

Винахід відноситься до медицини, а саме, до визначення, вимірювань чи реєстрації з діагностичною метою та може бути використаним в клініці внутрішніх хвороб та кардіології.

Дослідження рівня техніки в галузі застосування терапевтичного впливу мілдронату в комплексному лікуванні хронічної серцевої недостатності [1] свідчить про відсутність в ньому об'єктів-аналогів.

Нами лише встановлена відомість нижчезазначених методик: однофакторний та багатофакторний прогностичний аналіз. Однофакторний підхід є тільки одним з елементів аналізу. Повноцінний аналіз прогнозування патологічних процесів не можливий без багатофакторного підходу, який базується на імовірнісному аналізі Вальда [2].

Послідовний прогностичний аналіз Вальда дозволяє формувати групи хворих з різним ризиком розвитку окремих видів патології, ускладнень, тощо на основі розрахунку прогностичних коефіцієнтів (ПК) для кожної інформаційної групи за формулою:

$$ПК(x_j) = 100 \lg(P(x_j/A1):P(x/A2)) \quad (1)$$

Де

ПК(x_j) - прогностичний коефіцієнт інформаційної групи j ознаки x;

P(x/A1) - умовна ймовірність інформаційної групи j ознаки x в сукупності хворих з окремими ускладненнями (A1);

P(x/A2) - умовна ймовірність інформаційної групи j ознаки x в контрольній групі (A2).

В процесі аналізу весь первинний масив даних розподіляється на окремі однорідні сукупності за клінічними критеріями (формами патологічних проявів). Кожній сукупності повинна відповідати виділена в процесі аналізу контрольна група, якою можуть бути здорові особи чи хворі, що не мають відповідної патології. Оцінка груп ризику проводиться на основі визначення суми окремих прогностичних коефіцієнтів, яка порівнюється з табличними даними. Останні визначаються з врахуванням імовірності пропуску групи високого ризику на рівні не більше 5% (p<0,05) (похибка першого роду) та помилкового віднесення групи низького ризику до групи високого не більше 10-20% (p<0,1-0,2) (похибка другого роду). При досягненні верхнього порога за сумою прогностичних коефіцієнтів оцінювана група хворих може бути віднесена до контингенту високого ризику, а при досягненні нижнього - до контингенту мінімального ризику за досліджуваним чинником.

Обраний перелік симптомів та ознак не може бути довільним, а повинен складатися тільки з високоінформативних критеріїв, які є загальноприйнятими, чи відбір яких проводиться з залученням фахівців-експертів. Їх інформативність оцінюється за коефіцієнтом інформативності з використанням інформаційної міри Кульбака за формулою 2. Для оцінки відбирають найбільш інформативні критерії (коефіцієнт інформативності більше 1).

$$J(x) = 100 \lg(P(x/A1):P(x/A2)) (P(x/A1) - P(x/A2)):2 \quad (2)$$

Де

J(x) - інформаційна цінність ознаки;

P(x/A1) - умовна ймовірність інформаційної групи j ознаки x в сукупності хворих з окремими ускладненнями (A1);

P(x/A2) - умовна ймовірність інформаційної групи j ознаки x в контрольній групі (A2).

Практична цінність представленої методології прогностичної оцінки патологічних процесів обумовлена її універсальністю, простотою та можливістю поетапного використання протягом будь-якого з періодів перебігу патології з внесенням коректив до лікарської тактики [2].

Таким чином, аналогів, що стосуються способів прогнозування результатів лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) нами встановлено не було. При розробці винаходу виконували послідовний прогностичний аналіз Вальда за описаною вище методикою, порівнюючи групи хворих з ефективним та неефективним призначенням мілдронату в складі комплексної терапії ХСН із встановленням 95 % та 99% вірогідності прогнозованого результату (p<0,05 та p<0,01). Спосіб розрахований переважно для ХСН, що є ускладненням гіпертонічної хвороби (ГХ), сполученої з ішемічною хворобою серця (ІХС).

