7)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ під час ФТ vs до ФТ.

Примітка 2. ∞ - $p < 0,05$ до ФТ у двох порівнюваних групах.

Примітка 3. # - $p < 0,05$ під час ФТ у двох порівнюваних групах.

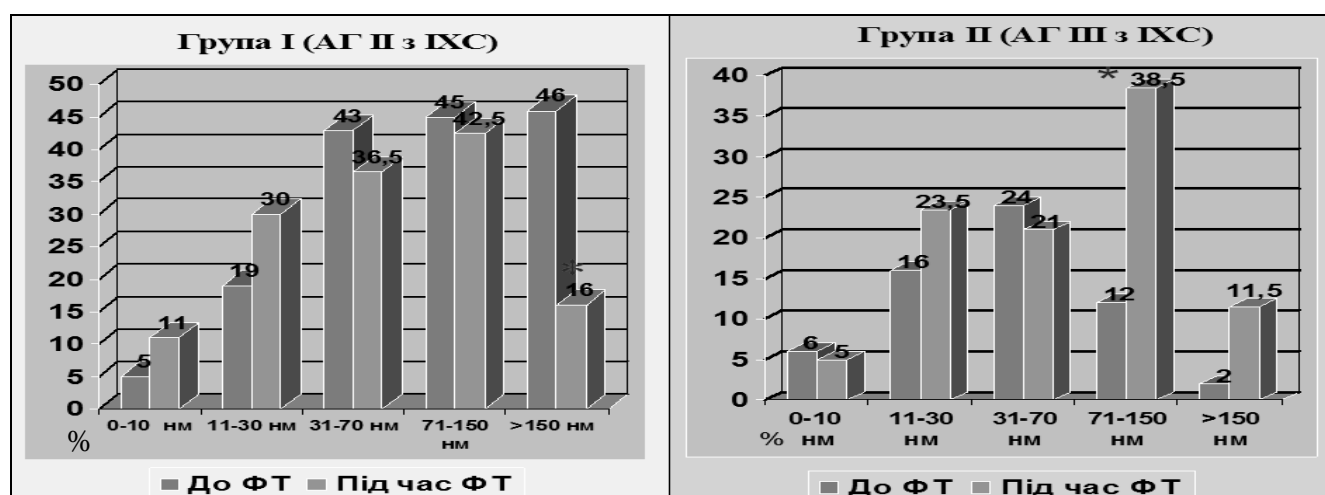


Рис. 4.1. Порівняння субфракційного розподілу на тлі ФТ комбінацією «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у групах I та II.

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

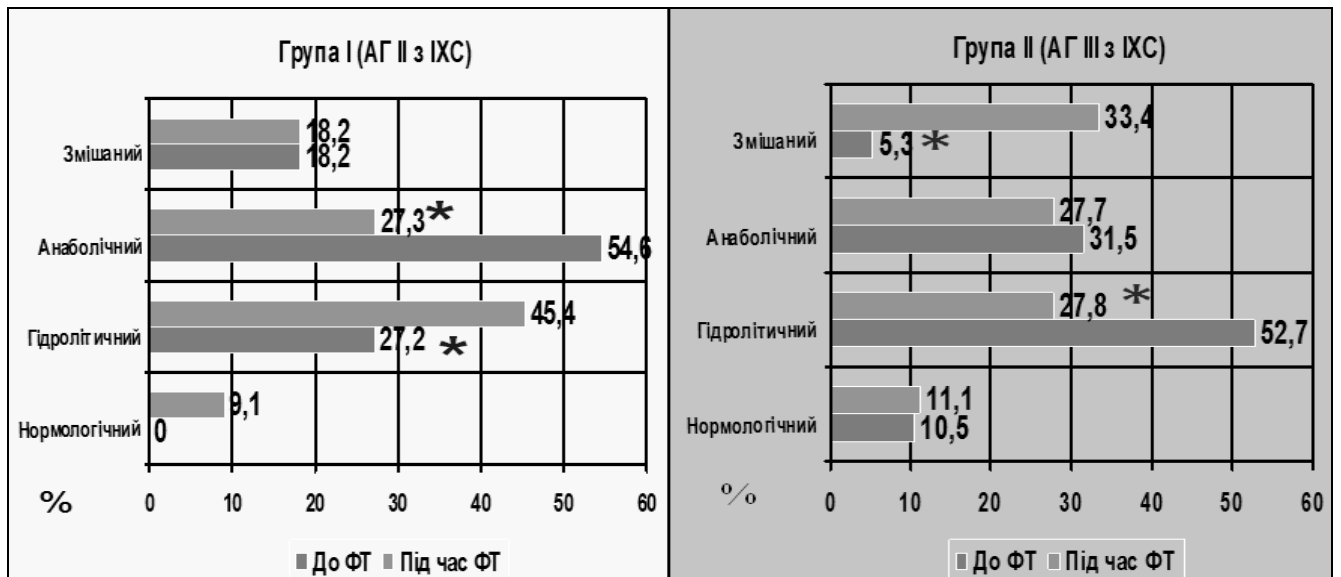


Рис. 4.2. Порівняння напрямків гомеостатичних зрушень на тлі ФТ комбінацією «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у групах I та II

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Медіани значень ЧСС, САТ, ДАТ, ВІК та клініко-лабораторні показники – статистично не відрізнялися. Значення ВІК відповідають превалюванню патологічної ваготонії в обох групах.

Параметри ЛКС в групі I характеризувалися переважанням у субфракційному розподілі низько- та середньомолекулярних часток розміром 11-150 нм, субстратом яких є високомолекулярні та низькомолекулярні ліпопротеїнові комплекси, низько- та середньомолекулярні імунні комплекси. Такі зміни спектрів відповідають катаболічно-, інтоксикаційно-подібним та алергічним процесам [25]. А в II-ій групі в субфракційному розподілі часток сироватки крові домінували низькомолекулярні частки розміром 11-30 нм, яким відповідають ЛПНЩ. Це можна інтерпретувати, як наявність катаболічно-спрямованих процесів [24, 25, 28, 107]. При порівнянні параметрів ЛКС в групах I та II виявлено, що в групі I розподіл часток розміром 71-150 нм перевищував такий у групі II на 16,5% ($p < 0,05$). Ці зміни розподілу відображають патогенетичні механізми формування III стадії АГ – прогресування ураження органів-мішеней та порушення їх функціональної здатності. Цим можна пояснити

переважання катаболітичних процесів за даними ЛКС. Це підтверджується й тим, що в групі I (пацієнти з АГ II стадії) визначено, за даними ЛКС, збереження синтетичних процесів (реакції алергічного спрямування), – наявність часток розміром 31-70, субстратом яких є високомолекулярні ліпопротеїнові комплекси [24, 25].

Терапія, яка проводилась із застосуванням комбінації – лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота, – була ефективною щодо досягнення цільового рівнів САТ та ДАТ, зіставного в обох групах, без суттєвих змін ВІК. В групі I відмічалось зменшення мікроальбумінурії, в групі II – її зростання, але без вірогідно значущого рівня підвищення, менший ніж з I-ї групи рівень ШКФ в групі II.

Та тлі ФТ групі I параметри ЛКС суттєво не змінилися, а саме, - частки розміром 11-150 нм залишились переважаючими у субфракційному розподілі. Разом з тим за 75-м перцентилем відмічалось зростання часток розміром 71-150 нм на 25,2%. Водночас в групі II відмічалось значуще зниження часток розміром 11-30 нм на 17% та одночасне зростання часток розміром 71-150 нм на 20%. Це може свідчити про те, що на тлі зниження катаболічних процесів, відбувається зростання анаболічних процесів. У розподілі на субфракції сироватки крові у пацієнтів даної групи стали переважати частки розміром 71-150 нм, субстратом яких є імунні комплекси середнього розміру.

Напрямки гомеостатичних зрушень за впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групах I та II статистично не змінювались. Проте, слід зазначити, що у групі I як до початку ФТ, так і в її динаміці, превалював анаболічний тип зрушень, у той час як у групі II найбільш представленим до на тлі лікування був гідролітичний тип.

Далі в табл. 4.8, рис. 4.3 та 4.4. порівняно вплив іншої комбінації препаратів: «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» на клініко-лабораторні дані, субфракційний розподіл та напрямки зміщень сироваткового гомеостазу за даними ЛКС-метрії (в групах АГ II та ІХС і АГ III та ІХС).

Таблиця 4.8

Порівняння впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» на клініко-лабораторні характеристики та параметри ЛКС-метрії у групах I (комбінація Ic) та групі II (комбінація IIb)

Клініко-лабораторні характеристики та параметри ЛКС	Групи порівняння			
	Група I (n=20)		Група II (n=20)	
	до ФТ	під час ФТ	до ФТ	під час ФТ
ІМТ, кг/м ²	28,7 (27,9; 31,7)	29,3 (28; 33,5)	30,1 (27,5; 33,2)	30 (25,8; 33,3)
ЧСС, уд. за хв.	77,0 (69,5; 96,5)	67,5 (59,0; 79,0)	82,0 (73,7; 96,2)	72,5 (66,0; 81,2)
САТ, мм рт.ст.	157,5 (150,0; 170,0)	125,0* (120,0; 136,2)	160,0 (150,0; 180,0)	130,0* (120,0; 130,0)
ДАТ, мм рт.ст.	97,5 (90,0; 100,0)	80,0* (70,0; 82,5)	90,0 (80,0; 100,0)	80,0* (70,0; 80,0)
ВК, од.	-20,1 (-42,8; -2,0)	-13,8 (-36,7; 0,7)	-14,8 (-28,2; 8,1)	-5,5 (-21,2; 7,5)
Холестерин, ммоль/л	5,1 (4,8; 6,0)	4,5* (4,3; 5,1)	4,9 (4,7; 8,9)	4,5* (4,2; 5,4)
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,1; 7,2)	5,6 (5,0; 6,2)	5,6 (5,0; 6,3)	5,2 (4,9; 5,9)
Мікроальбумінурія, г/л	0,03 (0; 0,04)	0 (0; 0,007)	0,03 (0; 0,1)	0,1# (0,03; 0,6)
Креатинін, мкмоль/л	91,5 (71,2; 102,0)	87,5 (79,7; 92,5)	95,0 (70,0; 116,0)	97,0 (90,7; 114,2)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	79,0 (59,9; 90,6)	75,1 (63,3; 85,9)	69,1 (52,8; 113,7)	59,2# (49,1; 75,1)

Примітка 1. * - $p < 0,05$ під час ФТ vs до ФТ.

Примітка 2. # - $p < 0,05$ під час ФТ у двох порівнюваних групах.

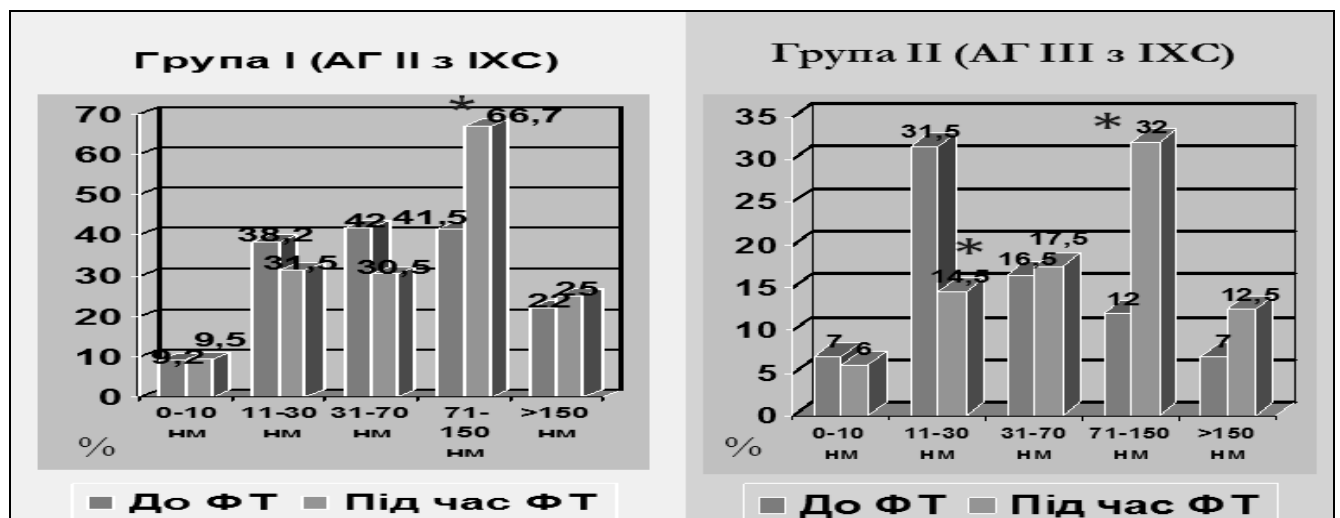


Рис. 4.3. Порівняння субфракційного розподілу на тлі ФТ комбінацією «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групах I та II

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

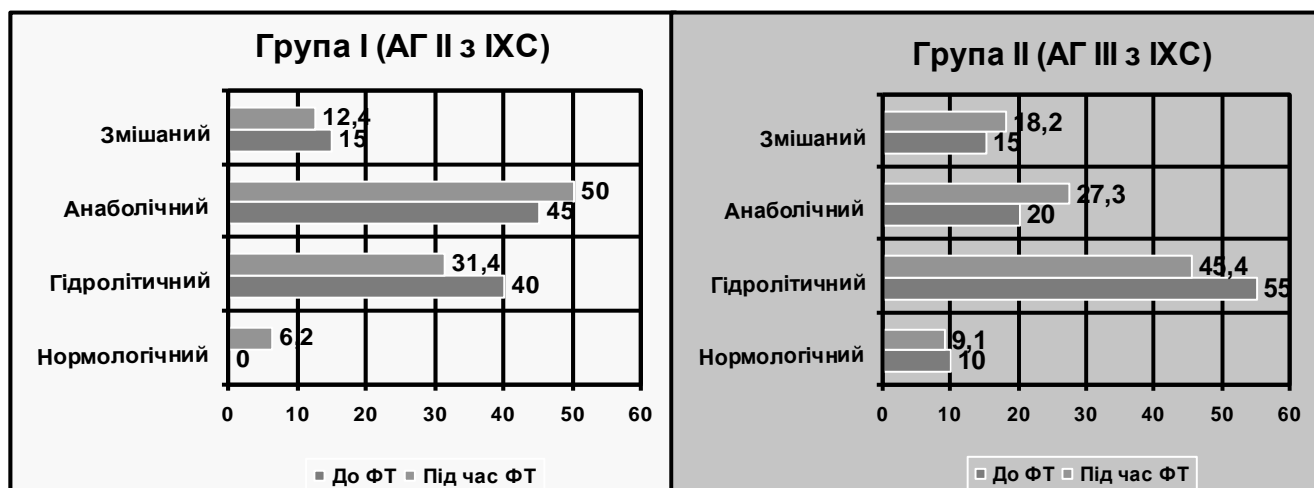


Рис. 4.4. Порівняння напрямків гомеостатичних зрушень на тлі ФТ комбінацією «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групах I та II

Отже, обидві застосовані комбінації антигіпертензивних препаратів – лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота та лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота, – в досліджуваних групах літніх пацієнтів з первинною АГ II та III стадій із супутньою ІХС викликали поліпшення гемодинамічних показників з досягненням цільового рівня артеріального тиску ($p < 0,05$). Проте, комбінація «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» є небезпечною у групі II через порушення ниркової функції, в той час як комбінація «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» безпечна в обох групах порівняння.

Таким чином, ЛКС є чутливою методикою моніторингу гомеостатичних зсувів, асоційованих з впливом ФТ. У літніх пацієнтів з АГ та супутньою ІХС виявлені зміни параметрів ЛКС, залежні від стадії, які відображають відмінності ефекту комбінованої антигіпертензивної та антиішемічної терапії щодо виникнення побічних ефектів, що може бути корисним для моніторингу безпеки призначеного лікування [163].

4.2. Асоціація гомеостатичних показників з клініко-лабораторними у групах I та II

Для визначення асоціації клініко-лабораторних показників та даних ЛКС-метрії (субфракційний розподіл сироватки крові та напрямки гомеостатичних

зрушень) був проведений кореляційний аналіз. Виявлені кореляційні взаємозв'язки між рівнем креатиніну крові та певними частками у субфракційному розподілі сироватки крові (табл. 4.9, рис. 4.5, 4.6)

Таблиця 4.9

Асоціація рівня креатиніну та часток у субфракційному розподілі сироватки крові у групах I та II при застосуванні вивчаємих комбінацій

ДДЗ, нм	Коефіцієнт кореляції при даній ФТ					
	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	IIc
I (0-10)	0,05	-0,12	0,18	0,001	-0,10	-0,099
II (11-30)	-0,003	0,009	-0,06	0,025	0,013	0,007
III (31-70)	0,14	-0,07	0,29	-0,067	0,22	0,68*
IV (71-150)	-0,70*	0,22	-0,04	0,005	-0,056	0,033
V (>150)	0,34	0,08	0,006	-0,088	-0,078	0,001

Примітка 1. * - показник кореляції більше значення 0,5.



Рис. 4.5. Кореляція між підвищеним рівнем креатиніну та частками I-V зон за впливу комбінації «лізиноприл, ацетилсаліцилова кислота» у групі I (АГ II з ІХС)

Примітка 1. * - коефіцієнт кореляції більше 0,5

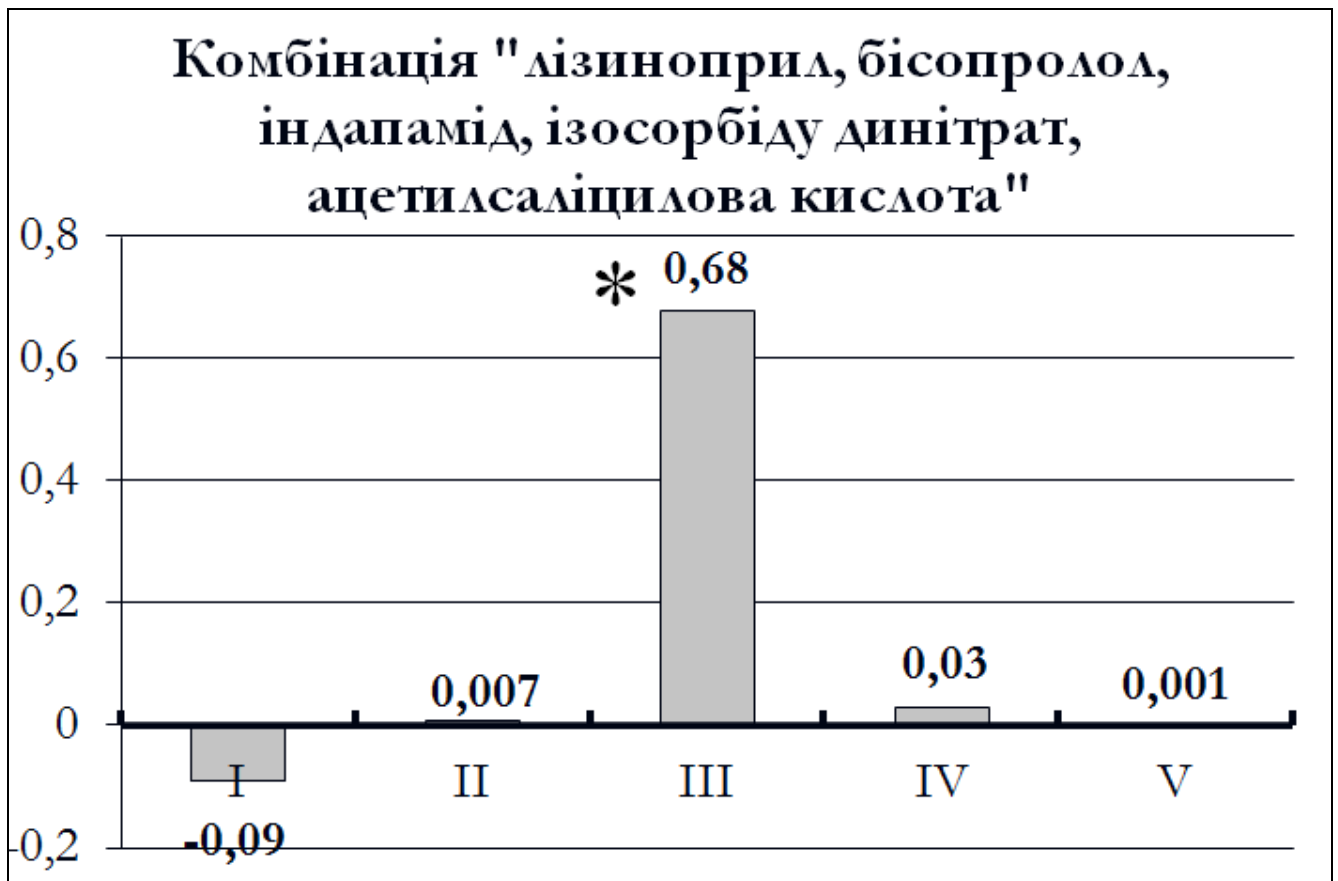


Рис. 4.6. Кореляція між підвищенням рівня креатиніну та часками I-V зон за впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динїтрат, ацетилсалїцилова кислота» у групі II (АГ III з ІХС)

Примітка 1. * - коефіцієнт кореляції більше 0,5.