До основи винаходу поставлена задача розробити такий спосіб прогнозування результатів лікування хронічної серцевої недостатності, який шляхом інтерпретації вихідного клінічного стану дозволяє підвищити інформативність і об'єктивність кінцевого результату при використанні.

Означений вище технічний результат досягається тим, що спосіб прогнозування результатів лікування хронічної серцевої недостатності, у відповідності з винаходом, характеризується тим, що містить визначення вихідного клінічного стану хворого на підставі вивчення клінічних даних, морфофункціонального стану серця, вазорегулюючої функції ендотелію судин, функції нирок, стану центральної гемодинаміки та гуморальної регуляції, при цьому при вивченні клінічних даних встановлюють градації для віку - від 45 до 59 років, від 60 до 74 років, від 75 до 89 років, для ступеня артеріальної гіпертензії - I, II, III, для тривалості серцевої недостатності - до 5 років, 5 і більш років, для ступеня ризику кардіальних катастроф - II, III, IV, при вивченні морфофункціонального стану серця встановлюють градації для гіпертрофії лівого шлуночка за даними електрокардіографії - немає, є з переважанням, для розміру лівого передсердя за даними ехокардіографії - від 2,9 до 4,0см, від 4,1 до 5,4см, для швидкості раннього діастолічного прикриття передньої стулки мітрального клапану - від 40 до 90мм/с, від 91 до 127мм/с, для амплітуди руху передньої стулки мітрального клапану - від 1,3 до 2,0см, від 2,1 до 2,7см, при вивченні вазорегулюючої функції ендотелію судин методом доплерографії a.brachialis з функціональними пробами встановлюють градації для діаметру плечової артерії у спокої - від 0,27 до 0,49см, від 0,50 до 0,56см, при реактивній гіперемії - від 0,33 до 0,49см, від 0,50 до 0,65см, в пробі з нітрогліцерином - від 0,36 до 0,49см, від 0,50 до 0,65см, при вивченні функції нирок за даними проби Реберга встановлюють градації для хвилиного діурезу - від 0,42 до 0,99мл/хв, від 1,00 до 1,94мл/хв, для клубочкової фільтрації - від 45,05 до 79,99мл/хв, від 80,00 до 302,00мл/хв, при вивченні стану центральної гемодинаміки встановлюють градації для типу центральної гемодинаміки - гіпокінетичний, еукінетичний, гіперкінетичний, при вивченні стану гуморальної регуляції встановлюють градації для концентрації інсуліну у сироватці крові - від 13,79 до 71,80пмоль/л, від 71,81 до 165,07пмоль/л, від 165,08 до 334,01пмоль/л, у подальшому встановлюють прогностичні коефіцієнти для віку

хворих - від 45 до 59 років значення +2, від 60 до 74 років +1, від 75 до 89 років -6, для I ступеня артеріальної гіпертензії значення 0, для II - +3, для III - -4, для тривалості серцевої недостатності до 5 років значення +4, для 5 і більш років -3, для II ступеня ризику кардіальних катастроф значення +4, для III - +5, для IV - -3, для відсутності гіпертрофії лівого шлуночка значення +6, для наявності гіпертрофії лівого шлуночка +1, для наявності гіпертрофії лівого шлуночка з перевантаженням -9, для розміру лівого передсердя від 2,9 до 4,0см значення +3, від 4,1 до 5,4см -4, для швидкості раннього діастолічного прикриття передньої стулки мітрального клапану від 40 до 90мм/с значення -4, від 91 до 127мм/с +5, для амплітуди руху передньої стулки мітрального клапану від 1,3 до 2,0см значення -4, від 2,1 до 2,7см +5, для діаметру плечової артерії у спокої від 0,27 до 0,49см значення +2, від 0,50 до 0,56см -6, при реактивній гіперемії від 0,33 до 0,49см +4, від 0,50 до 0,65см -5, в пробі з нітрогліцерином від 0,36 до 0,49см +5, від 0,50 до 0,65см 0, для хвилинного діурезу від 0,42 до 0,99мл/хв значення -3, від 1,00 до 1,94мл/хв +4, для клубочкової фільтрації від 45,05 до 79,99 мл/хв значення 0, від 80,00 до 302,00мл/хв +5, для гіпокінетичного типу центральної гемодинаміки значення -6, еукінетичного +3, гіперкінетичного -1, для концентрації інсуліну у сироватці крові від 13,79 до 71,80пмоль/л значення +1, від 71,81 до 165,07пмоль/л 0, від 165,08 до 334,01пмоль/л -6, за результатами прогностичних коефіцієнтів послідовно сумують бали та якщо їх сума складає +13 встановлюють 95% вірогідність підвищення ефективності лікування хронічної серцевої недостатності при додатковому призначенні мілдронату до засобів базисної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу, сполучену з ішемічною хворобою серця ($p < 0,05$), якщо сума дорівнює +20 визначають 99% вірогідність підвищення ефективності лікування хронічної серцевої недостатності при додатковому призначенні мілдронату до засобів базисної терапії у даної категорії хворих ($p < 0,01$), якщо сума прогностичних коефіцієнтів складає -13 встановлюють 95% вірогідність відсутності позитивного впливу додаткового призначення мілдронату до засобів базисної терапії на ефективність лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на гіпертонічну хворобу, сполучену з ішемічною хворобою серця ($p < 0,05$), та якщо сума дорівнює -20 визначають 99% вірогідність відсутності підвищення ефективності лікування хронічної серцевої недостатності при додатковому призначенні мілдронату до засобів базисної терапії у даної категорії хворих ($p < 0,01$).

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності істотних прикмет з означеним вище технічним результатом пояснюється наступним.

Клінічна ефективність застосування мілдронату залежить від параметрів вихідного стану хворого [3]. Виділені прогностичні ознаки відображають адаптаційні резерви організму, здатність до відновлення структур і функцій під впливом лікування.

В процесі старіння відбувається зниження адаптаційних резервів організму [4], що впливатиме на чутливість хворих до засобів медикаментозної терапії, тому фактор віку можна вважати за істотну прикмету. Із збільшенням тривалості хронічної серцевої недостатності розвивається функціональна декомпенсація міокарду, прогресування ХСН [5], довгочасність симптомів серцевої недостатності відносять до несприятливих факторів прогнозу при ХСН [6], що обумовлює доцільність визначення цієї ознаки. Ступінь артеріальної гіпертензії (АГ) залежить від рівня артеріального тиску (АТ) - важка гіпертензія (III ступеня) є головним фактором ризику кардіоваскулярних катастроф [7]. Ступінь кардіоваскулярного ризику має визнану ВООЗ (1999) високу прогностичну цінність: дуже високий (IV) ступінь свідчить про >30% можливість розвитку тяжких ускладнень з боку серцево-судинної системи у найближчі 10 років [7].

Зміна морфофункціонального стану міокарду є головним субстратом прогресування серцевої недостатності [5,6]. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) на сьогодні вважається незалежним фактором ризику серцево-судинних ускладнень [8], ознаки перевантаження на електрокардіограмі (ЕКГ) свідчать про розвиток функціональної декомпенсації лівого шлуночка. Збільшення розміру лівого передсердя (ЛП) з відповідними змінами руху стулок мітрального клапану (МК) є ознакою діастолічної дисфункції лівого шлуночка та гіпертензії у малому колі кровообігу, розвивається в стадії декомпенсації лівошлуночкової серцевої недостатності [6] та є характерною для гіпертензивного серця [8], тобто цю ознаку слід вважати істотною та доцільною для вимірювання при ехокардіографії у хворих з серцевою недостатністю на фоні гіпертонічної хвороби.