Згідно кореляційного аналізу виявлено негативну сильну кореляцію між зниженням внеску часток діаметром 71-150 нм та підвищенням рівня креатиніну на тлі застосування комбінації «лізиноприл, ацетилсалїцилова кислота» ($r = -0,70$). Це середньо-молекулярні частки та їх субстратом є імунні комплекси [25].

Як відомо з попередніх даних, застосування даної комбінації у групі АГ II, поєднаної з ІХС, викликає досягнення цільових рівнів САТ, ДАТ та ЧСС на 3-тю добу ФТ. Не дивлячись на нормалізацію гемодинамічних показників, водночас призначена ФТ викликає зростання рівня креатиніну крові на 18 мкмоль/л та зниження ШКФ на 22,2 мл/хв/1,73м² на 10-ту добу ФТ ($p < 0,05$). За даними ЛКС-метрії під впливом даної комбінації зменшується змішаний тип гомеостатичних зрушень на 15,8% за рахунок зниження внеску часток діаметром 71-150 нм за 75-м перцентилем на 18,5%. Отже, дана комбінація викликає розвиток

медикаментозної ниркової дисфункції, яка асоціюється зі зростанням середньо-молекулярних часток розміром 71-150 нм.

У той же час, відмічається позитивна середня кореляція між зростанням часток розміром 31-70 нм та збільшенням рівня креатиніну під впливом комбінації «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбиду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» у групі АГ ІІІ у поєднанні з ІХС ($r= 0,68$). У цій групі також було досягнуто стабілізація САТ, ДАТ та ЧСС у межах значень, рекомендованих для осіб літнього віку. Але не дивлячись на таку позитивну динаміку ФТ, у хворих данної групи відмічався розвиток ниркової дисфункції, який маніфестувався підвищенням рівня креатиніну та зниженням показника ШКФ, що за даними ЛКС як раз і проявилось зростанням середньо-молекулярних часток розміром 31-70 нм.

Нижче представлені кореляційні взаємозв'язки між напрямками гомеостатичних зрушень та підвищенням рівня креатиніну у групах І та ІІ.

Таблиця 4.10

Асоціація рівня креатиніну та часток у субфракційному розподілі сироватки крові у групах І та ІІ при застосуванні вивчаємих комбінацій

Напрямки зрушень	Коефіцієнт кореляції при даній ФТ					
	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	IIc
Анаболічний	-0,005	0,21	0,081	-0,003	0,20	-0,006
Гідролітичний	-0,30	-0,06	0,09	-0,58*	0,031	0,09
Змішаний	0,41	0,007	-0,044	0,62*	0,069	-0,18
Нормологічний	0,043	-0,05	-0,09	0,044	-0,08	0,061

Примітка 1. * - показник кореляції більше значення 0,5.

Згідно отриманим даним реєструється негативна середня кореляція між гідролітичним типом гомеостатичних зрушень і підвищенням рівня креатиніну ($r= -0,58$) та позитивну середню кореляцію між змішаним типом гомеостатичних зрушень і зростанням рівня креатиніну ($r= 0,62$) при застосування комбінації «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у групі АГ ІІІ у поєднанні з ІХС.



Рис. 4.7. Кореляція між підвищенням рівня креатиніну та типами гомеостатичних зрушень за впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у групі II (ГБ III з ІХС)

Примітка 1. 1 – анаболічний тип; 2 – гідролітичний тип; 3 – змішаний тип; 4 – нормологічний тип.

Примітка 2. * - коефіцієнт кореляції більше 0,5.

Застосування вищезазначеної комбінації у групі АГ III з ІХС клінічно маніфестувалось досягненням цільових рівнів САТ та ДАТ і водночас, зростанням рівня креатиніну та зниженням ШКФ, що за даними ЛКС характеризувалось зростанням змішаних типу на 28,1% та зниженням гідролітичного на 24,9% за рахунок часток розміром 71-150 нм.

При проведенні кореляційного аналізу між іншими біохімічними показниками, частками субфракційного розподілу та напрямками гомеостатичних зрушень не було виявлено жодних кореляційних взаємозв'язків ($r < 0,5$).

Узагальнюючи вищесказане можна констатувати, що небезпечними змінами ЛКС, що асоціюються з розвитком функціональної ниркової недостатності є зниження внеску часток розміром 71-150 нм, підвищення внеску часток розміром 31-70 нм, зменшення гідролітичного напрямку гомеостатичних зрушень та зростання змішаного типу гомеостатичних зрушень.

Таким чином, пацієнтам з АГ II та ІХС не рекомендовано застосування комбінації «лізиноприл, ацетилсаліцилова кислота», а пацієнтам з АГ III та ІХС не рекомендовано застосування комбінацій «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота»; «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбиду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» для запобігання розвитку медикаментозної ниркової дисфункції.

Виявлені гомеостатичні зрушення, що асоціювались з розвитком медикаментозної ренальної дисфункції можуть бути корисними для забезпечення безпечності ФТ. Зміни параметрів ЛКС, що асоціювалися з ураженням ниркової функції, розвинулись до підвищення рівня креатиніну, а це дозволяє завчасно корегувати призначене лікування [154, 163].

З метою визначення критеріїв ефективності було проведено кореляційний аналіз між гемодинамічними параметрами (САТ, ДАТ та ВІК) та частками у субфракційному розподілі сироватки крові та у групах I та II при застосуванні вивчаємих комбінацій (табл. 4.11 - 4.13; рис. 4.8 - 4.11).

Таблиця 4.11

Асоціація рівня САТ та часток у субфракційному розподілі сироватки крові у групах I та II при застосуванні вивчаємих комбінацій

ДДЗ, нм	Коефіцієнт кореляції при даній ФТ					
	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	IIc
I (0-10)	0,05	-0,012	-0,018	0,03	0,022	-0,09
II (11-30)	-0,10	0,004	0,03	0,008	0,051	0,009
III (31-70)	-0,32	0,034	0,01	-0,27	0,069	-0,18
IV (71-150)	-0,34	0,09	-0,73*	0,022	-0,66*	0,061
V (>150)	0,002	-0,0008	0,040	0,24	-0,08	0,003

Примітка 1. * - показник кореляції більше значення 0,5.

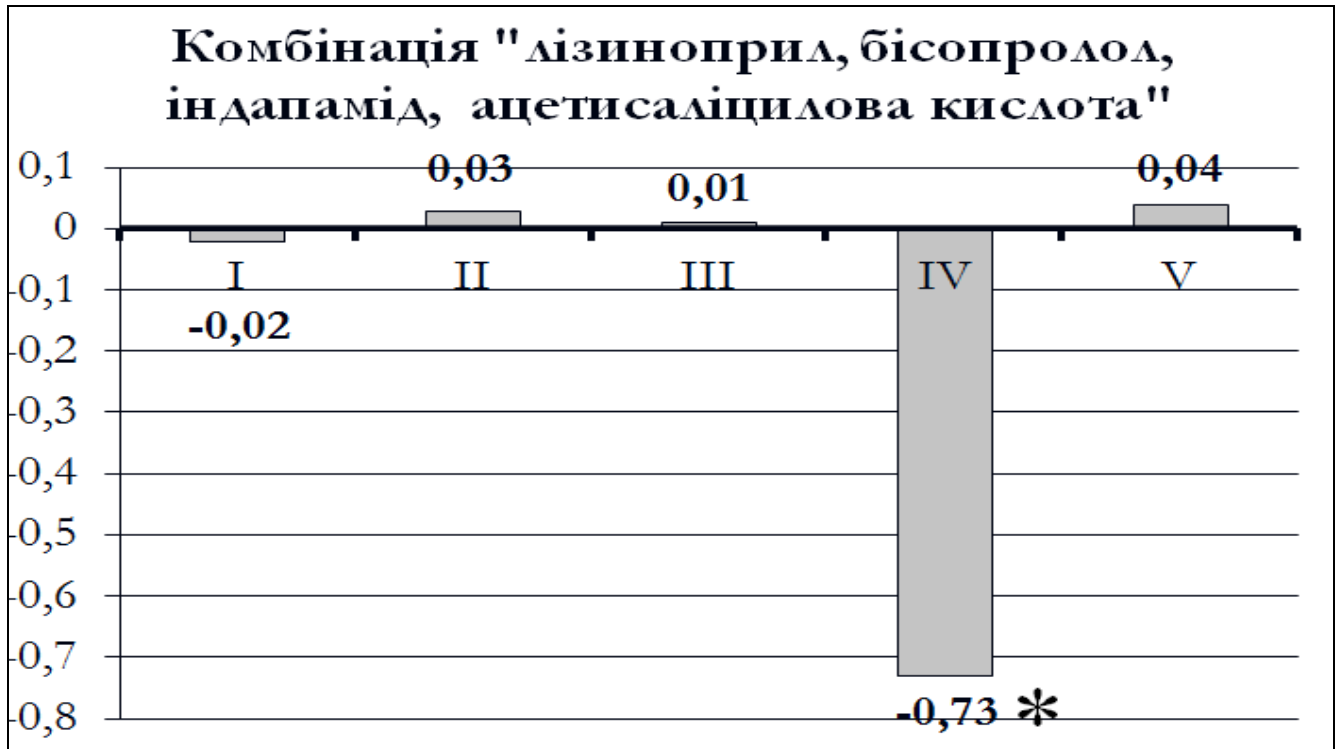


Рис. 4.8. Кореляція між зниженням рівня САТ та частками I-V зон за впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі I (АГ II з ІХС)

Примітка 1. * - коефіцієнт кореляції більше 0,5.

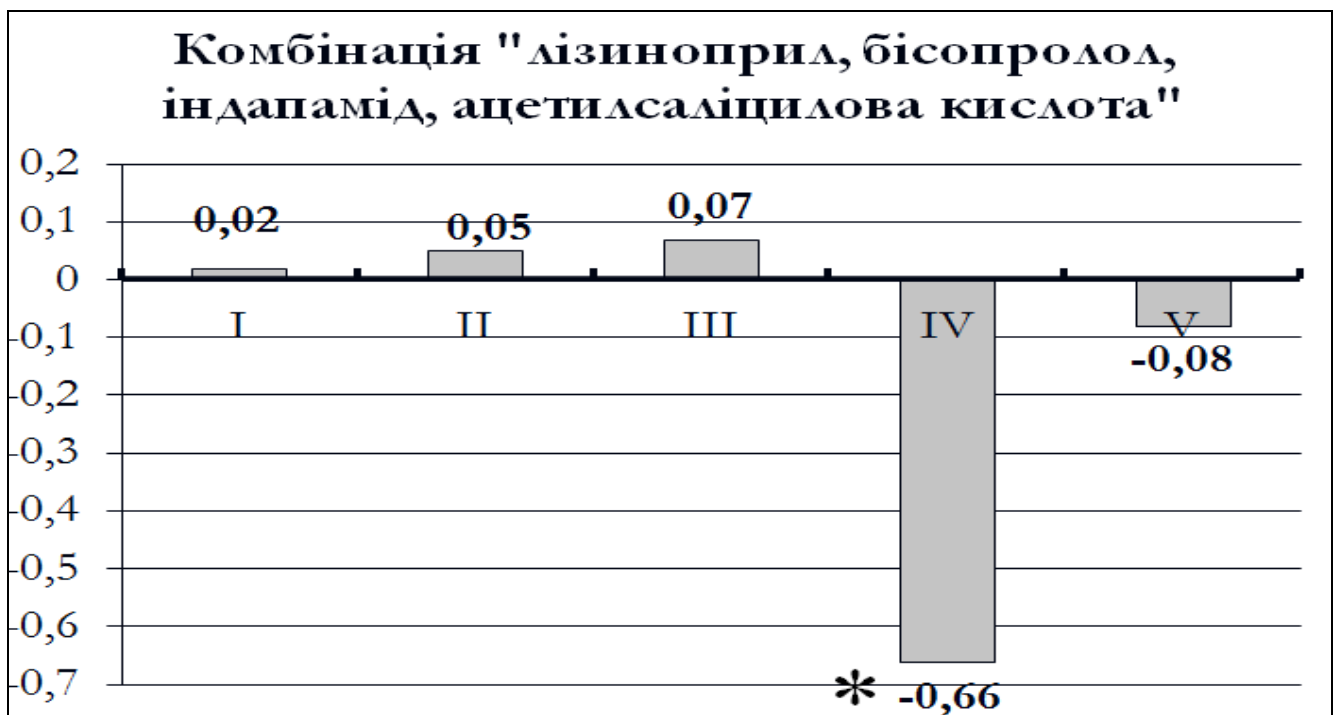


Рис. 4.9. Кореляція між підвищенням рівня САТ та частками I-V зон за впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі II (АГ III з ІХС)

Примітка 1. * - коефіцієнт кореляції більше 0,5.

Згідно отриманим даним, виявлено сильну негативну кореляцію між зростанням часток розміром 71-150 нм та зниженням рівня САТ на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі I ($r = -0,73$).

Також встановлено середню негативну кореляцію між зростанням часток розміром 71-150 нм та зниженням рівня САТ на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі II ($r = -0,66$).

Отже, в обох випадках, зростання даних часток було маркером ефективності ФТ та асоціювалось зі зниженням САТ в обох групах під впливом однієї і тієї же комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота». Слід зазначити, що при зростанні рівня креатиніну за впливу комбінації «лізиноприл, ацетилсаліцилова кислота» у групі I відмічалось зниження внеску середньо-молекулярних часток розміром 71-150 нм, субстратом яких є імунні комплекси середнього-розміру. Отже, данні частки є маркером не тільки ефективності, але і небезпечності ФТ.

Таблиця 4.12

Асоціація рівня ДАТ та часток у субфракційному розподілі сироватки крові у групах I та II при застосуванні вивчаємих комбінацій

ДДЗ, нм	Коефіцієнт кореляції при даній ФТ					
	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	IIc
I (0-10)	0,007	0,02	0,03	0,009	0,28	0,003
II (11-30)	0,08	-0,005	-0,007	-0,04	0,59*	0,33
III (31-70)	-0,002	0,043	-0,10	0,07	-0,099	0,081
IV (71-150)	0,24	-0,002	0,18	-0,044	0,0004	-0,01
V (>150)	0,07	0,005	-0,40	-0,033	0,09	0,03

Примітка 1. * - показник кореляції більше значення 0,5.



Рис. 4.10. Кореляція між підвищенням рівня ДАТ та частками I-V зон за впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі II (АГ III з ІХС).

Примітка 1. * - коефіцієнт кореляції більше 0,5.

Згідно представленим результатам, відмічається середня позитивна кореляція між зниженням внеску часток розміром 11-30 нм та зменшенням рівня ДАТ за впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі II. Отже, дана комбінація викликає зміни субфракційного складу сироватки крові, які асоціюються не тільки зі зниженням рівня САТ, але також і рівня ДАТ у групі II.

Таблиця 4.13

Асоціація показника ВК та часток у субфракційному розподілі сироватки крові у групах I та II при застосуванні вивчаємих комбінацій

ДДЗ, нм	Коефіцієнт кореляції при даній ФТ					
	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	IIc
I (0-10)	-0,06	0,003	-0,02	0,08	-0,18	0,031
II (11-30)	0,0006	-0,04	0,07	0,001	0,0004	0,03
III (31-70)	0,07	0,033	0,01	-0,008	0,04	-0,011
IV (71-150)	0,042	-0,02	0,081	-0,014	0,08	0,001
V (>150)	0,005	0,52*	0,30	-0,043	0,009	0,003

Примітка 1. * - показник кореляції більше значення 0,5.



Рис. 4.11. Кореляція між зниженням рівня ВІК та частками I-V зон за впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у групі I (АГ II з ІХС)

Примітка 1. * - коефіцієнт кореляції більше 0,5.

Результати проведеного аналізу показали наявність позивної середньої кореляції між зниженням часток більше 150 нм та ВІК за впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у групі I. Слід зазначити, що саме під впливом даної комбінації було досягнуто не стабілізацію САТ в цільових межах на 1-шу добу ФТ, але й зміщення вегетативної-нервової регуляції у напрямку патологічної парасимпатикотонії (ВІК = -42,8 Од.). Дані зміни супроводжувались зростанням гідролітичного типу з одночасним зниженням анаболічного, що у субфракційному розподілі проявлялось зниженням внеску крупно-молекулярних часток до субфракційного розподілу сироватки крові.

Отже, гомеостатичними критеріями згідно ЛКС-метрії є наступні: зростання внеску часток розміром 71-150 нм, та зниження внеску часток розміром 11-30 нм та більше 150 нм.

Таким чином, встановлено безпечність та ефективність комбінацій «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбиду динітрат, ацетилсаліцилова

кислота»); «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» для пацієнтів з АГ II та ІХС та комбінації «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» для пацієнтів з АГ III та ІХС.

Узагальнюючи вищезазначене, можна сказати, що найбільш ефективною та безпечною комбінацією серед усіх вивчаємих є «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота», яка проявила свою ефективність, що корелювала з даними ЛКС, одразу в обох групах спостереження. Дана комбінація впливає не тільки на рівень САТ, але також і на рівень ДАТ у групі II.

Найбільш небезпечними є комбінації «лізіноприл, ацетилсаліцилова кислота» для групи I та «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбиду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» для групи II, застосування яких негативно впливає на функцію нирок.

У той же час, комбінація «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» є безпечною для групи I та небезпечною для групи II [163].

Список публікацій за темою розділу:

1. Shtanko V. A., Tofan N. V., Khyzhnyak O. V., Yablonska V. B., Novikov S. A. Pharmacotherapy efficacy and safety criteria based on spectral shifts in elder patients with arterial hypertension and coronary artery disease. *Journal of Education, Health and Sport*, 2017. № 7(11). P. 325–333. (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, аналіз результатів дослідження, переклад статті на англійську мову).

2. Штанько В. А., Тофан Н. В. Безпечність комбінованої фармакотерапії у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією. *Український кардіологічний журнал. Додаток 3: матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 21-23 вересня 2016 р. К., 2016. С. 79-80.* (матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 21-23 вересня 2016 р.). (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, аналіз та статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).

3. Штанько В. А., Тофан Н. В., Тихонова С. А., Романчук О. П., Хижняк О. В. Відмінності впливу двох антигіпертензивних комбінацій на гемодинаміку, метаболічні показники та субфракційний склад сироватки крові у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією. *Одеський медичний журнал*, 2016. № 154(2). С. 57–63. *(Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, аналіз результатів)*.

4. Tofan N. V., Marish M. Yu., Shtanko V. A. Peculiarities of pharmacotherapy in arterial hypertension and comorbid pathology. *Medical-Surgical Journal*, 2015, № 119 (4). P. 1092-1097. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз та статистична обробка результатів)*.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ВПЛИВУ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ (ОЖИРІННЯ, ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ) НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ТА СПЕКТРАЛЬНІ ДАНІ

Ожиріння є найбільш частою асоційованою коморбідністю, котра в більшості випадків супроводжувалось присутністю ЦД. В нашому попередньому дослідженні визначено позитивну кореляцію між зростанням ІМТ та прогресуванням стадії СН ($r=0,78$). Також встановлено, що ожиріння провокує більш часте приєднання фібриляції передсердь у порівнянні з групою без наявності підвишеного ІМТ [18-20]. Тобто, ожиріння є ваговим фактором, що сприяє декомпенсації стану пацієнта.

У досліджуваній групі з АГ II та ІХС найбільш часто зустрічаються пацієнти з надлишковою масою тіла та ожирінням 1 ступеню (45,1% та 35,3%). Причому, ожиріння 1 ступеню є превалюючим у жінок у порівнянні з чоловіками (39,6% vs 23,1%), в той же час як абдомінальне ожиріння також більш представлено у жіночому контингенті досліджуваних (86,8% vs 61,5%).