Вивчення вазорегуючої функції ендотелію судин як найбільш крупного регуляторного органу-мішені при серцевій недостатності, гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця має певну діагностичну цінність [9]. За станом ендотелію судин в динаміці лікування судять про його ефективність [10]. Збільшення діаметру плечової артерії у спокої та при проведенні функціональної та фармакологічної проб є фактором ризику розвитку або прогресування серцево-судинного захворювання, може свідчити про втрату здібності судин до регуляції свого тонусу [8], що визначає істотність цієї прикмети.

Нирки як орган-мішень відіграють важливу роль у патогенезі серцевої недостатності, гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця (ІХС), оскільки вони виконують гомеостатичну функцію. Довготривала серцева недостатність приводить до розвитку "застійної нирки", артеріальна гіпертензія та ІХС - до нефроангіосклерозу [5, 8]. Зменшення хвилинного діурезу та клубочкової фільтрації свідчить про порушення діуретичної та фільтраційної функцій нирок та є проявом зниження адаптаційних резервів цього органу. За динамікою біохімічних маркерів функціонального стану нирок судять про нефропротективну дію лікувальних засобів [11].

Стан центральної гемодинаміки (ЦГД) суттєво впливає на перебіг хронічної серцевої недостатності [5]. Гіпер- та особливо гіпокінетичний типи гемодинаміки свідчать про відхилення системи регуляції від врівноваженого еукінетичного стану, що завжди супроводжується зниженням адаптаційних можливостей організму [12], гіпер- та гіпокінетичний типи центральної гемодинаміки відносять до несприятливих прогностичних ознак розвитку серцевої недостатності у хворих на ІХС у сполученні з гіпертонічною хворобою [13].

Порушення нейрогуморальної регуляції є широким визнаним головним патогенетичним механізмом серцевої недостатності, гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця [5, 6, 8, 14]. Від адекватної корекції стану нейрогуморальної регуляції засобами медикаментозної терапії ХСН залежить не тільки якість життя хворих, але й тривалість їх життя [15]. Гіперінсулінемія є фактором ризику кардіоваскулярних катастроф [16], тому ця ознака є однією з найбільш вагомих істотних прикмет.

Оскільки наведені вище ознаки вихідного клінічного стану хворого є істотними та прогностично важливими, їх було укладено в основу прогностичного аналізу доцільності додаткового призначення мілдронату до засобів

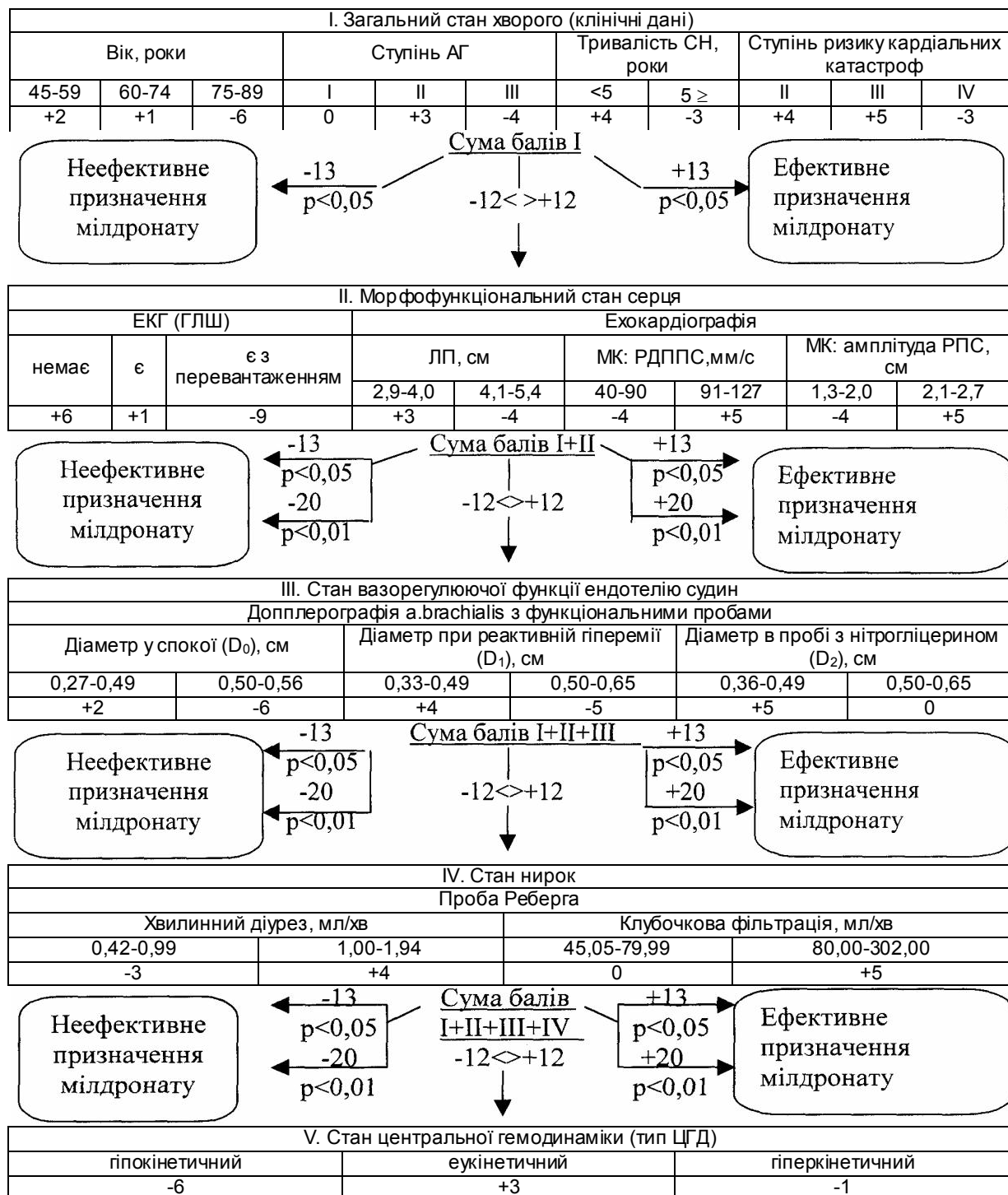
базисної терапії хронічної серцевої недостатності з метою підвищення ефективності її лікування у 50 хворих на гіпертонічну хворобу, сполучену з ІХС.

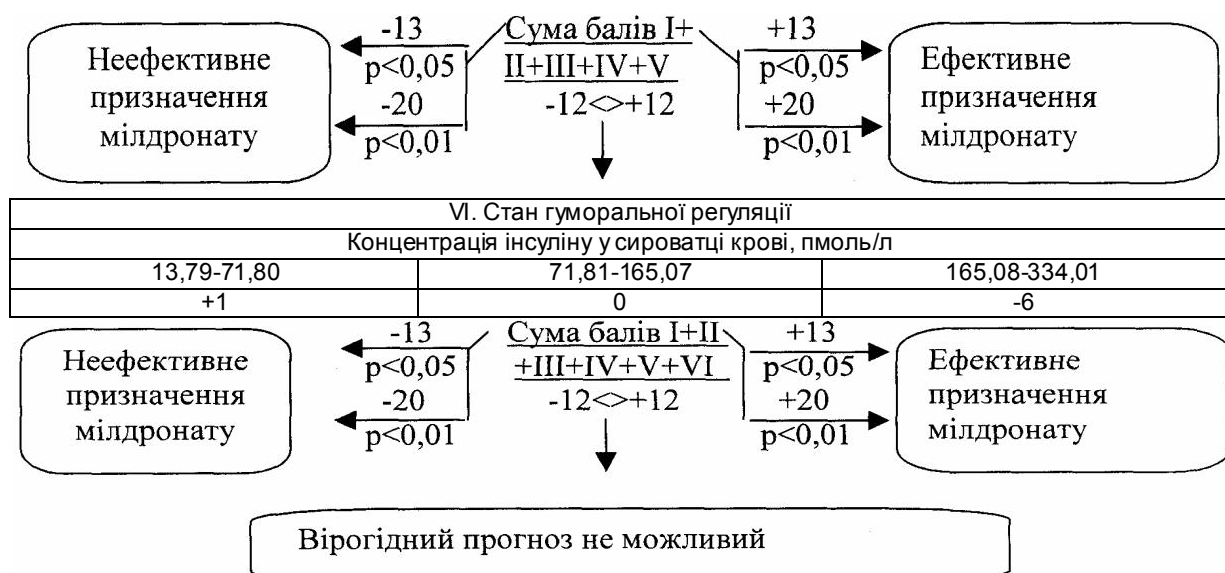
Мілдронат виявився ефективним при збереженні резервів до адаптації та неефективним - при їх виснаженні.