А в групі з АГ III та ІХС також превалюючим є ожиріння 1 ступеню (44,6%), в той час як серед чоловіків спостерігається однаковий внесок надлишкової маси та ожиріння 1 ступеню (40% та 36,7%), а серед жінок також домінує ожиріння 1 ступеню, внесок якого більший аніж в загальній сукупності пацієнтів (53,9 % vs 44,6%). В той же час процент хворих з абдомінальним ожирінням є дуже високим як серед чоловіків, так і серед жінок з переважанням серед останніх (84,6% vs 76,7%) [138-141].

Нижче у табл. 5.1 розглянуто вплив приєднання ожиріння на клінічні, лабораторно-інструментальні дані та особливості субфракційного розподілу сироватки на тлі застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у хворих з АГ II, III у поєднанні з ІХС.

Таблиця 5.1

Динаміка клініко-лабораторних показників та субфракційного перерозподілу у пацієнтів з АГ II, III та ІХС в залежності від наявності ожиріння при застосуванні комбінації «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота».

Клінічні дані та ЛКС	Динаміка показників до та під час застосування ФТ			
	ІМТ<30 (n=30)		ІМТ>30 (n=10)	
	до ФТ	під час ФТ	до ФТ	під час ФТ
Вік, років	67,2±7,7		63,8±10,4	
ІМТ, кг/м ²	27,4 (25,9; 27,9)	26,7 (25,2; 27,8)	30,9∞ (30,6; 33,7)	30,8# (30,7; 33,0)
ЧСС, уд. за хв.	72,0 (68,0; 82,5)	69,0 (57,5; 80,0)	77,0 (67,5; 80,0)	66,0 (60,7; 73,0)
САТ, мм рт.ст.	155,0 (150,0;165,0)	130,0* (120,0; 132,5)	152,5 (145,0; 160,0)	125,0* (121,2; 137,5)
ДАТ, мм рт.ст.	90,0 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 90,0)	87,5 (80,0; 96,2)	80,0 (76,2; 87,5)
ВІК, од.	-11,1 (-28,8; -6,1)	-25,0 (-40,3; 0)	-19,4 (-25,8; -10,3)	-25,1 (-42,8; -7,0)
Холест., ммоль/л	4,8 (4,5; 5,7)	4,7 (4,3; 4,8)	4,9 (4,7; 7,6)	4,6 (4,4; 5,2)
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,7; 5,7)	5,2 (4,8; 5,8)	6,4∞ (5,4; 8,3)	5,8 (4,9; 7,5)
Мікроальб., г/л	0,01 (0,00; 0,03)	0,01 (0,00; 0,09)	0,03 (0,00; 0,10)	0,02 (0,00; 0,07)
Креатинін, мкмоль/л	83,5 (69,2; 96,7)	100,0* (93,5; 110,0)	69,5 (61,7; 98,7)	93,5 (82,2; 106,5)
ШКФ, мл/хв./1.73 м ²	75,3 (58,6; 85,7)	58,2* (51,2; 66,2)	98,6∞ (68,7; 113,1)	76,6# (62,6; 99,1)
I ДДЗ, %	4,0 (2,0; 9,7)	6,0 (2,0; 12,0)	5,0 (0; 12,0)	4,0 (2,2; 7,0)
II ДДЗ, %	16,0 (11,0; 33,7)	29,0* (14,0; 40,5)	16,5 (13,7; 39,5)	21,0 (14,2; 22,0)
III ДДЗ, %	24,5 (17,2; 30,5)	26,0 (11,5; 36,5)	23,5 (19,7; 56,7)	25,5 (14,0; 32,2)
IV ДДЗ, %	16,0 (0,7; 41,7)	28,0* (4,0; 51,5)	16,5 (5,2; 37,7)	40,0# (18,5; 51,5)
V ДДЗ, %	10,5 (0,5; 36,5)	8,0 (0; 18,5)	0,6 (0; 7,7)	12,0 (3,5; 19,2)

Примітка 1. * - p<0,05 під час ФТ vs до ФТ.

Примітка 2. ∞ - p<0,05 до ФТ у трьох порівнюваних групах.

Примітка 3. # - p<0,05 під час ФТ у трьох порівнюваних групах.

До початку фармакотерапії спостерігається різниця в значенні ІМТ в досліджуваних групах: ІМТ = 27,4 кг/м² у пацієнтів без ожиріння та 30,9 кг/м² у хворих з ожирінням). Рівень ЧСС в обидвох групах знаходиться в межах нормокардії. Показник САТ в групах спостереження майже однаковий та відповідає 1-му ступеню АГ; ДАТ в групі без ожиріння – 1-му ступеню АГ, а в групі з наявністю ожиріння – високому нормальному рівню. ВНР спрямована у напрямку парасимпатикотонії, фізіологічної у випадку першої групи (ІМТ<30) та патологічної в другій (ІМТ>30). Рівень загального холестерину знаходиться в референтних межах. 75-перцентиль рівня холестерину групи з ожирінням є підвищеним на відміну від такої іншої групи (7,6⁷⁵ vs 5,7⁷⁵ ммоль/л). Рівень глікемії в групі без ожиріння не перевищує нормальні значення, в той час як у другій – спостерігається незначна гіперглікемія (6,4 ммоль/л). Також і 75-ий перцентиль по рівню глікемії групи з ІМТ>30 кг/м² є підвищеним та перевищує такий у пацієнтів з ІМТ<30 кг/м² (8,3⁷⁵ vs 5,7⁷⁵ ммоль/л). Показник медіани рівня креатиніну статистично не відрізняється. Значення ШКФ є вищим у групі з ожирінням (98,6 vs 75,3 мл/хв./1.73 м²), проти обидва показники знаходяться у референтних межах.

Субфракційний розподіл сироватки крові обох груп згідно ЛКС-метрії є практично ідентичним до початку ФТ. Так, в ньому переважають частки низько-, середньо- та крупно молекулярні розміром 11-150 нм, котрим відповідають катаболічно-, інтоксикаційно- та алерго-спрямовані зрушення. Субстратами їх є низько- та високомолекулярні ліпопротеїнові комплекси та імунні комплекси середнього розміру [24, 25]. Тобто, наявність ожиріння суттєво не впливає на характер субфракційного перерозподілу у пацієнтів з відсутністю дисліпедимії.

На тлі ФТ значення САТ у пацієнтів нормалізувалось в обох групах в рівній мірі, в той час як показник ДАТ залишився без динаміки. ВНР за фоні терапії у групі з нормальним ІМТ стає спрямованою у напрямку патологічної парасимпатикотонії (-25,0 vs -11,1 Од.), а в групі з ожирінням залишається без змін. Рівень глікемії по 75-му перцентилю на тлі ФТ перевищує такий у групі з ожирінням у порівнянні з нормальним ІМТ та відповідає гіперглікемії (7,5⁷⁵ vs

5,8⁷⁵ ммоль/л). Відмічається зростання рівня креатиніну у групі без ожиріння на 16,5 мкмоль/л (100,0 vs 83,5 мкмоль/л). Показник ШКФ знижується у даній групі на 17,1 мл/хв./1.73 м² (58,2 vs 75,3 мл/хв./1.73 м²) та відповідає функціональній нирковій недостатності.

Щодо субфракційного розподілу згідно з даними ЛКС-метрії достовірною динамікою реєструється у групі з нормальним ІМТ. Частки розміром 11-30 нм зростають на 13,0% (29,0 vs 16,0%). Тобто в даній групі на фоні терапії збільшився внесок катаболічно-спрямованих зрушень. У той же час у цій групі також зросли і частки розміром 71-150 нм на 12,0% (28,0 vs 16,0%). А значить терапія сприяла зростанню і внеску алерго-спрямованих зрушень. Дані зміни у даній групі асоціювалися з виникненням медикаментозної функціональної ниркової недостатності. В той же час у групі з ожирінням не відмічалось статистично достовірних змін на фоні лікування, проте у субфракційному перерозподілі домінуючими є частки розміром 71-150, внесок яких є більшим аніж у першій групі (40,0 vs 28,0%); рис. 5.1.

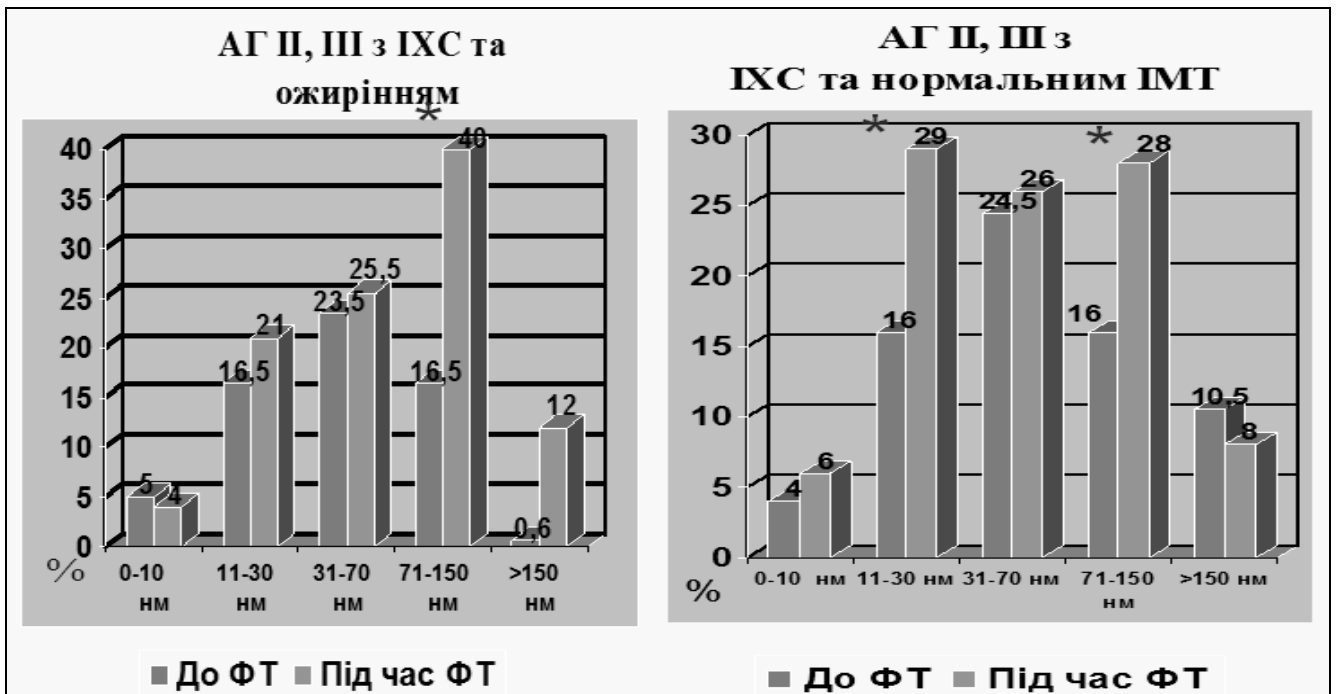


Рис. 5.1. Порівняння субфракційного розподілу на тлі ФТ комбінацією «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у пацієнтів з АГ II, III з ІХС та ожирінням та у хворих з АГ II, III з ІХС та нормальним ІМТ

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Таким чином, у групі з наявністю ожиріння не розвивалось порушення ниркової функції та зберігалась незначна гіперглікемія на тлі лікування. Також і за даними ЛКС-метрії не було відмічено динаміки на відміну від групи без ожиріння, де негативний вплив на ниркову функцію супроводжувався також і змінами субфракційного складу сироватки крові. Дана особливість може бути пов'язана з депонуванням лікарських засобів у жировій тканині, внаслідок чого концентрація їх у сироватці є менше та не викликає побічних ефектів, як у групі без ожиріння [14, 63].

Цукровий діабет 2 типу також був одним з найбільш частих коморбідних захворювань, тому була виділена окрема група пацієнтів (n=12) з наявністю окрім АГ та ІХС, також і ЦД. Дана група порівнювалась з групою пацієнтів (n=30) з АГ II, III стадії та ІХС без наявності ЦД.

Отже, до початку лікування комбінацією препаратів «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота у досліджуваних групах відмічаються такі відмінності: у групі АГ II, III, ІХС без ЦД медіана ІМТ відповідає підвищеній масі тіла ($27,7 \text{ кг/м}^2$), в той час як у групі АГ II, III, ІХС та наявністю ЦД медіана ІМТ вже відноситься до ожиріння 1 ступеню ($30,6 \text{ кг/м}^2$). Рівень САТ та ДАТ в обидвох групах відповідає 1 ступеню АГ. ВНР спрямована у напрямку парасимпатикотонії у групах спостереження. Медіана рівня загального холестерину статистично не відрізняється в обох групах. Медіана показника глікемії вища в групі з ЦД (8,1 vs 5,1 ммоль/л). Медіани показників креатиніну та ШКФ в обох групах статистично не відрізняються та знаходяться у межах нормальних значень ($p > 0,05$).

Далі в табл. 5.2 розглянуто вплив приєднання цукрового діабету на клінічні, лабораторно-інструментальні дані та особливості субфракційного розподілу сироватки на фоні застосування комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у хворих з АГ II, III у поєднанні з ІХС.

Таблиця 5.2

Динаміка клініко-лабораторних показників та характеристик ЛКС-метрії у пацієнтів з АГ II, III та ІХС в залежності від наявності цукрового діабету при застосуванні комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота».

Клінічні дані та ЛКС	Динаміка показників до та під час застосування ФТ			
	Група без ЦД (n=30)		Група з ЦД (n=12)	
	до ФТ	під час ФТ	до ФТ	під час ФТ
Вік, років	65,0±8,4		67,2±9,6	
ІМТ, кг/м ²	27,7 (26,2; 29,6)	27,8 (26,2; 29,8)	30,6∞ (28,5; 33,3)	29,4# (26,2; 31,4)
ЧСС, уд. за хв.	72,0 (67,0; 76,0)	59,0* (57,0; 70,7)	80,0* (74,0; 89,0)	74,0# (68,0; 87,5)
САТ, мм рт.ст.	155,0 (150,0; 165,0)	130,0* (125,0; 138,7)	150,0 (145,0; 160,0)	125,0* (120,0; 130,0)
ДАТ, мм рт.ст.	90,0 (80,0; 92,5)	80,0 (80,0; 90,0)	90,0 (80,0; 92,5)	80,0 (80,0; 85,0)
ВІК, од.	-13,1 (-32,3; -11,1)	-39,1* (-48,2; -20,5)	-12,5 (-21,3; 0)	-6,6# (-23,1; 8,3)
Холест., ммоль/л	5,2 (4,7; 5,2)	4,6 (4,4; 4,9)	4,8 (4,5; 4,9∞)	4,8 (4,4; 5,1)
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,7; 5,4)	4,9 (4,7; 5,2)	8,1∞ (7,1; 9,9)	6,5*# (6,0; 9,1)
Мікроальб., г/л	0 (0; 0,03)	0 (0; 0,03)	0,03 (0; 0,15)	0,06 (0; 0,09)
Креатинін, мкмоль/л	71,0 (67,5; 98,5)	98,5* (92,7; 111,0)	79 (63,5; 95,5)	100,0* (84,5; 108,5)
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	75,3 (58,6; 91,2)	63,3* (53,7; 70,6)	76,3 (64,9; 98,5)	60,8* (54,6; 82,8)
I ДДЗ, %	4,0 (2,0; 5,0)	5,0 (2,0; 11,0)	12,0 (3,0; 14,5)	6,0 (2,5; 10,5)
II ДДЗ, %	15,0 (11,0; 19,0)	23,5 (13,0; 32,2)	37,0∞ (14,5; 50,0)	22,0* (14,0; 30,0)
III ДДЗ, %	28,0 (23,5; 40,5)	23,5 (14,0; 36,5)	21,0 (10,5; 40,0)	28,0 (15,0; 34,5)
IV ДДЗ, %	7,0 (0; 41,5)	30,0* (1,5; 52,5)	21,0∞ (9; 40,0)	30,0 (20,0; 51,5)
V ДДЗ, %	13,0 (2,5; 46,0)	12,0 (2,0; 20,0)	0∞ (0; 1,6)	3,0 (0; 10,5)

Примітка 1. * - p<0,05 під час ФТ vs до ФТ.

Примітка 2. ∞ - p<0,05 до ФТ у трьох порівнюваних групах.

Примітка 3. # - p<0,05 під час ФТ у трьох порівнюваних групах.

Дані ЛКС демонструють переважання часток розміром 31-70 нм групі без ЦД, котрим відповідають інтоксикаційно-спрямовані зрушення та часток розміром 11-30 нм групі з ЦД, які виявляється при наявності катаболічно-спрямованих зсувів у сироватковому гомеостазі. При порівнянні двох груп відмічається переважання часток розміром 11-30 нм ДДЗ на 13,5% у групі з ЦД при співставленні з іншою групою (37,0 vs 15,0%) та розміром 71-150 нм на 14,0% (21,0 vs 7,0%), хоча 75-й перцентиль часток розміром 71-150 нм не відрізняється в досліджуваних групах. У той же час частки розміром більше 150 нм реєструються у групі без ЦД та відсутні у групі порівняння (13,0 vs 0%); рис. 5.2.

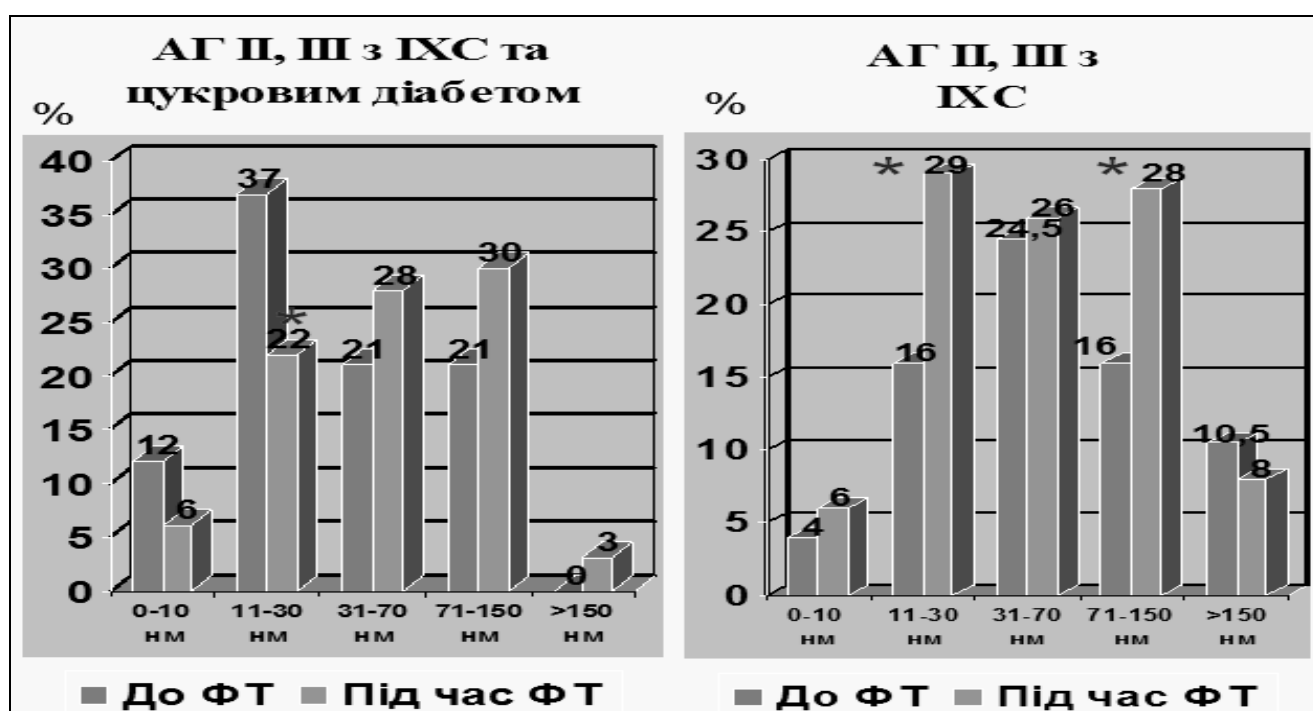


Рис. 6.24. Порівняння субфракційного розподілу на тлі ФТ комбінацією «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» у пацієнтів з АГ II, III з ІХС та ЦД та у хворих з АГ II, III з ІХС без ЦД.

Примітка 1. * - $p < 0,05$ на тлі ФТ vs до ФТ.