Рішення пояснюється алгоритмом прогностичного аналізу, в якому істотні прикмети з їх градаціями та прогностичними коефіцієнтами представлені у вигляді комплексу клінічних даних, параметрів морфофункціонального стану серця, вазорегулюючої функції ендотелію судин, функції нирок, стану центральної гемодинаміки та гуморальної регуляції, що розташовані відповідно шости етапам послідовного прогностичного аналізу з урахуванням інформативності та доступності дослідження ознак:

Таблиця

Алгоритм прогностичного аналізу





Отже, сукупність відокремлюючих ознак винаходу, що заявляється, є істотною, бо має причинно-наслідковий зв'язок з очікуваним технічним результатом, а саме, дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати результати лікування хронічної серцевої недостатності шляхом інтерпретації вихідного клінічного стану хворого.

Відомості, що підтверджують можливість здійснення способу прогнозування результатів лікування хронічної серцевої недостатності, що заявляється, полягають у наступному.

Для здійснення способу прогнозування результатів лікування хронічної серцевої недостатності, необхідне таке обладнання і матеріали, як: тонометр, фонендоскоп, електрокардіограф, ультразвуковий комплекс для проведення ехокардіографії та доплерографії плечової артерії, нітрогліцерин (1 таблетка по 0,0005мг) для виконання фармакологічної проби, плетизмограф для оцінки стану центральної гемодинаміки, стандартний набір реактивів для визначення креатиніну в крові та сечі, набір реактивів та спеціальне обладнання (прилад Numareader) для дослідження концентрації інсуліну у сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

Спосіб виконують наступним чином.

При надходженні до лікарні хворого з хронічною серцевою недостатністю на фоні гіпертонічної хвороби, сполученої з ІХС, проводять його повне клінічне обстеження, встановлюють паспортний вік хворого, збирають анамнез захворювання - з'ясовують термін виникнення перших симптомів серцевої недостатності (задишки, погіршення фізичної працездатності, тощо), вимірюють артеріальний тиск, визначають ступінь артеріальної гіпертензії та ступінь ризику кардіоваскулярних катастроф на підставі відомостей про кількість факторів ризику, уражених органів-мішеней та асоціативних станів згідно рекомендацій ВООЗ (1999) [7]. Якщо клінічних даних недостатньо для прогнозування доцільності додаткового призначення мілдронату до засобів базисної терапії ХСН (сума прогностичних коефіцієнтів залишається у межах від -12 до +12), то проводять дослідження морфофункціонального стану серця методами електрокардіографії та ехокардіографії, оцінюють наведені ознаки, сумують прогностичні коефіцієнти I та II етапів, роблять висновок про ефективність чи неефективність застосування мілдронату при досягненні суми балів +13 чи -13 з 95% вірогідності (p<0,05), +20 чи -20 з 99% вірогідності (p<0,01). При недостатності отриманих даних для складання вірогідного прогнозу, переходять до наступного III етапу - оцінки стану вазорегулюючої функції ендотелію судин. Послідовний прогностичний аналіз виконують так, як представлено в алгоритмі. Якщо суми балів на перших етапах достатньо для складання вірогідного прогнозу, то немає необхідності оцінки істотних прикмет на останніх.

Лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на ГХ, сполучену з ІХС, проводять згідно рекомендацій Українського наукового товариства кардіологів 2001 року з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, бета-адреноблокаторів, діуретиків за індивідуальними показаннями [15]. При встановленні ефективності додаткового призначення мілдронату до засобів базисної терапії ХСН у конкретного хворого на гіпертонічну хворобу, сполучену з ІХС, з високою вірогідністю прогнозують підвищення ефективності лікування хронічної серцевої недостатності при додатковому призначенні мілдронату до засобів базисної терапії (в середній дозі 0,5 г/добу напрутязі 30).

Таким чином, завдяки способу прогнозування результатів лікування хронічної серцевої недостатності, що заявляється, реалізується можливість підвищення інформативності та об'єктивності кінцевого результату шляхом інтерпретації вихідного клінічного стану хворого.

Приклад 1.

Хворий Б., 53 років, потрапив до відділення кардіології Обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечнікова (ОКЛМ) м. Дніпропетровська з діагнозом: ГХ III стадії у сполученні з ІХС: стабільною стенокардією напруги III функціонального класу, дифузним кардіосклерозом, порушенням ритму за типом екстрасистолії, СН ІІА стадії, III функціонального класу пацієнта кардіологічного профілю. АТ=170/117мм.рт.ст. (III ступінь артеріальної гіпертензії). Ознаки СН з'явилися 3 тижні тому. Палить, фізично достатньо активний, надлишкова вага тіла - індекс Кетле=32,46кг/м², IV ступінь ризику розвитку тяжких ускладнень з боку серцево-судинної системи. На ехокардіографії: ЛП=4,1см, швидкість раннього діастолічного прикриття передньої стінки (РДППС) МК=81мм/с, амплітуда руху передньої стінки (РПС) МК=1,3см. На ЕКГ - ознаки ГЛШ, порушення ритму за типом екстрасистолії. Допплерографія плечової артерії: D₀=0,535·10⁻²м, D₁=0,525·10⁻²м, D₂=0,609·10⁻²м. Гіперкінетичний тип ЦГД (ударний об'єм серця (УОС)=119 мл, хвилинний об'єм кровообігу (ХОК)=9758л/хв, загальний

периферичний опір судин (ЗПОС) = $1175 \text{ дін} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$.

Згідно алгоритму прогностичного аналізу сума коефіцієнтів дорівнює -24 (висновок можна зробити вже на III етапі послідовного прогностичного аналізу), тобто з 99% вірогідністю на підставі вихідного стану хворого можна прогнозувати неефективність додаткового призначення мілдронату до засобів базисної терапії ХСН ($p < 0,01$). Дійсно, коефіцієнт ефективності лікування $K_{\text{ел}} = 55\%$, застосування мілдронату на фоні базисної терапії ХСН було неефективним.

Приклад 2.

Хворий П., 56 років, потрапив до відділення ревматології ОКЛМ з діагнозом: ГХ III стадії у сполученні з ІХС: стабільною стенокардією напруги III функціонального класу, СН НА стадії, II функціонального класу пацієнта кардіологічного профілю. Ознаки СН з'явилися 1 рік тому. АТ=173/98 мм.рт.ст. (II ступінь артеріальної гіпертензії). Палить, фізично достатньо активний, індекс Кетле=37,35 $\text{кг}/\text{м}^2$ (надлишкова маса тіла), IV ступінь ризику розвитку тяжких ускладнень з боку серцево-судинної системи. На ехокардіограмі: ЛП=5,37 см. На ЕКГ - ознаки ГЛШ. Лабораторні дані (проба Реберга): хвилинний діурез=1,04 мл/хв, клубочкова фільтрація=134,7 мл/хв. Еукінетичний тип ЦГД (УОС=84,8 мл, ХОК=5088 л/хв, ЗПОС=2128 $\text{дін} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$). Показник гуморальної регуляції: концентрація інсуліну у сироватці крові=18,09 пмоль/л.