Таким чином, група з АГ II, III, ІХС та ЦД відрізняється по субфракційному складу переважанням катаболічно- та алерго-спрямованих зрушень, в той час як у групі без ЦД відмічається присутність аутоімунно-спрямованих зрушень та превалюють інтоксикаційно-спрямовані зсуви.

Проведена ФТ призвела до зниження ЧСС у групі порівняння на 13 уд./хв. (59 vs 72 уд./хв.), в той час як у групі з ЦД даний показник залишився без

динаміки (74 vs 80 уд./хв.). Показник САТ рівномірно знизився в обох групах та знаходиться у референтних межах, в той час як ДАТ залишився без динаміки. ВНР у групі порівняння стає спрямованою у напрямку патологічної парасимпатикотонії (-39,1 vs -13,1 Од.) на фоні лікування, в той час як в групі з ЦД вона залишається без динаміки. ФТ не вплинула негативно на рівень глікемії, а в групі з ЦД спостерігалось незначне зниження рівня глюкози, де за потребою використовувалась пероральна цукровознижувальна терапія (6,5 vs 8,1 ммоль/л). Також не відмічалось негативного впливу лікування на ліпідний обмін – рівень загального холестерину залишився в референтних межах в обох групах. На фоні проведеного лікування у групі порівняння зростає рівень креатиніну на 27,5 мкмоль/л (98,5 vs 71,0 мкмоль/л), а у групі з ЦД – на 21 мкмоль/л (100 vs 79 мкмоль/л). У той же час в групі порівняння відмічається зниження рівня ШКФ на 12 мл/хв./1.73 м² (63,3 vs 75,3 мл/хв./1.73 м²), а в групі з ЦД - на 15,5 мл/хв./1.73 м² (60,8 vs 76,3 мл/хв./1.73 м²). Таким чином в обох групах на фоні лікування виникає функціональна ниркова недостатність.

Дані ЛКС-метрії в динаміці ФТ у групі порівняння демонструють зростання часток розміром 71-150 нм на 23,0% (30,0 vs 7,0%). Тобто, терапія у групі порівняння призвела до активізації алерго-спрямованих зрушень. Також у даній групі зросли і частки розміром 11-30 нм по 75-му перцентилю на 13,2% (32,2⁷⁵ vs 19,0⁷⁵ %), а вони виявляються при наявності катаболічно-спрямованих зрушень. У групі з ЦД, навпаки, знижується внесок часток розміром 11-30 нм до субфракційного складу сироватки крові на 15,0% (22,0 vs 37,0%). Відповідно, у групі з наявністю ЦД, терапія вплинула на зниження катаболічно-спрямованих зрушень. Субфракційний склад в обох групах після лікування стає майже ідентичним, з превалюванням часток розміром 11-150 нм, тобто катаболічно-, інтоксикаційно- та алерго-спрямованих зрушень, у той час як до початку терапії відмічалась чітка різниця у субфракційному складу між двома групами. Слід відмітити, що хоча застосована комбінація препаратів «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» і призвела в обох групах до появи зниження функції нирок, але така зміна супроводжувалась різною динамікою у субфракційному

складі сироватки крові [156, 157, 164].

Отже, при наявності ожиріння у хворих на АГ II, III стадії з ІХС, комбінація «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» викликає зростання часток діаметром 71-150 нм до субфракційного розподілу, які є складовими анаболічного типу зрушень у гомеостазі. У хворих з ожирінням дана комбінація не призводить до розвитку медикаментозної ниркової дисфункції, що може бути пов'язано з депонуванням препаратів у жировій тканині та особливостями метаболізму при наявності підвищеного ІМТ. Така особливість потребує подальшого уточнення молекулярних механізмів, що запобігають розвитку дисфункції нирок у пацієнтів з наявністю ожиріння. У той же час, при наявності цукрового діабету 2 типу виникає зниження часток розміром 11-30 нм, які є складовими катаболічноподібних зрушень у гомеостазі, що супроводжується тимчасовим погіршенням функції нирок.

Таким чином, анаболічний тип зрушень у пацієнтів з приєднаним ожирінням до АГ з ІХС асоціюється зі збереженням функції нирок, в той час як приєднання ЦД до АГ з ІХС викликає превалювання катаболічноподібних зрушень у гомеостазі та розвиток ниркової дисфункції.

Список публікацій за темою розділу.

1. Tofan N., Shtanko V. Efficacy and safety of treatment in elderly patients with cardiac comorbid pathology depending on obesity presence. *Journal of hypertension, e-supplement 2, ESH 2016 Abstract Book*, 2016. Vol. 34, e448. (Abstract of 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection). (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку)

2. Tofan N., Shanko V. Influence of three treatment regimens on hemodynamic and metabolism in elderly with hypertension combined with coronary artery disease and obesity. *Journal of Hypertension, e-Supplement 1, ESH 2015 Abstract Book*, 2015. Vol. 33. E253. (Abstract of 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular

Protection). *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз та статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

3. Штанько В. А., Тофан Н. В. Вплив лікування на гемодинамічні параметри з урахуванням гіпертрофії лівого шлуночка серця та індексу маси тіла у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця у поєднанні з первинною артеріальною гіпертензією на фоні множинної коморбідності. *Український Кардіологічний Журнал, додаток 2: матеріали XI Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 18-20 вересня 2013 р. К., 2013. С. 74-75. (матеріали XI Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 18-20 вересня 2013 р.). (Внесок дисертанта: розробка концепції дослідження, аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, систематизація та оформлення тез до друку).*

4. Тофан Н. В. Корекція гомеодинамічних параметрів у пацієнтів літнього віку з первинною артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця в залежності від наявності гіпертрофії лівого шлуночка, ожиріння та множинної комор бідності. *Досягнення біології та медицини, 2015. № 25(1). С. 59-63.*

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно даним багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень, лікування АГ у пацієнтів літнього віку має таку ж значимість та ефективність, як і у пацієнтів середнього віку. Антигіпертензивна ФТ у них асоціюється зі зменшенням частоти виникнення фатального та нефатального інсульту, а також смертності від кардіо-васкулярних захворювань та від будь-якої іншої причини [22]. Для попередження, виявлення, оцінки та лікування підвищеного АТ, в тому числі і у пацієнтів літнього віку з АГ, в 2013 році були оновлені європейські рекомендації (ESC/ESH, 2013), в 2014 - американські (JNC 8) [15, 22].

Проте вибір комбінованої терапії для лікування АГ, в особливості при приєднанні до неї ІХС є нелегкою задачею, через особливості застосування лікарських засобів у даному віці. Серед них виділяють уповільнене всмоктування та розподілення препаратів, зниження швидкості їх біотрансформації, сповільнення елімінації [14, 17]. Також у пацієнтів літнього віку частіше виникають ускладнення від ФТ (у 31,3%), тому їм необхідно призначати як можна меншу кількість препаратів у мінімальній ефективній дозі, починати лікування з $\frac{1}{2}$ разової дози та повільно її підвищувати до встановлення індивідуальної здатності переносити лікарський засіб [63]. Суттєвим є факт розвитку у них нетипових, неадекватних щодо кількості уведеного препарату парадоксальних реакцій, небезпечної взаємодії декількох препаратів, частих гемодинамічних розладів у вигляді ортостатичної гіпотензії при призначенні, наприклад, діуретиків, антикоагулянтів, антиаритмічних препаратів [16, 17].

Незважаючи на сучасні методики вивчення епігенетичних предикторів виникнення та розвитку ССЗ, ефективність лікування все ж залишається низькою [165]. Недостатня якість ФТ та високий ризик ускладнень на тлі лікування у літніх пацієнтів потребує пошуку інформативних методів для оцінки гомеостатичних зрушень, вивчення впливу комбінованої ФТ на субфракційний склад біологічних рідин. У вирішенні цих питань заслуговують на увагу методи саногенетичного моніторингу, які дозволяють проводити полісистемну оцінку гомеостатичного

стану, враховують різноманітні міжмолекулярні взаємодії та роблять можливим відстежувати вплив лікування на молекулярному рівні, прогнозувати подальший перебіг захворювання [24]. Як відомо, система гомеостазу крові характеризується певним субфракційним складом (альбулярні та глобулярні білки, ліпопротеїни, імунні комплекси). Субфракційний склад, характер міжмолекулярних взаємодій між окремими субфракціями характеризується мінливістю, обумовленою патологічними процесами в організмі, введенням певних біологічно активних речовин чи лікарських засобів [24, 25].

Біофізичні лабораторні методи, що застосовуються (електрофорез, хроматографія, седиментація, дифузометрія, віскозиметрія), дозволяють проводити ідентифікацію окремих субфракцій макромолекул без врахування міжмолекулярних взаємодій. Проте, будь-яка біологічна рідина є полідисперсною, гетерогенною та багатокомпонентною системою [24].

Серед основних біофізичних методів достатньо інформативною є ЛКС, яка дозволяє зберігати нативність біологічного зразку та визначати характер субфракційного перерозподілу з врахуванням міжмолекулярних реакцій [25]. В клініці внутрішніх хвороб у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією можливості методу є недостатньо вивченими. Залишаються питання оцінки механізмів неефективності ФТ та прогнозу виникнення побічних реакцій, які можуть відображатися в напрямку гомеостатичних зрушень під впливом антигіпертензивної та антиішемічної ФТ.

Для вирішення вищезазначеної проблематики була поставлена така мета дослідження: оцінити особливості комбінованого застосування різних груп антигіпертензивних та антиангінальних препаратів у пацієнтів літнього віку для визначення критеріїв ефективності та безпечності ФТ АГ, поєднаної з ІХС.

Вивчення біохімічних показників у пацієнтів хворих на АГ II та III стадій, поєднаної з ІХС, показало, що до початку фармакотерапії у групі I та II відмічались мінімальна гіперхолестеринемія та незначна гіперглікемія (за даними 75-го перцентилю). Також і у групі III виявлялась незначна гіперглікемія та невелика гіперкреатиніемія. Але медіани усіх трьох основних досліджуваних

груп знаходились в межах референтних значень.

Проведена ЛКС-метрія показала, що у групі I у субфракційному розподілі сироватки крові відмічається переважання анаболічного типу гомеостатичних зрушень (47% випадків), що виражалось у суфракційному розподілі превалюванням часток з гідродинамічним розміром 71-150 нм (45%). В групі II домінуючим був гідролітичний тип гомеостатичних зрушень (44%), що асоційовалось зі зростанням часток діаметром 11-30 нм (48,2%). У групі III у більшості пацієнтів визначався гідролітичний тип зрушень (56%), що характеризувалось збільшенням часток діаметром 11-30 нм (48%). Що стосується групи IV (порівняльна група) – в ній рівнозначно представлені нормологічний та гідролітичний типи гомеостатичних зрушень (36,7%), що виражалось в субфракційному розподілі як вірогідне превалювання часток діаметром 31-70 нм – 30,0% та 71-150 нм – 28,0%; $p < 0,05$.

Таким чином, переважаючими частками у субфракційному розподілі сироватки крові пацієнтів з АГ II та ІХС є високо-молекулярні, розміром 71-150 нм, але також представлені і низькомолекулярні частки діаметром 11-30 нм. Щодо напрямків гомеостатичних зрушень, у даній групі превалює анаболічний тип.

У пацієнтів групи АГ III та ІХС та у хворих з ізольованою ІХС у субфракційному розподілі домінують низько-молекулярні частки розміром 11-30 нм, що своїм субстратом мають ЛПНЩ [24, 25]. А серед напрямків гомеостатичних зрушень переважаючим є гідролітичний тип [154].

Дану особливість гомеостатичних зрушень у досліджуваних хворих можна пояснити більш вираженим ураженням органів мішеней при АГ III та ІХС, на відміну від АГ II стадії. Наявність часток розміром 11-30 нм у групах I-III відображає спільний патогенетичний механізм АГ II, III та ІХС - наявність процесу атерогенезу [150-153].

Отже, хоча в досліджуваних групах і наявна така спільна риса у субфракційному розподілі як превалювання часток діаметром 11-30 нм, але водночас визначається чітка різниця як в напрямках гомеостатичних зрушень, так і в субфракційному розподілі. Диференційна здатність методики дозволяє

виділяти навіть гомеостатичні особливості усередині однієї нозоформи в залежності від стадії, що свідчить про високу чутливість та інформативність ЛКС-метрії. Таким чином, дана методика може використовуватися на достаціонарному етапі як скринінговий метод дослідження [129, 130].

У групі АГ II, поєднаної з ІХС, при вивченні гемодинаміки та біохімічних показників на тлі ФТ комбінацією «лізіноприл, ацетилсаліцилова кислота» відзначається досягнення цільових рівнів САТ, ДАТ (нижче 140/90 мм рт. ст.) та ЧСС на 3-тю добу ФТ, що виражалось фізіологічною парасимпатикотонією (ВІК: -8,1 Од.), відмічалось зростання рівня креатиніну крові на 18 мкмоль/л та зниження ШКФ на 22,2 мл/хв/1,73м² на 10-ту добу ФТ ($p < 0,05$).

Гомеостатичні особливості за даними ЛКС-метрії характеризуються зниженням змішаного типу зрушень, що виражалось у зменшенні внеску часток діаметром 71-150 нм на 18,5% до субфракційного розподілу.

Підвищення рівня креатиніну за впливу комбінації «лізіноприл, ацетилсаліцилова кислота» асоціюється зі зниженням часток діаметром 71-150 нм ($r = -0,70$). Дані частки своїм субстратом мають імунні комплекси середнього розміру [25]. Така висока ступінь кореляції зниження рівня середньо-молекулярних імунних часток при використанні данної комбінації може бути пов'язана з протизапальним ефектом ацетилсаліцилової кислота, яка інактивує фермент циклооксигеназу, внаслідок чого зменшується синтез медіаторів запалення: простагландинів, простацикліну та тромбоксанів [65]. А, як відомо, запуск реакції антиген-антитіло можливий у разі висбодження цих запальних медіаторів [166].

Отже, комбінація «лізіноприл, ацетилсаліцилова кислота» викликала розвиток медикаментозної ниркової дисфункції. Такий вплив лікування може бути пов'язаний з наявністю пацієнтів з латентною нирковою недостатністю, котрим не було відтитровано дозу лізіноприлу чи з розвитком побічної дії препарату, яка полягає в ураженні нирок, в даному випадку у розвитку функціональної ниркової недостатності [14, 63, 65]. Таким чином, оскільки елімінація лізіноприлу здійснюється через нирки, у пацієнтів з латентною

нирковою недостатністю потрібно корегувати початкову дозу в залежності від показників кліренсу креатиніну та підбирати підтримуючу дозу під контролем функціональних показників роботи нирок, з врахуванням концентрації калію та натрію у крові [14, 15].

Використання комбінації Ів викликає стабілізацію САТ в цільових межах на 3-тю добу ФТ, зміщення ВНР у напрямку патологічної парасимпатикотонії (ВІК = -42,8 Од.). Таку динаміку ВНР можна пояснити нейромодуючою дією препарату бісопролол [14, 17].

За даними ЛКС-метрії у сироватковому гомеостазі відмічається зростання гідролітичного типу на 18,2% з одночасним зниженням анаболічного на 27,3%, що у субфракційному розподілі виражалось вірогідним зменшенням внеску часток розміром вище 150 нм на 30,0%.

Слід зазначити, що викликані комбінацією Ів гомеостатичні зрушення не асоціювались з негативним впливом на ниркову функцію, на відміну від попередньої комбінації Іа.

Отже, додавання бісопрололу, вірогідно, дещо зменшує побічну дію лізиноприлу. Також, вплив бісопрололу на динаміку сироваткового гомеостазу клінічно супроводжувався зниженням активності симпато-адреналової системи, що виразилось у зміщенні показника ВІК у напрямку патологічної парасимпатитоконії.

Зниження показника ВІК за призначення комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» корелює зі зменшенням внеску часток діаметром більше 150 нм ($r=0,52$). Дані частки представляють собою високомолекулярні імунні комплекси, які синтезуються в організмі при наявності процесів аутосенсibiliзації та алергізації [24]. Так як препарат бісопролол впливає як на АТ, так і на ЧСС, то, вірогідно, додавання даного лікарського засобу сприяло зміщенню ВІК, який є інтегративним показником функціонального стану вегетативної нервової системи, розрахунок якого як раз і базується на значеннях ЧСС та ДАТ.

Вплив комбінації Іс на гемодинамічні параметри характеризується

досягненням цільових рівнів САТ, ДАТ та ЧСС на 3-тю добу ФТ. У субфракційному розподілі відмічається вірогідне зростання часток діаметром 71-150 нм на 25,2%, що маніфестувалось переважанням анаболічного типу зрушень серед усіх інших спектральних напрямків.

В данному випадку при додаванні індапаміду, також не відмічається ураження функції нирок, що можна пояснити нефропротективними якостями данного препарату [59]. Також додавання індапаміду викликає переважання у субфракційному розподілі часток розміром 71-150 нм, котрим відповідають середньо-молекулярні імунні комплекси. Дана особливість може бути обумовлена тим, що на відміну від лізиноприлу та бісопрололу, індапамід на 80% метаболізується у печінці, а так як будь-який лікарський засіб має властивості антигену [14], то тим самим пояснюється підвищення алерго- та аутоімунноподібних реакцій, для яких властиві дані частки. Деякі дослідження інтерпретують таке підвищення як синдром алергічної реакції *in vivo* [166].

Зменшення показника САТ при використанні комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» асоціюється зі зростанням часток діаметром 71-150 нм ($r=-0,73$). Субстратом даних часток є імунні комплекси середнього розміру. Як свідчать численні дослідження, позитивний ефект ФТ асоціюється зі збільшенням анаболічного типу спектральних зрушень, а складовими даного типу як раз ї є вищезазначені частки. Так, наприклад, період реконвалесценції пневмонії характеризується збільшенням високомолекулярної фракції часток плазми крові, які є складовими анаболічного типу зрушень у гомеостазі [24, 25, 104].

Таким чином, усі застосовані комбінації препаратів викликали покращення гемодинаміки, що і демонструє їх ефективність. Лікувальний режим, котрий включав в себе «лізиноприл, ацетилсаліцилова кислота» хоча і нормалізує основні гемодинамічні показники, але замість нефропротекторного ефекту лізиноприлу в данному випадку спостерігався, навпаки, нефротоксичний. В той же час комбінація Ів продемонструвала свою додаткову ефективність, яка проявилась у впливі на ВНР: зміщення ВК у напрямку патологічної парасимпатикотонії.

Отже, можна виділити наступні критерії ефективності застосування комбінацій препаратів «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі АГ II з ІХС: вірогідне зниження САТ, що корелює зі зростанням часток розміром 71-150 нм, складових анаболічного типу, під впливом комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» ($r=-0,73$); зниження ВК, яке асоціюється зі зменшенням внеску часток більше 150 нм, під впливом комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» ($r=0,52$).

Критерієм небезпечності в даній групі є зростання рівню креатиніну що корелює зі зниженням часток діаметром 71-150 нм, під впливом комбінації «лізиноприл, ацетилсаліцилова кислота» ($r=-0,70$).

У групі АГ III, поєднаної з ІХС, на тлі фармакотерапії комбінацією Па при вивченні гемодинаміки та біохімічних показників визначається досягнення цільових рівнів САТ та ДАТ на 3-тю добу ФТ, спрямування медіани ВК у напрямку патологічної парасимпатикотонії (ВК=-24,0 Од.), зростання рівня креатиніну крові на 22,5 мкмоль/л та зниження ШКФ на 25,4 мл/хв/1,73м².

Гомеостатичні зміни за даними ЛКС-метрії характеризуються зростанням змішаних зрушень на 28,1%, в основному за рахунок часток розміром 71-150 нм, внесок яких вірогідно підвищився на 26,5%. Одночасно визначалось зниження гідролітичного типу на 24,9%.

Таким чином, при застосуванні данної комбінації, яка включала в себе лізиноприл, також розвивається ураження функції нирок як прояв його побічної дії. Хоча данний препарат і рекомендовано для нефропротекції у пацієнтів з АГ [22], проте залишається питання можливості використання ІАПФ при хронічному захворюванні нирок, так як дані препарати здатні викликати підвищення рівня креатиніну та посилювати гіперкаліємію. Ранніми маркерами негативної дії ІАПФ є незворотне зниження ШКФ та прирост рівня креатиніну більш ніж на 20% від початкових показників. Така ситуація може розвинути в перші 2 місяці використання ІАПФ та повинна максимально рано діагностуватися для запобігання незворотнього зниження ниркової функції. І тому приріст рівня креатиніну протягом першого тижня ФТ є абсолютним показанням для відміни

даних препаратів [14, 15, 63, 65, 167].

Слід зазначити, що в жодного з досліджуваних пацієнтів не розвинулось таке підвищення рівня креатиніну, яке би перевищувало 20% його початкового значення. Проте такий приріст був безперервно градієнтним, тому препарат відмінено в тих хворих (88,5%), у кого розвинулась функціональна ниркова недостатність. Після відміни препарату функціональні показники нирок повернулись до висхідних нормальних значень.

Підвищення рівню креатиніну під впливом комбінації «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» асоціювалось зі зниженням гідролітичного типу гомеостатичних зрушень ($r=-0,53$) та зростанням змішаного ($r= 0,62$). Отже, в даному випадку, змішаний тип, який включає в себе в тому числі інтоксикаційно- та дистрофічноподібні зрушення є гомеостатичним маркером небезпечності фармакотерапії. Так, дистрофічно-подібні зрушення збільшуються при наростанні важкості нефротичного синдрому, при наростанні важкості міастенії (збільшуються частки розміром 6-15 нм), а також при моделюванні інфаркту міокарда у щурів (підвищуються низькомолекулярні частки) [108, 127, 128].

Комбінація ІІв приводить до стабілізації САТ, ДАТ та ЧСС в цільових межах на 4-гу добу ФТ, що супроводжується фізіологічною парасимпатикотонією (ВІК=-14,8 Од.), викликає появу діагностично-незначущої мікроальбумінурії (0,1 Г/л).

За даними ЛКС-метрії під впливом вищезазначеної комбінації відмічається вірогідне зменшення внеску часток діаметром 11-30 нм на 17,0% та вірогідне зростання часток розміром 71-150 нм на 20,0%.

Таким чином, додавання індапаміду сприяє проявленню його нефропротекторної функції, яка виражалась у відсутності негативного впливу на функцію нирок. Ця його властивість пов'язана зі здатністю знижувати мікроальбумінурію. Так, у подвійному сліпому порівняльному дослідженні NESTOR, яке включало в себе 570 спостережень та тривало 1 рік, доведено здатність індапаміду зменшувати мікроальбумінурію на 35% у пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу [168]. По антипротеїнуричному ефекту індапамід виявився

рівноефективним представнику такого класу ІАПФ як еналаприлу [169]. Мікроальбумінурія сама по собі є незалежним фактором ризику серцево-судинних ускладнень та є раннім маркером порушення функції нирок [22]. Отже, хоча на тлі даної комбінації і відмічалось діагностично незначуще підвищення мікроальбумінурії, але при цьому не розвивалось підвищення креатиніну та зниження ШКФ.

Також індапамід викликав зниження часток розміром 11-30 нм, субстратом яких є ЛПНЩ та які відносяться до катаболічно-спрямованих спектральних зрушень [25]. Така динаміка ЛКС може бути пов'язана з антитромбоцитарним ефектом індапаміду [17], а також доведена здатність препарату знижувати ризик інсульту у осіб похилого віку, в незалежності від додання періндоприлу [170].

Зниження САТ при застосуванні комбінації Ів асоціювалось зі зростанням часток 71-150 нм, складових анаболічного типу зрушень у гомеостазі ($r = -0,66$), а зменшення ДАТ супроводжувалось зниженням внеску часток діаметром 11-30 нм, складових катаболічноподібних зрушень ($r = 0,59$). Так, дослідження хворих з інфарктом міокарда показало, що в сироватковому гомеостазі у них превалюють катаболично-подібні зрушення, які чітко відрізняються від спектрів здорових осіб [107]. Також, було доведено, що у хворих на ІХС в спектральному складі плазмових білків превалюють катаболічноподібні зрушення, які складають 75% [109]. Отже, зниження зазначених зрушень є маркером позитивного впливу на стан сироваткового гомеостазу.

Вплив комбінації Іс на гемодинамічні параметри та біохімічні показники характеризується зниженням до рекомендованих значень САТ, ДАТ та ЧСС на 4-ту добу ФТ, що маніфестувалось фізіологічною парасимпатикотонією (ВІК= -14,3 Од.), зростанням рівня креатиніну крові на 31 мкмоль/л та зниженням ШКФ на 18,5 мл/хв/1,73м². Водночас визначається поява білка в сечі (0,1 Г/л). Отже, можна відмітити нівелювання нефропротекторної дії індапаміду при додаванні ізосорбїду динітрату.

За даними ЛКС-метрії відмічається зростання внеску часток діаметром 31-70 нм на 14% (складових гідролітичного типу спектральних зрушень); ($p < 0,05$).

Підвищення рівню креатиніну під впливом комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динїтрат, ацетилсалїцилова кислота» асоціювалось з вірогідним збільшенням внеску часток розміром 31-70 нм ($r= 0,68$). Дані частки відносяться до інтоксикаційноподібних гомеостатичних зрушень [25]. Так, зростання зазначених середньо-молекулярних часток на 3-тю добу було продемонстровано на моделі токсичного гепатиту, після введення тваринам 50% розчину чотирьох хлористого вуглецю (CCl_4). Дана модель була розроблена колективом авторів під керівництвом Бажори Ю. І. як критерій біофізичної діагностики токсичного впливу хімікатів на організм [121].

Отож, при додаванні ізосорбїду динїтрату знову маніфестується функціональна ниркова недостатність у вигляді зростання рівня креатиніну та зниження ШКФ. Це може бути пояснено збільшенням розвитку вже існуючої вазодилатації при кардіальному фіброзі за рахунок збільшення нітратами венозного депонування, що, в свою чергу, викликає зниження ниркового кровотоку та клубочкової фільтрації, затримку натрію та води [14, 17]. Існують експериментальні дані, які вказують на можливість розвитку ендотеліальної дисфункції під впливом прийому нітратів (ендотелін-залежна активація оксидазної активності), яка, в свою чергу, може викликати розвиток прогресування ураження нирок при вже існуючій початковій формі ниркової недостатності, котра є досить частою у хворих літнього віку [171]. Зниження продукції оксиду азоту в судинному ендотелії призводить до зменшення функціонуючих нефронів, зниження клубочкового кровотоку з одночасним підвищенням судинної резистентності аферентної та еферентної артеріол, зменшення ультрафільтрації та ШКФ, зниження секреції реніну і екскреції натрію [172]. Потенціюючими механізмами погіршення ураження нирок при ендотеліальній дисфункції є: оксидативний стрес, дефіцит L-аргініну, збільшення рівня асиметричного диметил аргініну [173].

Підвищення рівню креатиніну під впливом комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динїтрат, ацетилсалїцилова кислота» асоціювалось зі збільшенням внеску часток розміром 31-70 нм ($r= 0,68$). Це

середньо-молекулярні частки, які входять до інтоксикаційно-спрямованих зрушень, котрі, в свою чергу, є складовими гідролітичного типу гомеостатичних зрушень [25]. А як відомо, підвищення рівня креатиніну як раз і супроводжується різними проявами інтоксикації та порушеннями обміну речовин: метаболічним ацидозом, електролітними порушеннями, азотемією, підвищенням сечовини, сечової кислоти, індікана, гіперкаліємією, гіпонатріємією, анемізацією, порушенням водного балансу. Клінічно вищевказані прояви інтоксикації проявляються ураженням центральної (набряк мозку, кома), периферичної нервової системи (полінейропатія, парези), уремичним гастритом, уремичним ентероколітом, метаболічною кардіоаміопатією, лівошлунковою недостатністю, уремичним перикардитом, уремичним пневмонітом, уремичним плевритом [175].

Порівняння застосованих комбінацій демонструє, що усі вони викликають покращення гемодинаміки, що демонструє їх ефективність. Обидві комбінації Пв та Пс викликали появу мікроальбумінурії. Водночас, лікувальні режими «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» та «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбідну динітрат, ацетилсаліцилова кислота» призводять до розвитку медикаментозної ниркової дисфункції. В свою чергу, комбінація «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» є безпечною, бо не викликає порушення ниркової функції.

Отже, критеріями ефективності є зниження САТ під впливом комбінації «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота», що корелює зі зростанням часток розміром 71-150 нм ($r=-0,66$) та зниженням ДАТ, яке асоціюється зі зменшенням внеску часток 11-30 нм ($r= 0,59$).

Відповідно, критеріями небезпечності в даній групі є такі спектральні зміни як зниження гідролітичного типу ($r=-0,58$) і зростання змішаного ($r=0,62$), які корелюють зі зростанням рівня креатиніну під впливом комбінації «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота»; а також збільшення внеску часток розміром 31-70 нм, що асоціюється зі зростанням рівня креатиніну під впливом комбінації «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» ($r= 0,68$).

В досліджуваних групах АГ II з ІХС та АГ III з ІХС застосовувались спільні для обох груп комбінації препаратів: «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» та «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота».

Порівняння впливу комбінації «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» в групах I та II виявило, що показники САТ та ДАТ в обох групах досягають цільового для пацієнтів літнього віку рівня – нижче 140/90 мм рт. ст. У групі II на тлі лікування розвинулась медикаментозна ниркова дисфункція, яка маніфестувалась специфічними змінами в ЛКС: вірогідним зростанням змішаних зрушень за рахунок часток діаметром 71-150 нм та зниженням гідролітичного типу. Дана комбінація була безпечною для пацієнтів групи I, що за даними ЛКС проявилось зниженням анаболічного типу за рахунок вірогідного зниження часток розміром більше 150 нм та зростанням гідролітичного типу зрушень.

В групі II, в якій розвинулась ренальна дисфункція, також визначалась кореляція між зростанням креатиніну, зниженням гідролітичного та зростанням змішаного типу, $p \leq 0,05$ [175]. Отже, у групі АГ III з ІХС, препарат лізіноприл проявив свій побічний ефект, що може бути пов'язано з більшою вираженістю нефросклерозу, характерного саме для 3 стадії АГ. А при більшій ураженості нирок виникають умови для прояву побічного ефекту будь-якого препарату [172]. Також слід відмітити, що для літнього віку характерно сповільнення екскреції [14]. Окрім того, можна припустити, що серед досліджених пацієнтів були і такі, у котрих не було діагностовано приховану ниркову недостатність на долікувальному етапі [63, 65]. В даному випадку необхідно провести корекцію режиму дозування препарату та моніторинг ниркових функціональних показників з можливою його відміною при подальшому різкому зростанні рівня креатиніну крові та зниженні ШКФ. Виявлені зміни ЛКС такі як зростання змішаного змішаного типу з одночасним зниженням гідролітичного можуть бути корисним маркером для запобігання подальшого прогресування ниркової недостатності та дозволяють завчасно корегувати та оптимізувати призначену ФТ.

Порівняння впливу комбінації «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групах I та II виявило, що рівні САТ та ДАТ також

досягають цільових показників в обох групах дослідження. В групі II відмічалась наявність мікроальбумінурії на відміну від групи I (0,1 vs 0 Г/л). Дана комбінація була безпечною в обох групах, що маніфестувалось специфічною для кожної з груп динамікою ЛКС.

На тлі ФТ комбінацією «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» у групі I за 75-м перцентилем відмічалось вірогідне зростання часток розміром 71-150 нм на 25,2%. Водночас в групі II відмічалось значуще зниження часток розміром 11-30 нм на 17% та одночасне зростання часток розміром 71-150 нм на 20%. Отже, в обох групах на тлі вищезазначеної комбінації зростають частки 71-150 нм, субстратом яких є імунні комплекси середнього розміру та які відносяться до анаболічного типу, а зростання анаболічного типу, за даними багатьох дослідників, асоціюється з потивним ефектом ФТ [24, 25, 104]. Зменшення показника САТ при використанні комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» асоціюється зі зростанням часток діаметром 71-150 нм ($r=-0,73$). Водночас у пацієнтів групи II також ще знижуються частки розміром 11-30 нм, які відносять до катаболічно-спрямованих зрушень. Це може свідчити про те, що в даній групі на тлі зниження катаболічних процесів, відбувається зростання анаболічних процесів. Зниження САТ при застосуванні даної комбінації у групі II асоціювалось зі зростанням часток 71-150 нм ($r=-0,66$), а зменшення ДАТ супроводжувалось зниженням внеску часток діаметром 11-30 нм ($r=0,59$).

Спільним критерієм ефективності ФТ у групах I та II при використанні комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» є зростання часток розміром 71-150 нм, що асоціювалось зі зниженням САТ. У той же час, у групі II дана комбінація викликала також і зниження часток розміром 11-30 нм, субстратом яких є ЛПНЩ, та які відносяться до катаболічного типу спектральних зрушень [25]. Зменшення цих часток корелювало зі зниженням значення ДАТ. Таким чином, в групі II виявлено додатковий гомеостатичний критерій ефективності, а проведена ФТ викликала зниження катаболічно-спрямованих зрушень.

Отже, додавання індапаміду в обох групах I та II продемонструвало його нефропротективний ефект, який супроводжувався схожими змінами параметрів ЛКС в досліджуваних групах. Нефропротекторний ефект даного препарату підтверджено у багатьох дослідженнях. Так, індапамід за даною властивістю перевищує гідрохлортіазид за рахунок пригнічення активності карбагідрази, менш впливає на мікроальбумінурію у порівнянні з еналаприлом та не призводить до значущої гіпокаліємії [57, 58, 60].

При приєднанні до АГ з ІХС такої супутньої патології як ожиріння, на тлі ФТ комбінацією «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота», відмічається досягнення цільових меж САТ та підвищений рівень глікемії (згідно 75-го перцентилу) - 5,8 (4,9; 7,5) vs 5,2 (4,8; 5,8) ммоль/л у порівнянні з групою з нормальним ІМТ. У групі з нормальним ІМТ зростав рівень креатиніну крові на 16,5 мкмоль/л та знижувався показник ШКФ на 17,1 мл/хв/1.73 м².

За даними ЛКС-метрії в групі з нормальним ІМТ збільшувався внесок часток діаметром 11-30 нм на 13,0% та часток розміром 71-150 нм на 12,0%. У той же час у групі з ожирінням не відмічалось статистично достовірних змін на тлі лікування, проте у субфракційному перерозподілі домінуючими є частки діаметром 71-150 нм, внесок яких є більшим, аніж у групі порівняння (40,0 vs 28,0%), $p < 0,05$.

Таким чином, у групі з наявністю ожиріння не розвивалось порушення ниркової функції та не було відмічено динаміки ЛКС-метрії на відміну від першої групи, де негативний вплив на ниркову функцію супроводжувався також і змінами субфракційного складу сироватки крові. Дана особливість може бути пов'язана з депонуванням лікарських засобів у жировій тканині, внаслідок чого концентрація їх у сироватці є менше та не викликає побічних ефектів, як у групі без ожиріння [14, 63].

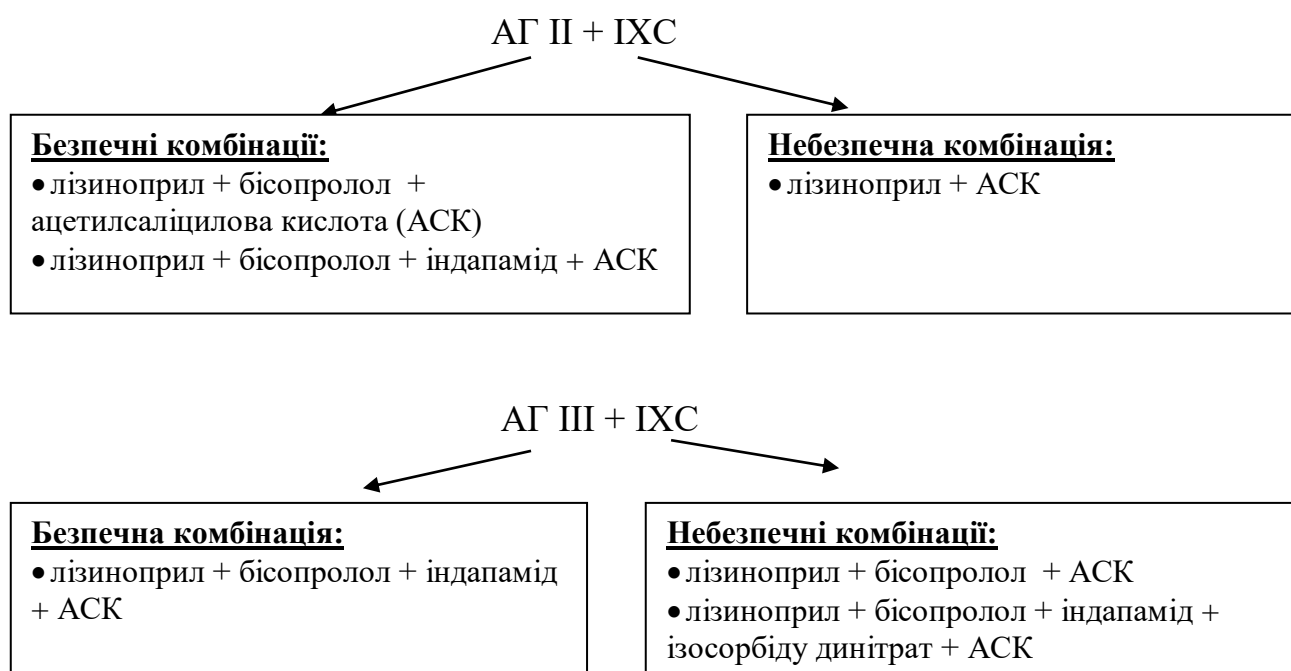
При приєднанні до АГ з ІХС такого супутнього захворювання як ЦД 2 типу на тлі терапії комбінацією «лізиноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» визначалось зниження САТ, зростання рівня креатиніну крові на 21 мкмоль/л та зниження показника ШКФ на 15,5 мл/хв/1.73 м². У той же час у групі порівняння

без ЦД 2 типу також відмічалось зростання рівня креатиніну крові на 27,5 мкмоль/л та зниження рівня ШКФ на 12 мл/хв/1.73 м² (p<0,05).

За даними ЛКС-метрії у порівняльній групі визначається зростання часток розміром 71-150 нм на 23,0% та часток діаметром 11-30 нм на 13,2%. У групі з ЦД 2 типу знижується внесок часток розміром 11-30 нм до субфракційного складу сироватки крові на 15,0% (p<0,05).

Таким чином, хоча застосована комбінація препаратів і призвела в обох групах (з наявністю та відсутністю ЦД) до появи медикаментозної дисфункції нирок, але така зміна супроводжувалась різною динамікою на субфракційному рівні. Така відмінність вірогідно зумовлена впливом супутньої патології – цукрового діабету 2 типу.

Узагальнення вищевказаного представлено в наступній схемі.



Таким чином, методика ЛКС дозволяє диференціювати різні стадії АГ до початку ФТ та оцінити вплив різних схем антигіпертензивної та антиішемічної ФТ на гомеостатичний стан сироватки крові. Виявленні зрушення у сироватці крові корелюють з загально-прийнятими клініко-лабораторними даними, що дає можливість проводити комплексну оцінку ефективності лікування, вивчати механізми розвитку побічних реакцій застосованих препаратів, тим самим підвищуючи безпечність ФТ.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуального завдання клінічної фармакології, яке полягає у визначенні критеріїв ефективності та безпечності фармакотерапії артеріальної гіпертензії у поєднанні з ішемічною хворобою серця при комбінованому застосуванні препаратів «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» у пацієнтів літнього віку, на підставі зрушень сироваткового гомеостазу, визначених лазерною кореляційною спектроскопією.

1. До початку лікування, за даними лазерної кореляційної спектроскопії, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II та ішемічною хворобою серця переважає анаболічний тип гомеостатичних зрушень (47,0 %), а у пацієнтів з артеріальною гіпертензією III та ішемічною хворобою серця – гідролітичний (44,0 %; $p < 0,05$). Наявність часток розміром 11-30 нм у групах I-III відображає спільний патогенетичний механізм розвитку артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця - атерогенез.

2. У групі з артеріальною гіпертензією II, поєднаної з ішемічною хворобою серця, на тлі фармакотерапії комбінацією «лізіноприл, ацетилсаліцилова кислота» знижується змішаний тип гомеостатичних зрушень за рахунок часток розміром 71-150 нм на 18,5 %. Використання комбінації «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» призводить до зниження гідролітичного типу зрушень на 18,2 % та зростання анаболічного на 27,3 %, в той час як комбінація «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» ініціює зростання анаболічного типу зрушень за рахунок часток 71-150 нм на 25,2 % ($p < 0,05$). У групі з артеріальною гіпертензією III, поєднаної з ішемічною хворобою серця, на тлі фармакотерапії комбінацією «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» вірогідно зростає змішаний тип зрушень на 28,1 % за рахунок збільшення внеску часток розміром 71-150 нм на 26,5 % та одночасно достовірно знижується гідролітичний тип на 24,9 %. Комбінація «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» приводить до вірогідного зниження часток розміром 11-30 нм на 17,0 % та зростання часток розміром 71-150 нм на 20,0 %.

Під впливом комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динїтрат, ацетилсалїцилова кислота» зростає внесок часток розміром 31-70 нм на 14,0 % ($p < 0,05$).

3. Порівняння впливу комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсалїцилова кислота» в групах з артеріальною гіпертензією II і ішемічною хворобою серця та з артеріальною гіпертензією III і ішемічною хворобою серця виявило, що в обох групах досягнуті цільові показники систолічного артеріального тиску для осіб літнього віку, але водночас у групі з артеріальною гіпертензією III та ішемічною хворобою серця розвинулась медикаментозна ниркова дисфункція. В той же час комбінація «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсалїцилова кислота» є безпечною для хворих обох груп спостереження.

4. При наявності ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію II, III з ішемічною хворобою серця, комбінація «лізиноприл, бісопролол, ацетилсалїцилова кислота» викликає зростання часток діаметром 71-150 нм у субфракційному розподілі та не призводить до медикаментозної ниркової дисфункції. При наявності цукрового діабету 2 типу виникає зниження часток розміром 11-30 нм, що супроводжується погіршенням функції нирок ($p < 0,05$).

5. Визначені наступні критерії ефективності при застосуванні комбінацій препаратів у групі з артеріальною гіпертензією II та ішемічною хворобою серця: зниження систолічного артеріального тиску під впливом комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсалїцилова кислота», що корелює зі зростанням часток 71-150 нм ($r = -0,73$); зниження вегетативного індекса Кердо під впливом комбінації «лізиноприл, бісопролол, ацетилсалїцилова кислота», що асоціюється зі зменшенням внеску часток >150 нм у групі ($r = 0,52$). Критерієм небезпечності в даній групі було зростання рівню креатиніну під впливом комбінації «лізиноприл, ацетилсалїцилова кислота», що корелює зі зниженням часток 71-150 нм ($r = -0,70$). Виділено такі критерії ефективності при використанні вивчаємих комбінацій у групі з артеріальною гіпертензією III та ішемічною хворобою серця: зниження систолічного артеріального тиску під впливом комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсалїцилова кислота» асоціюється зі зростанням

часток розміром 71-150 нм ($r=-0,66$) та зниження діастолічного артеріального тиску, що корелює зі зменшенням внеску часток 11-30 нм ($r=0,59$). Критерієм небезпечності в даній групі було зростання рівня креатиніну під впливом комбінації «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» зі зниженням гідролітичного типу ($r=-0,58$) і зростанням змішаного ($r=0,62$); також під впливом комбінації «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» відмічалась кореляція між рівнем креатиніну та частками розміром 31-70 нм ($r=0,68$, $p<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для запобігання розвитку медикаментозної ниркової дисфункції літнім пацієнтам з АГ II та ІХС не рекомендовано застосування комбінації «лізіноприл, ацетилсаліцилова кислота», а пацієнтам з АГ III та ІХС не рекомендовано застосування комбінацій «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота»; «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динітрат, ацетилсаліцилова кислота».

2. Моніторингу повинні підлягати такі зміни у гомеостазі як зниження анаболічного типу зрушень (зменшення часток 71-150 нм) при застосуванні комбінації «лізіноприл, ацетилсаліцилова кислота» у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II та ішемічною хворобою. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією III та ішемічною хворобою небезпечним є визначення зростання змішаного варіанту зрушень у гомеостазі з одночасним зниженням гідролітичного типу при застосуванні комбінації «лізіноприл, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота» та збільшення часток 31-70 нм при використанні комбінації «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбїду динітрат, ацетилсаліцилова кислота».

3. У разі виявлення вищезазначених змін у гомеостазі при використанні вказаних комбінацій необхідно контролювати показники функції нирок та відмінити дані комбінації за розвитку ниркової дисфункції.

4. Для підвищення ефективності фармакотерапії пацієнтам з АГ II та ІХС

рекомендовані комбінації «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ізосорбиду динітрат, ацетилсаліцилова кислота» та «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота», а пацієнтам з АГ III та ІХС рекомендована комбінація «лізиноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. Аналітично-статистичний посібник / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. Київ: Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска», 2013. 239 с.
2. Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції / Є. П. Свіщенко, Ю. М. Сіренко. *Український кардіологічний журнал. Додаток 1*. 2010. С. 6-21.
3. Проблеми здоров'я та медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах (посібник) / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. Київ: Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска», 2017. 300 с.
4. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах. Аналітично-статистичний посібник / за ред. В. М. Корнацького, А. П. Дорогого, Т. С. Манойленко. Київ: Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска», 2012. 117 с.
5. Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України (Київ, 18-20 вересня, 2013 р.) / за ред. В. О. Шумакова. *Український кардіологічний журнал. Додаток 4*, 2013. С. 22-29.
6. Горбась І. М., Смирнова І. П., Кваша О. О., Дорогой А. П. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень. *Артеріальна гіпертензія*. 2010. № 6 (14). С. 51-82.
7. Franklin S. S., Larson M. G., Khan S. A. et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 1245-1250.
8. Kannel W. B. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Amer. J. Cardiology*. 2000. Vol. 85. P. 251-255.

9. Port S., Dener L., Jennrich L. et al. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 175-180.
10. Kokubo Y., Kamide K., Okamura T. et al. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort. The Suita Study. 2008. Vol. 52. P. 652-659.
11. Vasan R. S., Larson M. G., Leip E. P. et al. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *New Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1291-1297.
12. PROGRESS Collaborative Group Randomized of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001. Vol. 358. P. 1033-1041.
13. Kearney P., Whrelton M., Reynolds K. Worldwide prevalence of hypertension: a systemic review. *J. Hypertension*. 2004; 22: 11-19.
14. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева, 5-е изд. испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2015. С. 287-297.
15. James P. A., Oparil S., Carter B. L. et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311(5): 507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427
16. Kjeldsen S. E., Stenehjem A. E., Os I., Hedner T. Treatment of high blood pressure in the elderly. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management. *Via Medica*, 2012. P. 57-58.
17. Клиническая фармакология: Национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепяхина, В.И. Петрова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с.
18. Штанько В. А., Тофан Н. В. Особенности структуры коморбидности и комбинированной фармакотерапии при ишемической болезни сердца в сочетании с первичной артериальной гипертензией в пожилом возрасте. *Досягнення біології та медицини*, 2013. № 21(1). С. 47–51.
19. Тофан Н. В. Корекція гемодинамічних параметрів у пацієнтів літнього віку з первинною артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця в

залежності від наявності гіпертрофії лівого шлуночка, ожиріння та множинної коморбідності. *Досягнення біології та медицини*, 2015. № 25(1). С. 59–63.

20. Tofan N. V., Marish M. Yu., Shtanko V. A. Peculiarities of pharmacotherapy in arterial hypertension and comorbid pathology. *Medical-Surgical Journal*, 2015. № 119 (4). P. 1092–1097.

21. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за редакцією В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. Київ: МОРІОН, 2016. 192 с.

22. Baguet J. P., Barone-Rochette G., Mallion J. M. Hypertension and coronary heart disease. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management. *Via Medica*, 2012. P. 25-26.

23. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens.*, 2013. Vol. 31(7). P. 1281-357.

24. Запорожан В. Н., Носкин Л. А., Кресюн В. Й. Факторы и механизмы саногенеза: монография. Одесса: ОНМедУ, 2014. С. 217-334.

25. Бажора Ю.И., Носкин Л.А. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине: монография. Одесса: «Друк», 2002. 400 с.

26. Харченко Е. П. Артериальная гипертензия: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения. *Терапевтический архив*, 2015. № 1 (87). С. 100-104.

27. Носкин Л. А., Паненко А. В., Романчук А. П. Дифференциация патологии сосудистой системы в условиях санаторно-курортной реабилитации. *Вестник восстановительной медицины*, 2004. № 3 (9). С. 41-45

28. Хижняк Е.В. Диагностическая и прогностическая значимость исследования субфракционного состава сыворотки крови у больных с острым Q инфарктом миокарда: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.11 / ОГМУ. О., 2008. 170 с.

29. Худякова О. И., Димов Г. П. Субфракционный состав плазмы крови у лиц с метаболическим синдромом. *Вестник Челябинского государственного университета*, 2015. № 21 (376). Биология. Выпуск 3. С. 142-147.
30. Lopez A. D., Mathers C. D., Ezzati M. et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, 2006. Vol. 367, № 9524. P. 1747–1757.
31. Turnbull F., Neal B., Ninomiya T. et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger people: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2008. Vol. 336, no. 7653. P. 1121–1123.
32. Schall P., Wehling M. Treatment of arterial hypertension in the very elderly: a meta-analysis of clinical trials. *Arzneimittel-Forschung*, 2011. Vol. 61, no. 4. P. 221–228.
33. Beckett N. S., Peters R., Fletcher A. E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *New England Journal of Medicine*, 2008. Vol. 358, no. 18. P. 1887–1898.
34. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003. Vol. 42. P. 1206-1252.
35. Whelton P. K., Appel L. J., Espeland M. A. et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of non-pharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA*, 1998. Vol. 279. P. 839-846.
36. Sacks F. M., Svetkey L. P., Vollmer W. M. Et. Al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*, 2001. Vol. 344. P. 3-10.
37. Viera A. J., Nentze D. M. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am. Fam. Phisician*, 2010. Vol. 82 (12). P. 1471–1478.
38. Евдокимова А. Г., Евдокимов В. В., Сметанин А. В и др. Артериальная гипертензия и высокий риск сердечно–сосудистых осложнений: фокус на лизиноприл. *Трудный пациент*, 2010. № 11. С. 4–9.

39. Cunha V., Tham D. M., Martin McNulty et al. Enalapril attenuates angiotensin II-induced atherosclerosis and vascular inflammation. *Atherosclerosis*, 2005. Vol.178. P. 9–17.
40. Raimondo D., Tuttolomondo A., Butta C. et al. Effects of ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Inflammation. *Curr. Pharm. Des.*, 2012. Vol.18. P. 4385–4413.
41. Schmeisser A., Soehnlein O., Illmer T. et al. ACE inhibition lowers angiotensin II-induced chemokine expression by reduction of NF- κ B activity and AT1 receptor expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004. Vol. 325. P.532–540.
42. Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М., 2005. 288 с.
43. Heran B.S., Wong M.M.Y., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008. Issue 4. Art. No: CD003823. DOI. – 10.1002/14651858.CD003823.pub2.
44. Torres V. E., Abebe K. Z., Chapman A. B. et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol.371 (24). P.2267–2276.
45. Арабидзе Г. Г. Артериальная гипертензия: применение ангиотензин-превращающего фермента. *Русский медицинский журнал*, 1999. № 7 (15). С 702-705.
46. Гогин Е. Е. Ренин-ангиотензиновая система и возможности моделирования ее активности с помощью ингибиторов АПФ и селективных блокаторов ангиотензиновых рецепторов. *Клиническая фармакология и терапия*, 1998. № 7 (3). С. 13-16.
47. Михеева О. М., Комиссаренко И. А., Левченко С.В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функцию почек у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп. *Consilium Medicum*, 2013. № 10. С. 24-29.

48. Williams B. Beta-blockers and the treatment of hypertension. *J Hypertens*, 2007. № 25(7). P. 1351-1353.
49. Кардиология: национальное руководство / под ред. Беленкова Ю. Н., Оганова Р. Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 378.
50. Taguchi M., Nozawa T., Igawa A. et al. Pharmacokinetic variability of routinely administered bisoprolol in middle-aged and elderly Japanese patients. *Biol Pharm Bull*, 2005. №28(5). P. 876-881.
51. Lainscak M., Podbregar M., Kovacic D. et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med.*, 2011. № 105, Suppl 1. P. 44-49. doi: 10.1016/S0954-6111(11)70010-5.
52. Prisant L. M., Weir M. R., Frishman W. H. et al. Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens*, 1999. Vol. 1(1). P. 22-26.
53. Saku K., Liu K., Takeda Y. et al. Effects of lisinopril and bisoprolol on lipoprotein metabolism in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Clin Ther.*, 1995 Vol. 17(6). P. 1136-1146.
54. Von Arnim T. et al. Medical treatment to reduce total ischaemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *J Am Coll Cardiol*, 1995. Vol. 1. P. 231.
55. CIBIS II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet*, 1999. Vol. 353. P. 9-13.
56. Williams B., Williams H., Northedge J. et al. Newcastle Guideline Development and Research Unit. Updated by the National Clinical Guideline Centre and the British Hypertension Society. NICE clinical guideline 127. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. 2011, London: National Clinical Guideline Center. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>
57. Emeriau J-P, Knauf H., Pujadas J. O. et al. A comparison of indapamide SR 1,5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive

- patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens*, 2001. № 19. P. 343–350.
58. Gosse P., Sheridan D. J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens*, 2000. № 18. P. 1465–1475.
59. Marre M., Puig J. G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens*, 2004. № 22. P. 1613–1622.
60. Donnelly R. Clinical implications of indapamide sustained release 1,5 mg in hypertension. *Clin Pharmacokinet*, 1999. №37 (suppl 1). P. 21–32.
61. Корж А. Н. Клиническая эффективность препарата «Индап» у больных с артериальной гипертензией и метаболическими факторами риска. *Therapia*, 2010. № 4. С. 1-4.
62. Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Про затвердження надання медичної допомоги за спеціальністю «кардіологія»
63. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Чазова, Е. И., Беленкова Ю. Н. Москва: Литтерра, 2005. 972 с.
64. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Дифференцированное применение нитратов при ишемической болезни сердца в зависимости от клинической формы и тяжести заболевания. *Кардиология*, 2006. № 1. С. 74-83.
65. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.
66. Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002. № 324. P. 71–86.
67. Patrono C., Bachmann F., Baigent C., et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. the Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004. № 25. P. 166–181.

68. Messerli F.H., Mancia G, Conti C.R., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2006. № 27. P. 2902–2903.
69. Rezkalla S.H., Benz M. Antiplatelet Therapy from Clinical Trials to Clinical Practice. *Clin Med Res.*, 2003. №1(2). P. 101–104.
70. Davie A. P. et al. ISIS–2 Collaborative group (1988) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 2000. № 2. P. 349–436.
71. Yusuf S., Zhao F., Mehta S. R. et. al. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST–segment elevation. *N Engl J Med.*, 2001. Vol. 345. P. 494–502.
72. Bassand J.–P., Hamm C.W., Ardissino D., et al. Guidelines for the diagnostic and treatment of non–ST–segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non–ST–segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007. Vol. 28 (13). P. 1598–1660.
73. Hansson L., Zanchetti N., Carruthers S. G., et al. Effects of intensive blood–pressure lowering and low–dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* , 1998. № 351. P. 1751–1762.
74. Biondi–Zoccai G.G.L., Lotrionte M, Agostoni P., et al. A systematic review and meta–analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur. Heart J*, 2006. № 27. P. 2667–2674.
75. Jardine M. J., Ninomiya T., Perkovic V. et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010. Vol. 56 (12). P. 956–965. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.068.

76. Palmer S. C., Di Micco L., Razavian M. et. al. Atiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28 (2): CD008834. doi: 10.1002/14651858.CD008834.pub2.
77. Запорожан В. Н., Кресюн В. И. Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине. Киев: Здоров'я, 1996. 235 с.
78. Комаров Г. Д., Кучма В. Г., Носкин Л. А. Полисистемный саногенетический мониторинг. Москва: МИПКРО, 2001. 342 с.
79. Архипова Е. Н., Ежова О.А., Алчинова И. Б. Интегральный метод оценки состояния защитных систем организма. *Патогенез*, 2008. №1 (6). С.23–27.
80. Лебедев А. Д., Левчук Ю. Н., Носкин В. А. Лазерная корреляционная спектроскопия в биологии. Киев: Наукова думка, 1987. 256 с.
81. Климов А. Н., Шмелев Г. Е., Носкин В. А. и др. Изменение распределения по размерам липопротеидов плазмы крови человека. *Биофизика*, 1982. Вып. 3 (том 27). С. 458-462.
82. Арефьев И. М., Еськов А. Н., Юдин И. К. Лазерный корреляционный спектроскоп для иммунологических и вирусологических анализов. *Мед. техника*, 1979. № 2. С. 30-34.
83. Блюгер А. Ф., Балабонов С. М., Елигулашвили Р. К. и др. Опыт применения лазерной спектроскопии для идентификации вируса гепатита А и его субструктур в сыворотке крови. *Новое в гепатологии*, 1988. С. 45-48.
84. Смирнов А. П., Балабонов С. М., Гуляко А. А. и др. Изучение агрегатного состояния изолированного гемагглютинина вируса гриппа в водном растворе методом лазерной корреляционной спектроскопии. *Вопр. вирусологии*, 1989. № 4(34). С. 477-480.
85. Никифоров В. Н., Виноградов С. Е., Иванов А. В. и др. Применение лазерной корреляционной спектроскопии при определении размеров вирусов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2016. Т. 161. № 1. С. 101-105.
86. Бажора Ю. І., Кресюн В. Й., Носкін Л.О. та ін. Лазерна кореляційна спектроскопія біологічних рідин у практичній охороні здоров'я: методичні рекомендації. Одеса: Одеський держаний медичний університет, 2003. 23 с.

87. Венгер Г. Ю., Кресюн Н. В. Скринінг ретинопатій діабетичного генезу з використанням методу лазерної кореляційної спектроскопії. *Одеський медичний журнал*, 1999. №6 (56). С. 34-36.
88. Просветов Р. С., Торшин В. И., Антонова Н. П. и др. Использование метода лазерной корреляционной спектроскопии при профилактическом стоматологическом осмотре. *Технологии живых систем*, 2010. Т. 7. № 6. С. 42-46.
89. Ковалева О.И. Доклиническое выявление групп риска развития заболеваний системы крови с помощью метода лазерной корреляционной спектроскопии: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.16 / ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии. Москва, 2005. 121 с.
90. Корнеева А. А., Секерская М. Н., Жордания К. И. Лазерная корреляционная спектроскопия в диагностике опухолевых заболеваний женской репродуктивной системы. *Лазеры в науке, технике, медицине. Сборник научных трудов*, 2016. С. 189-193.
91. Мерлич К. И., Гешелин С. А., Варбанец В. Ф. и др. Субфракционный состав плазмы крови при доброкачественных опухолях и раке молочной железы по данным лазерной корреляционной спектроскопии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, 1993. № 8. С. 193-195.
92. Нагорна В. Ф., Марічереда В. Г. Лазерна кореляційна спектроскопія у діагностиці об'ємних утворень яєчників. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*, 1999. № 3. С. 112-114.
93. Бажора Ю. І., Трінчук О. В. Лазерна кореляційна спектроскопія в діагностиці системних порушень плазменого гомеостазу при акушерсько-гінекологічній патології. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*, 2000. №5. С. 96-99.
94. Дмитрієв Б. І., Салютін Р. В., Вансович В. Е. Динаміка субфракційного складу сироватки крові хворих на гострий холецистит за даними лазерної кореляційної спектроскопії. *Вісник морської медицини*, 2000. №4 (12). С. 32-36.
95. Аклеев А. В., Романская Ю. Ю., Киселев М. Ф. и др. Использование метода лазерной корреляционной спектроскопии для обнаружения опухолевых процессов

- и оценки эффективности их лечения. *Российский биотерапевтический журнал*, 2005. Том 4, №4. С. 102-108.
96. Биленко А. А. Исследование плазмы крови больных раком прямой кишки методом лазерной корреляционной спектроскопии. *Вопросы онкологии*, 1998. Том 44, №3. С. 290-292.
97. Біленко О. А., Бажора Ю. І., Соколов В. М. та ін. Особливості плазменого гомеостазу у хворих на рак прямої кишки за даними лазерної кореляційної спектроскопії. *Український Радіологічний Журнал*, 1997. № 5. С. 280-282.
98. Біленко О.А. Критерії відбору для реконструктивних операцій у хворих на рак прямої кишки з колостомою за даними лазерної кореляційної спектроскопії плазми крові. *Одеський медичний журнал*, 1998. № 5 (49). С. 58-59
99. Гешелін С. О., Зимовський В. Л., Кравченко О. І. та ін. Можливості лазерної кореляційної спектроскопії плазми крові в диференційній діагностиці тиреотоксичного зобу та раку щитоподібної залози. *Галицький лікарський вісник*, 2002. Т. 9, № 3. С. 61-61.
100. Гешелин С. А., Андронов Д. Ю., Бугайцов С. Г. и др. Дифференциальная диагностика генеза желтух с помощью лазерной корреляционной спектроскопии плазмы крови. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*, 1999. №10. С. 38-39.
101. Бугайцов С. Г. Применение лазерной корреляционной спектроскопии в дифференциальной диагностике острого холецистита и вирусного гепатита. *Клінічна хірургія*, 1997. № 7-8. С. 103-104.
102. Мерлич К. И., Гешелин С. А., Носкин Л. А. и др. Лазерная корреляционная спектроскопия в исследовании субфракционного состава плазмы крови больных с желудочным кровотечением, черепно-мозговой травмой и интоксикациями. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, 1993. № 8. С. 220-222.
103. Ковальчук Ю. П. Возможности лазерной корреляционной спектроскопии в оценке прогнозирования исхода тяжелых механических травм и острого панкреатита: автореферат дис. ...канд. мед. наук: 14.00.46 / Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. Джанелидзе, Санкт-Петербург, 2006. 27 с.

104. Зубаренко А. В., Бажора Ю. И., Коваленко Н. Б. и др. *Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия*, 1998. №3. С. 49-50.
105. Здраевская О. Н., Дюк В. А., Эмануэль В. Л. и др. Диагностическая значимость метода лазерной корреляционной спектроскопии при воспалительных и опухолевых заболеваниях легких. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2006. № 5. С. 21-25.
106. Нгуен Ван Хань. Возможности лазерной корреляционной спектроскопии в диагностике гомеостатических сдвигов у больных туберкулезным плевритом. *Одесский медицинский журнал*, 2000. № 6. С. 61-63.
107. Поляков А. Е., Хижняк Е. В. Субфракционный состав сыворотки крови у больных с острым Q-инфарктом миокарда. *Врачебная практика*, 2004. №4. С. 26-28.
108. Лебедева М. А., Медведева Ю. С., Мирзоян Р. С. и др. Интегральная оценка сдвигов в сывороточном гомеостазе при экспериментальном инфаркте миокарда. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*, 2013. № 4. С. 35-40.
109. Титов В. Н., Карганов М. Ю., Ротенко А. А. и др. Биологические функции и биологические реакции. Лазерная корреляционная спектроскопия в оценке чистоты межклеточной среды – функции эндоэкологии (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*, 2009. № 6. С. 21-36.
110. Tofan N., Shtanko V., Timchishin, O. Importance of laser correlation spectrometry in the analysis of endoecological and epigenetic dysregulations in primary arterial hypertension combined with ischemic heart disease. *Journal of Hypertension, e-Supplement A*, 2012. Vol 30, e-Supplement A, e437-438.
111. Комлевой О. М., Чеснокова М. М. Добові зміни складу конденсату вологи видихуваного повітря в юнаків та дівчат отримані за допомогою методу лазерної кореляційної спектроскопії. *Буковинський медичний вісник*, 2006. Том 10, №4. С. 74-76.
112. Шустов С. Б., Нагибович О. А., Захарченко В.М. и др. Оценка субфракционного состава мочи у больных сахарным диабетом 2 типа с

использованием метода лазерной корреляционной спектроскопии. *Сахарный диабет*, 2004. № 4. С. 20-23.

113. Румянцева Е. И., Ковалев И. Е., Ковалева О. И. и др. Лазерная корреляционная спектроскопия макромолекулярных комплексов в сыворотке крови как эффективный метод выявления передозировки инсулина и коррекции инсулинотерапии при сахарном диабете у детей. *Доклады Академии наук*, 2005. Т. 402. № 3. С. 405-408.

114. Комаров Г. Д., Кучма В. Г., Носкин Л. А. Полисистемный саногенетический мониторинг. М.: МИПКРО, 2001. 342 с.

115. Клопов Н. В., Лебедев А. Д., Нисевич И. И. и др. Лазерная корреляционная спектроскопия сыворотки крови – новый подход к идентификации групп риска по отдельным заболеваниям и интоксикациям в зонах экологических аномалий. *Радиобиология*, 1992. Т. 32, вып. 2. С. 247-255.

116. Бажора Ю. І., Кресюн В. Й., Пашолок С. П. та ін. Стан макромолекулярного гомеостазу слизових оболонок ротоглотки у працівників хімічного підприємства за даними лазерної кореляційної спектроскопії. *Одеський медичний журнал*, 2001. №3 (65). С 4-7.

117. Тахауов Р. М., Семенова Ю. В., Карпов А. Б. и др. Доклиническая диагностика гомеостатического дисбаланса у работников плутониевого производства. *Сибирский медицинский журнал*, 2003. №5. С. 90-95

118. Пашолок С. П. Стан системного і місцевого рівнів гомеостазу в робітників аміачного виробництва за даними лазерної кореляційної спектроскопії. *Одеський медичний журнал*, 2001. № 5 (67). С. 95-98.

119. Аклеев А. В., Пашков И. А., Клопов М. В. и др. Характер изменений в системе гомеостаза, устанавливаемый с помощью лазерной корреляционной спектроскопии при отдаленных последствиях радиационных воздействий. *Бюлл. экспер. биол. мед.*, 1996. Т. 10, №5. С. 556-560.

120. Детекция антропогенных факторов окружающей среды на основе анализа сдвигов в системе гомеостаза, устанавливаемых с помощью лазерной корреляционной спектроскопия плазмы крови (биологическая дозиметрия

радиационных нагрузок): методические рекомендации / под. ред. Киселева М. Ф.; М.: Минздрав России (Федеральное управление «Медбиоэкстрем»), 2000. 26 с.

121. Бажора Ю. И., Кресюн В. Й., Носкин В.А. и др. Лазерная корреляционная спектроскопия – новый метод мониторинга в токсикологии. *Современные проблемы токсикологии*, 1998. №2. С. 7-11.

122. Шевченко І. М. Лазерна кореляційна спектроскопія сироватки крові як інтегральний показник гомеостазу організму при експериментальному токсичному гепатиті та одночасному антигенному навантаженні. *Досягнення біології та медицини*, 2004. №2 (4). С. 31-38.

123. Петрашевич Ю. В., Бажора Ю. І., Кресюн В. Й. Механізми змін макромолекулярного стану сироватки крові при введенні б-меркаптопурина та метотрексату в експерименті (за даними лазерної кореляційної спектроскопії). *Ліки*, 2002. №1-2. С 89-93.

124. Бажора Ю. І., Кресюн В. Й., Андронов Д. Ю. та ін. Можливості лазерної кореляційної спектроскопії у фармакологічних дослідженнях. *Ліки*, 1999. №2. С. 76-82.

125. Андронов Д. Ю. Лазерная корреляционная спектроскопия крови как метод фармакологического скрининга: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 / ОГМУ. О., 2001. 177 с.

126. Лобзин В. С., Нисевич И. И., Омельченко В. С. и др. Лазерная корреляционная спектроскопия сыворотки крови в оценке эффективности гемосорбции у больных миастенией. *Бюлл. exper. биологии и медицины*, 1991. №4. С. 259-262.

127. Алчинова И. Б., Яковенко Е. Н., Сиднев Д. В. и др. Сравнительный анализ информативности радиоиммунологического определения антител к ацетилхолиновому рецептору и лазерной корреляционной спектроскопии при миастении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2017. Т. 117. № 2. С. 97-103.

128. Лисовая Н. А., Эмануэль В. Л., Носкин Л. А. и др. Возможности лазерной корреляционной спектроскопии в оценке эффективности гемодиализа у детей. *Нефрология*, 2001. Т. 3. №1. С. 40-45.
129. Тофан Н. В. Використання лазерної кореляційної спектроскопії в медицині (літературний огляд). *Вчені майбутнього: тези доповідей науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю*, м. Одеса, 15-16 жовтня 2007 р. О., 2007. С. 90-91.
130. Тофан Н. В. Диференційно-діагностичні можливості лазерної кореляційної спектроскопії. *Молодь - медицині майбутнього: тези доповідей міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених*, м. Одеса, 24-25 квітня 2008 р. О., 2008. С. 190.
131. Shtanko V. A., Tofan N. V., Yablonskaya V. B. Comparison of serum and plasma homeostasis in dynamic of pharmacotherapy with different combinations in elderly patients with primary hypertension II stage and ischemic heart disease. *Journal of Education, Health and Sport*, 2016. № 6(2). P. 283–292. ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/download/3405/pdf.
132. Tofan N., Shtanko V. Comparison of serum and plasma metabolic features under the influence of pharmacotherapy of primary hypertension combined with coronary heart disease in elderly patients. *Journal of Hypertension, e-Supplement A*, 2014. Vol 32, e-Supplement A, e604.
133. Штанько В. А., Тофан Н. В. Порівняння особливостей метаболічного статусу сироватки та плазми крові під впливом фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії у поєднанні з ішемічною хворобою серця у пацієнтів похилого віку. *Український Кардіологічний Журнал, додаток 4: матеріали XV Національного конгресу кардіологів України*, м. Київ, 23-25 вересня 2014 р. К., 2014. С. 41.
134. Штанько В. А., Тофан Н. В. Метаболічний статус плазми крові під впливом фіксованої фармакотерапії ізольованої та поєднаної кардіальної патології у пацієнтів літнього віку. *Одеський медичний журнал*, 2015. № 151(5). С. 37–42.
135. Тофан Н. В. Влияние комбинированной антигипертензивной фармакотерапии на метаболический статус плазмы крови у пациентов пожилого возраста с

первичной артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Современные достижения молодых ученых в медицине: материалы Республиканской научно-практической конференции*, г. Гродно, 20 ноября 2014 г. Г., 2014. С. 207-210.

136. Guidelines on the management of stable angina pectoris — executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology / Fox K. et al. *Eur Heart J*, 2006. № 27. P. 1341-1381.

137. Mansia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. European Society of hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of hypertension task force document. *J. Hypertens*, 2009. № 27. P. 2121-2158.

[siia.it/wp-content/uploads/2013/07/eurheartj.eht151.full_.pdf]

138. Штанько В. А., Тофан Н. В. Вплив лікування на гемодинамічні параметри з урахуванням гіпертрофії лівого шлуночка серця та індексу маси тіла у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця у поєднання з первинною артеріальною гіпертензією на фоні множинної коморбідності. *Український Кардіологічний Журнал, додаток 2: матеріали XI Національного конгресу кардіологів України*, м. Київ, 18-20 вересня 2013 р. К., 2013. С. 74-75.

139. Тофан Н. В. Систематизація супутньої патології та особливості фармакотерапії у кардіологічних хворих літнього віку. *Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист»*, 2013. № 15. С. 172.

140. Tofan N., Shtanko V. Pharmacotherapy features in the elderly patients with ischaemic heart disease combined with primary hypertension and various comorbidity. *Journal of Hypertension, e-Supplement A*, 2013. Vol. 31, e-Supplement A, e188.

141. Штанько В. А., Тофан Н. В. Особенности фармакотерапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий на фоне множественной коморбидности. *Актуальные проблемы медицины, часть 2: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции*, г. Гродно, 27 января 2015 г. Г., 2015. С. 320-323.

142. Тофан Н. В. Тривожно-депресивні стани і особливості фармакотерапії у похилому віці при ішемічній хворобі серця у поєднанні з первинною

артеріальною гіпертензією II, III стадії. *Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього: матеріали IX науково-практичної конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених, м. Ужгород, 13-15 квітня 2011 р. У., 2011. С. 115.*

143. Nutall F. Q. Body mass index: obesity, BMI and health. A critical review. *Nutrition today*, 2015. Vol. 50 (3). P. 117-128.

144. Димитриев Д. А., Карпенко Ю. Д., Димитриев А. Д. Исследование показателей функционального состояния вегетативной нервной системы в разных психоэмоциональных условиях в зависимости от индекса массы тела. *Фундаментальные исследования*, 2012. № 11(6). С. 1329-1333.

145. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 971 с.

146. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement*, 2013. № 3. P. 1–150.

147. Мурашко В. В., Струтынский А. В. Электрокардиография. М.: МЕДпресс, 2016. 320 с.

148. Горохова С. Г., Балаханова Т. В., Атьков О. Ю. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. М.: Эксмо, 2015. 456 с.

149. Буреева Н. Н. Многомерный статистический анализ с использованием ППП "STATISTICA". Учебно-методический материал/ Нижний Новгород: Из-во Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, 2007. 112 с.

150. Маколкин В. И. Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — одно из условий единого подхода к терапии. *Артериальная гипертензия*, 2005. № 2 (11). С. 17–21.

151. Титов В. Н. Теория биологических функций и ее применение при выяснении патогенеза распространенных заболеваний человека. *Успехи современной биологии*, 2008. № 5 (128). С. 435-452.

152. Титов В. Н. Основы патогенетической классификации форм артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*, 2009. №2. С. 79-94.

153. Титов В. Н. Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндоэкологии. *Успехи современной биологии*, 2009. №2. С. 124-145.
154. Штанько В. А., Тофан Н. В. Відмінності гомеостатичних зрушень на долікувальному етапі у літніх пацієнтів з кардіальною коморбідною патологією. *Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта: тези доповідей науково-практичної конференції*, м. Одеса, 26 квітня 2017 р. О., 2017. С. 92-94.
155. Тофан Н. В. Гомеостатичні зрушення в сироватці крові на фоні фармакотерапії ішемічної хвороби серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою II і III стадії. *Молодь - медицині майбутнього: тези доповідей міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, присвяченої 150-річчю з дня народження проф. М. Ф. Гамалєї*, м. Одеса, 23-24 квітня 2009 р. О., 2009. С. 104-105.
156. Tofan N., Shtanko V. Influence of three treatment regimens on hemodynamic and metabolism in elderly with hypertension combined with coronary artery disease and obesity. *Journal of Hypertension, e-Supplement 1, ESH 2015 Abstract Book*, 2015. Vol. 33, e253. doi: 10.1097/01.hjh.0000468124.35853.2d.
157. Штанько В. А., Тофан Н. В., Хижняк, О. В. Метаболічні трансформації та гемодинаміка під впливом трьох лікувальних режимів у пацієнтів літнього віку, хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з ішемічною хворобою серця і ожирінням. *Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб: тези доповідей науково-практичної конференції*, м. Одеса, 2-3 червня 2016 р. О., 2016. С. 73-75.
158. Bart V. A., Goldsmith S. R. Aggravated renal dysfunction and the acute management of advanced chronic heart failure. *American Heart Journal*, 1999. Vol. 138. P. 200–202.
159. Weinfeld M. S., Chertow G. M., Stevenson L. W. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *American Heart Journal*, 1999. Vol. 138. P. 285–290.

160. Navis G., Faber H. J., de Zeeuw D., de Jong P. E. ACE-inhibitors and the kidney. A risk benefit assessment. *Drug safety*, 1996. Vol. 15 (3). P. 200-211.
161. Knight E. L., Glynn R. J., McIntyre K. M. et al. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the Study Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *American Heart Journal*, 1999. Vol. 138. P. 849–855.
162. Anton C. Schoolwerth, Domenic A. Sica, Barbara J. Ballermann and Christopher S. Wilcox. Renal Considerations in Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy. A Statement for Healthcare Professionals From the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure. Research of the American Heart Association. *Circulation*, 2018. Vol. 104. P. 1985-1991.
163. Штанько В. А., Тофан Н. В., Тихонова С. А., Романчук О. П., Хижняк О. В. Відмінності впливу двох антигіпертензивних комбінацій на гемодинаміку, метаболічні показники та субфракційний склад сироватки крові у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією. *Одеський медичний журнал*, 2016. № 154(2). С. 57–63.
164. Tofan N., Shtanko V. Efficacy and safety of treatment in elderly patients with cardiac comorbid pathology depending on obesity presence. *Journal of hypertension, e-supplement 2, ESH 2016 Abstract Book*, 2016. Vol. 34, e448. doi: 10.1097/01.hjh.0000501173.17905.79.
165. Тофан Н. В. Епігенетичні предиктори виникнення та розвитку серцево-судинних захворювань. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К.Д. Двужильної для молодих вчених та студентів, м. Одеса, 14-15 березня 2013 р. О.*, 2013. С. 74-75.
166. Бажора Ю. И., Гончарук С. Ф. Клиническая иммунология и аллергология. Одесский национальный медицинский университет: Пресс-курьер, 2012. 246 с.
167. Штанько В. А., Тофан Н. В. Безпечність комбінованої фармакотерапії у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією. *Український*

кардіологічний журнал. Додаток 3: матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 21-23 вересня 2016 р. К., 2016. С. 79-80.

168. Valmadrid C. T., Klein R., Moss S.E. et. Al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross-proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.*, 2000. Vol. 160(8). P. 1093-1100.

169. Marre M., Puig J. G., Kokot F. Et. Al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens.*, 2004. Vol. 22(8). P. 1613-1622.

170. Beckett N. S., Peters R., Fletcher A. E. et al; the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N. Engl. J. Med*, 2008. Vol. 358(18). P. 1887-1898.

171. Rassaf T., Kelm M. Isosorbise-5-mononitrate and endothelial function: a wolf in sheep's clothing. *European Heart Journal*, 2013. Vol. 34. P. 3173-3174.

172. Martens C. R., Edwards D. G. Peripheral Vascular Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Cardiology Research and Practice*, 2011. №1. P. 2-6.

173. Aldamiz-Echevarria L., Andrade F. Asymmetric Dimethylarginine, Endothelial Dysfunction and Renal Disease . *Int. J. Mol. Sci.*, 2012. № 13. P. 11290-11296.

174. Шилов Е. М., Смирнов А. В., Козловская Н. Л. Нефрология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 816 с.

175. Shtanko V. A., Tofan N. V. Khyzhnyak O. V., Yablonska V. B., Novikov S. A. Pharmacotherapy efficacy and safety criteria based on spectral shifts in elder patients with arterial hypertension and coronary artery disease. *Journal of Education, Health and Sport*, 2017. № 7(11). P. 325–333. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1158692>

ДОДАТКИ

Додаток 1. Список публікацій дисертанта.

1. Штанько В. А., Тофан Н. В. Особенности структуры коморбидности и комбинированной фармакотерапии при ишемической болезни сердца в сочетании с первичной артериальной гипертензией в пожилом возрасте. *Досягнення біології та медицини*, 2013. № 21(1). С. 47–51. (Внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, проведення дослідження, аналіз та статистична обробка результатів, систематизація та оформлення статті до друку).

2. Тофан Н. В. Корекція гемодинамічних параметрів у пацієнтів літнього віку з первинною артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця в залежності від наявності гіпертрофії лівого шлуночка, ожиріння та множинної коморбидності. *Досягнення біології та медицини*, 2015. № 25(1). С. 59–63.

3. Штанько В. А., Тофан Н. В. Метаболічний статус плазми крові під впливом фіксованої фармакотерапії ізольованої та поєднаної кардіальної патології у пацієнтів літнього віку. *Одеський медичний журнал*, 2015. № 151(5). С. 37–42. (Внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, проведення досліджень, аналіз та статистична обробка результатів, систематизація та оформлення статті до друку).

4. Tofan N. V., Marish M. Yu., Shtanko V. A. Peculiarities of pharmacotherapy in arterial hypertension and comorbid pathology. *Medical-Surgical Journal*, 2015. № 119(4). P. 1092–1097. (Внесок дисертанта: проведення досліджень, аналіз та статистична обробка результатів).

5. Штанько В. А., Тофан Н. В., Тихонова С. А., Романчук О. П., Хижняк О. В. Відмінності впливу двох антигіпертензивних комбінацій на гемодинаміку, метаболічні показники та субфракційний склад сироватки крові у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією. *Одеський медичний журнал*, 2016. № 154(2). С. 57–63. (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, аналіз результатів).

6. Shtanko V. A., Tofan N. V., Yablonskaya V. B. Comparison of serum and plasma homeostasis in dynamic of pharmacotherapy with different combinations in elderly patients with primary hypertension II stage and ischemic heart disease. *Journal of Education, Health and Sport*, 2016. № 6(2). P. 283–292. (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, аналіз та статистична обробка результатів).

7. Shtanko V. A., Tofan N. V., Khyzhnyak O. V., Yablonska V. B., Novikov S. A. Pharmacotherapy efficacy and safety criteria based on spectral shifts in elder patients with arterial hypertension and coronary artery disease. *Journal of Education, Health and Sport*, 2017. № 7(11). P. 325–333. (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, аналіз результатів дослідження, переклад статті на англійську мову).

8. Тофан Н. В. Використання лазерної кореляційної спектроскопії в медицині (літературний огляд). *Вчені майбутнього: тези доп. наук.- практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю*, м. Одеса, 15-16 жовтня 2007 р. Одеса, 2007. С. 90-91.

9. Тофан Н. В. Диференційно-діагностичні можливості лазерної кореляційної спектроскопії. *Молодь - медицині майбутнього: тези доп. міжнар. наук. конф. студ. та молодих вчених*, м. Одеса, 24-25 квітня 2008 р. Одеса, 2008. С. 190.

10. Тофан Н. В. Гомеостатичні зрушення в сироватці крові на фоні фармакотерапії ішемічної хвороби серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою II і III стадії. *Молодь - медицині майбутнього: тези доп. міжнар. наук. конф. студ. та молодих вчених, присвяченої 150-річчю з дня народження проф. М. Ф. Гамалєї*, м. Одеса, 23-24 квітня 2009 р. Одеса, 2009. С. 104-105.

11. Тофан Н. В. Тривожно-депресивні стани і особливості фармакотерапії у похилому віці при ішемічній хворобі серця у поєднанні с первинною артеріальною гіпертензією II, III стадії. *Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього: матеріали IX наук.-практик. конф. з міжнар. участю студ. та молодих вчених*, м. Ужгород, 13-15 квітня 2011 р. Ужгород, 2011. С. 115.

12. Tofan N., Shtanko V., Timchishin O. Importance of laser correlation spectrometry in the analysis of endoecological and epigenetic dysregulations in primary arterial hypertension combined with ischemic heart disease. *Journal of Hypertension, e-Supplement A*, 2012. Vol. 30. E437-438. (Abstract of 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection). (Внесок дисертанта: проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).

13. Тофан Н. В. Систематизація супутньої патології та особливості фармакотерапії у кардіологічних хворих літнього віку. *Хист.* 2013. № 15. С. 172.

14. Штанько В. А., Тофан Н. В. Вплив лікування на гемодинамічні параметри з урахуванням гіпертрофії лівого шлуночка серця та індексу маси тіла у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця у поєднанні з первинною артеріальною гіпертензією на фоні множинної коморбідності. *Український Кардіологічний Журнал. Додаток 2.* 2013. С. 74-75 (матеріали XI Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 18-20 вересня 2013 р.). (Внесок дисертанта: розробка концепції дослідження, аналіз літературних джерел, проведення досліджень, статистична обробка результатів, систематизація та оформлення тез до друку).

15. Tofan N., Shtanko V. Pharmacotherapy features in the elderly patients with ischaemic heart disease combined with primary hypertension and various comorbidity. *Journal of Hypertension, e-Supplement A*, 2013. Vol. 31. E188. (Abstract of 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection). (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення дослідження, статистична обробка результатів, систематизація та оформлення тез до друку).

16. Тофан Н. В. Епігенетичні предиктори виникнення та розвитку серцево-судинних захворювань. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження К.Д. Двужильної для молодих вчених та студ., м. Одеса, 14-15 березня 2013 р. Одеса, 2013. С. 74-75.*

17. Tofan N., Shtanko V. Comparison of serum and plasma metabolic features under the influence of pharmacotherapy of primary hypertension combined with coronary heart disease in elderly patients. *Journal of Hypertension, e-Supplement A*, 2014. Vol. 32. E604. (Abstract of 24th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection). (Внесок дисертанта: проведення дослідження, статистична обробка результатів, систематизація та оформлення тез до друку).

18. Штанько В. А., Тофан Н. В. Порівняння особливостей метаболічного статусу сироватки та плазми крові під впливом фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії у поєднанні з ішемічною хворобою серця у пацієнтів похилого віку. *Український Кардіологічний Журнал, додаток 4*, 2014. С. 41 (матеріали XV Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 23-25 вересня 2014 р.). (Внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, проведення досліджень, статистична обробка результатів, систематизація та оформлення тез до друку).

19. Тофан Н. В. Влияние комбинированной антигипертензивной фармакотерапии на метаболический статус плазмы крови у пациентов пожилого возраста с первичной артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Современные достижения молодых ученых в медицине: материалы Республиканской науч.-практ. конф., г. Гродно, 20 ноября 2014 г. Гродно, 2014. С. 207-210.*

20. Штанько В. А., Тофан Н. В. Особенности фармакотерапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий на фоне множественной коморбидности. *Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой науч.-практ. конф., г. Гродно, 27 января 2015 г. Гродно, 2015. Ч. 2. С. 320-323.* (Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).

21. Tofan N., Shtanko V. Influence of three treatment regimens on hemodynamic and metabolism in elderly with hypertension combined with coronary artery disease and obesity. *Journal of Hypertension, e-Supplement 1*, 2015. Vol. 33. E253. (Abstract of

25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection). *(Внесок дисертанта: проведення досліджень, аналіз та статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

22. Штанько В. А., Тофан Н. В. Безпечність комбінованої фармакотерапії у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією. *Український кардіологічний журнал, додаток 3, 2016. С. 79-80* (матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 21-23 вересня 2016 р.). *(Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, аналіз та статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

23. Штанько В. А., Тофан Н. В., Хижняк, О. В. Метаболічні трансформації та гемодинаміка під впливом трьох лікувальних режимів у пацієнтів літнього віку, хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з ішемічною хворобою серця і ожирінням. *Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб: тези доп. наук.-практ. конф., м. Одеса, 2-3 червня 2016 р. Одеса, 2016. С. 73-75.* *(Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

24. Tofan N., Shtanko V. Efficacy and safety of treatment in elderly patients with cardiac comorbid pathology depending on obesity presence. *Journal of hypertension, E-supplement 2, 2016. Vol. 34. E448.* (Abstract of 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection). *(Внесок дисертанта: вивчення літературних джерел, проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

25. Штанько В. А., Тофан Н. В. Відмінності гомеостатичних зрушень на долікувальному етапі у літніх пацієнтів з кардіальною коморбідною патологією. *Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта: тези доп. наук.-практ. конф., м. Одеса, 26 квітня 2017 р. Одеса, 2017. С. 92-94.* *(Внесок дисертанта: проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез до друку).*

Додаток 2. Апробація результатів дисертації.

1. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Вчені майбутнього» (Одеса, 15-16 жовтня 2007 р.; форма участі – публікація тез);
2. Науково-практична конференція студентів на молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього» (Одеса, 24-25 квітня 2008 р.; форма участі – публікація тез);
3. Міжнародна наукова конференція студентів на молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього», присвячена 150-річчю з дня народження проф. М. Ф. Гамалеї (Одеса, 23-24 квітня 2009 р.; форма участі – усна доповідь; публікація тез);
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю студентів та молодих вчених «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього» (Ужгород, 13-15 квітня 2011 р.; форма участі – усна доповідь; публікація тез);
5. 22-ге Європейське засідання з артеріальної гіпертензії та кардіо-васкулярної протекції (Лондон, 26-29 квітня 2012 р.; форма участі – постерна доповідь; публікація тез);
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», присвячена 100-річчю з дня народження К.Д. Двужильної для молодих вчених та студентів (Одеса, 14-15 березня 2013 р.; форма участі – публікація тез);
7. 10-та Ювілейна медико-фармацевтична конференція студентів та молодих вчених (Чернівці, 27-28 березня 2013 р.; форма участі – публікація тез);
8. 23-тє Європейське засідання з артеріальної гіпертензії та кардіо-васкулярної протекції (Мілан, 14-17 червня 2013 р.; форма участі – публікація тез);
9. XIV Національний конгрес кардіологів України (Київ, 18-20 вересня 2013 р.; форма участі – постерна доповідь; публікація тез);

10. 24-те Європейське засідання з артеріальної гіпертензії та кардіо-васкулярної протекції (Афіни, 13-16 червня 2014 р.; форма участі – постерна доповідь; публікація тез);

11. XV Національний конгрес кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2014 р.; форма участі – публікація тез);

12. Республіканська науково-практична конференція «Сучасні досягнення молодих вчених в медицині» (Гродно, 20 листопада 2014 р.; форма участі – усна доповідь; публікація тез);

13. Щорічна підсумкова науково-практична конференція «Актуальні проблеми медицини» (Гродно, 27 січня 2015 р.; форма участі – публікація тез);

14. 12-ий міжнародний конгрес для студентів та молодих лікарів (Ясси, 2-5 квітня 2015 р.; форма участі – усна доповідь);

15. 25-те Європейське засідання з артеріальної гіпертензії та кардіо-васкулярної протекції (Мілан, 12-15 червня 2015 р.; форма участі – постерна доповідь; публікація тез);

16. XVII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 21-23 вересня 2016 р.; форма участі – усна доповідь; постерна доповідь; публікація тез);

17. Науково-практична конференція «Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб» (Одеса, 2-3 червня 2016 р.; форма участі – публікація тез);

18. 26-те Європейське засідання з артеріальної гіпертензії та кардіо-васкулярної протекції (Париж, 10-13 червня 2016 р.; форма участі – публікація тез);

19. Науково-практична конференція «Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта» (Одеса, 26 квітня 2017 р.; форма участі – публікація тез).

Додаток 3. Акти впровадження.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Одеського
національного медичного
університету, член-кор. НАМН
України, професор



Кресюн В.Й.

«15» квітня 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Цим підтверджується, що матеріали кандидатської дисертації Н.В. Тофан за темою «Особливості впливу комбінованої фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії, поєднаної з ішемічною хворобою серця, на динаміку епігенетично-детермінованих метаболічних процесів у пацієнтів літнього віку» впроваджено в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини №3 Одеського національного медичного університету.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3

с курсом сестринської справи

Одеського національного медичного університету,

проф., д.мед.н.

Поляков А.Є.

«15» квітня 2015 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Ректор Одеського національного
 медичного університету
 академік НАМН України,
 д.мед.н., проф.
 _____ Запорожан В. М.
 «14» _____ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження:

«Критерії ефективності та безпечності фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії, поєднаної з ішемічною хворобою серця, у літніх пацієнтів».

2. Установа-виробник: Одеський національний медичний університет

3. Джерело інформації: Штанько В. А., Тофан Н. В. «Метаболічний статус плазми крові під впливом фіксованої фармакотерапії ізольованої та поєднаної кардіальної патології у пацієнтів літнього віку» / Одеський медичний журнал. – 2015. – №5 (151). – С. 37–42.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: в діагностично-лікувальний процес Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету.

Узгоджено
 Проректор з науково-педагогічної роботи,
 д.мед.н., професор
 _____ Бажора Ю. І.

Узгоджено
 Проректор з науково-педагогічної роботи (навчальної)
 д.мед.н., професор
 _____ Ульянов В. О.

Директор
 Центру реконструктивної та
 Відновної медицини,
 к.мед.н., доцент
 _____ Муратова Т. М.

Нач. методичного відділу,
 к.мед.н., доцент
 _____ Чернецька О. В.

Нач. наукового відділу, к.мед.н.
 _____ Романова Н. О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Одеського національного
медичного університету
академік НАМН України,
д.мед.н., проф.

Запорожан В. М.

« 27 » _____ 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження:

«Критерії ефективності та безпечності фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії, поєднаної з ішемічною хворобою серця, у літніх пацієнтів».

2. Установа-виробник: Одеський національний медичний університет

3. Джерело інформації: Штанько В. А., Тофан Н. В., Тихонова С. А., Романчук О.П., Хижняк О. В. «Відмінності впливу двох антигіпертензивних комбінацій на гемодинаміку, метаболічні показники та субфракційний склад сироватки крові у літніх пацієнтів з коморбідною кардіальною патологією» / Одеський медичний журнал. – 2016. – №2 (154). – С. 57–63.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Одеський національний медичний університет, кафедра загальної практики та медичної реабілітації.

5. Форма впровадження: в навчальний процес при проведенні занять на кафедрі загальної практики та медичної реабілітації.

Узгоджено
Проректор з науково-педагогічної роботи,
д.мед.н., професор
Бажора Ю. І.

Зав. кафедрою загальної
Практики та медичної
реабілітації,
д.мед.н., професор
Волошина О. Б.

Нач. наукового відділу, к.мед.н.
Романова Н. О.

Узгоджено
Проректор з науково-педагогічної роботи (навчальної)
д.мед.н., професор
Ульянов В. О.

Нач. методичного відділу,
к.мед.н., доцент
Чернецька О. В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 ВДНЗ України «Буковинський державний
 медичний університет»
 Геруш І.В.
 2018 р.



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: “ Застосування диференційованого призначення комбінацій препаратів «лізиноприл, бісопролол, кардіомагніл (комбінація I), лізиноприл, бісопролол, індапамід, кардіомагніл (комбінація II) у пацієнтів літнього віку з первинною артеріальною гіпертензією із супутньою ішемічною хворобою серця ”.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: «Одеський національний медичний університет МОЗ України.», м. Одеса.

3. Джерело інформації, вихідні дані статті, № авт. посвідчення:
 Штанько В. А., Тофан Н. В. Метаболічний статус плазми крові під впливом фіксованої фармакотерапії ізольованої та поєднаної кардіальної патології у пацієнтів літнього віку. Одеський медичний журнал, 2015. № 151(5). С. 37–42.

4. Назва навчального закладу: впроваджено в педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

5. Термін впровадження: 03.2018 р. – 08.2018 р.

6.Ефективність впровадження: покращена інформованість студентів старших курсів, лікарів-слухачів циклів ТУ, передатестаційних циклів, лікарів-інтернів зі спеціальності «терапія» про особливості патогенезу та клінічної картини первинної артеріальної гіпертензії, поєднаної з ішемічною хворобою серця у літніх пацієнтів, а також про ефективність лікування таких пацієнтів за допомогою диференційованого призначення комбінацій препаратів «лізиноприл, бісопролол, кардіомагніл (комбінація I), лізиноприл, бісопролол, індапамід, кардіомагніл (комбінація II).

7. Зауваження, пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри
 внутрішньої медицини,
 клінічної фармакології та
 професійних хвороб, професор

О.С.Хухліна

«12» квітня 2018 року

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ОКУ «Лікарня швидкої
медичної допомоги» м. Чернівці
Грушко О.І.
«12» квітня 2018 р.



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб лікування пацієнтів літнього віку з первинною артеріальною гіпертензією із супутньою ішемічною хворобою серця за допомогою комбінації препаратів «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: «Одеський національний медичний університет МОЗ України.», м. Одеса.

3. Джерело інформації, вихідні дані статті, № авт. посвідчення:

Тофан Н. В. Корекція гемодинамічних параметрів у пацієнтів літнього віку з первинною артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця в залежності від наявності гіпертрофії лівого шлуночка, ожиріння та множинної коморбідності. Досягнення біології та медицини, 2015. № 25(1). С. 59–63.

4. Назва лікувально-профілактичного закладу: впроваджено в клінічну практику І терапевтичного відділення ЛШМД м. Чернівці.

5. Термін впровадження: 2017 – 2018 роки.

6. Ефективність впровадження: ефективність лікування таких пацієнтів за допомогою комбінації препаратів «лізіноприл, бісопролол, індапамід, ацетилсаліцилова кислота» покращилась сумарно за аналізованими показниками на 15,6 %.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Завідувач
І терапевтичного відділення

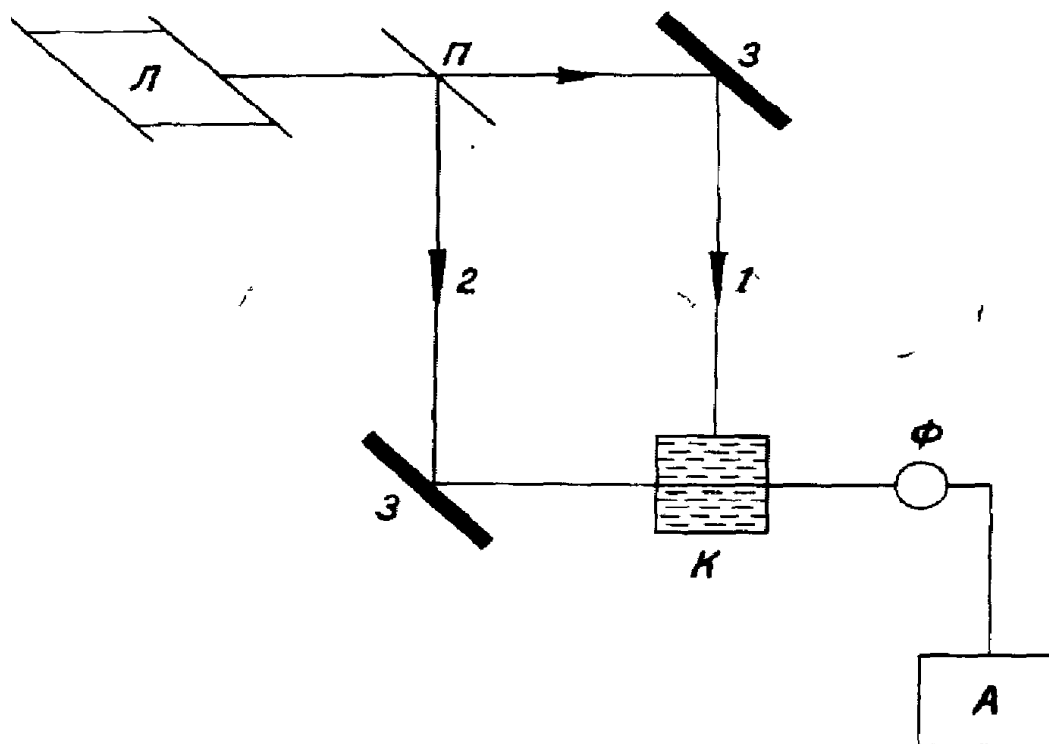
Холоденко Т.В.

«12» квітня 2018 року

Додаток 4. Діагностичний семіотичний класифікатор зразків сироватки крові [25]

Напрямок зрушень	Група зчеплення	Гідродинамічний радіус світлорозсіювальних частинок сироватки крові, нм	Тип семіотичного зсуву	Ступінь вираженості
Гідролітично-спрямовані	2.1	11 - 30	Інтоксикаційно-подібний	початкова
	2.2			помірна
	2.3			виражена
	3.1	31 - 70	Катаболічно-подібний	початкова
	3.2			помірна
	3.3			виражена
	5.1	< 10	Дистрофічно-подібний	початкова
	5.2			помірна
	5.3			виражена
Проліферативно-спрямовані	1.1	71 - 150	Алергоподібний	початкова
	1.2			помірна
	1.3			виражена
	4.1	> 150	Аутоіммуно-подібний	початкова
	4.2			помірна
	4.3			виражена
Змішані зрушення	6.1	11 – 30 + 71 - 150	Алерго-інтоксикаційно - подібний	початкова
	6.2			помірна
	6.3			виражена
	7.1	11 – 30 + > 150	Аутоіммуно-інтоксикаційно - подібний	початкова
	7.2			помірна
	7.3			виражена
	8.1	< 10 + 71 - 150	Алерго-дистрофічно - подібний	початкова
	8.2			помірна
	8.3			виражена

Додаток 5. Схема лазерного кореляційного спектроскопу з поясненням принципу його роботи [25]



Відповідно до схеми гетеродинного вимірювання, промінь лазера, що індукується в генераторі лазерного випромінювання (Л), розділяється за допомогою світло-роздільної пластини (П) та відображувачів на 2 промені (З), один з яких використовується для формування розсіяного під деяким кутом пучка світла (1), а другий є опорним (2).

При розсіюванні світла відбувається зміна його спектру. Тому в спектрі з'являються частоти (чи хвилі), що відсутні у падаючому світлі; при зміщенні опорного та розсіяного пучків світла на фотодетекторі (Ф) появляється інтерференційна картина. Так як частотні зсуви у спектрі розсіяного світла обумовлені стохастичним рухом часток у розчині, інтерференційна картина також стохастично змінюється у часі. Це, в свою чергу, обумовлює неперервні стохастичні коливання фототоку відносно деякого середнього значення.

Фотопотік є безперервно мінливою випадковою величиною, статистика змін

якої однозначно пов'язана з кореляційної функцією електромагнітного поля розсіяного світла.

Таким чином, безпосередньо вимірюється спектр флуктуацій фотоструму. Цей спектр формується як результат биття гармонік електромагнітних полів при їх суперпозиції і зосереджений в низькочастотній області, де його зручно аналізувати сучасними методами, позначені на малюнку аналізаторами (А).