Згідно приведеного алгоритму сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює +16 (більш +13) (висновок можна зробити на V етапі послідовного прогностичного аналізу), тобто більш, ніж з 95% вірогідністю на підставі вихідного стану хворого можна було прогнозувати позитивний ефект додаткового призначення мілдронату до засобів базисної терапії ХСН ($p < 0,05$). Дійсно, коефіцієнт ефективності лікування $K_{\text{ел}} = 80\%$, застосування мілдронату на фоні базисної терапії ХСН було ефективним.

Тож порівняння прикладів 1,2 дозволяє у кожному випадку оцінити вихідний стан хворого, зробити індивідуальний вибір оптимального варіанту фармакотерапії та з високою вірогідністю ($p < 0,01$ та $p < 0,05$) прогнозувати кінцевий результат лікування хронічної серцевої недостатності.

Таким чином, після проведення клінічного випробування запропонованого способу прогнозування результатів лікування хронічної серцевої недостатності, заявником встановлено, що заявлений спосіб може бути широко використаний в практичній терапії та кардіології; для заявляемого об'єкту у тому вигляді, як він схарактеризований у незалежному пункті формули, підтверджена можливість його здійснення за допомогою вказаних у заявці або відомих до дати пріоритету діагностичних приладів і методів; спосіб, що втілює заявляемый винахід при здійсненні, забезпечує досягнення позитивного результату, а саме, дозволяє підвищити інформативність та об'єктивність кінцевого результату лікування хронічної серцевої недостатності шляхом інтерпретації вихідного клінічного стану хворого при використанні.

Отже, розроблений винахід відповідає умовам «промислової придатності», «новизна», «винахідницький рівень» і може бути кваліфікований винаходом України.

Коефіцієнт ефективності лікування розраховували згідно "Способу оцінки ефективності лікування серцевої недостатності у хворих на гіпертонічну хворобу, сполучену з ішемічною хворобою серця" [17];

*** Неефективне призначення мілдронату при $K_{\text{ел}} < 70\%$;

**** Ефективне призначення мілдронату при $K_{\text{ел}} > 70\%$.

Джерела інформації:

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журн. - 2000. - №4. - С.85-92.
2. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / за ред. Ю.В. Вороненко. - Тернопіль, 2000. - 680с.
3. Дудко В.А., Кошельская О.А., Соколов А.А. Применение милдроната у больных стенокардией // Врачеб. дело. - 1989. - №10. - С.64-67.
4. Фролькис В. В. Старение и увеличение продолжительности жизни. - Л.: Наука, 1988. - 239с.
5. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения. - К.: Здоров'я, 1994. - 624с.
6. Воронков Л.Г., Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения / Под ред. В.Н. Коваленко. - К.: Морион, 1999. - 128с.
7. 1999 World Health Organisation - International Society of Hypertension for the Management of Hypertension // J. Hypertension. - 1999. - Vol. 17. - P. 151-183.
8. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия: Практич. Рук-во / Под ред. В.Н. Коваленко. - К.: Морион, 2001. - 528с.
9. Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. - 1998. - №9. - С.68-80.
10. Визир В.А., Березин А.Е. Применение коверекса (периндоприла) в целях восстановления функции эндотелия у больных сердечной недостаточностью // Укр. кардіол. журн. - 1999. - №4. - С.53-56.
11. Раков С.С., Бехетина В.А. Белковые маркеры оценки нефропротективного действия гипотензивных средств у больных с артериальной гипертонией // Клиническая лаб. диагностика. - 2000. - №7. - С.3-7.
12. Аболенская А.В. Геометрия адаптивного изменения биосистем // Физиология человека. - 1993. - Т. 19, №3. - С.148-157.
13. Денисюк В. И. Ишемическая болезнь сердца в сочетании с гипертонической болезнью. - Винница, 1995. - 393с.
14. Недостаточность кровообращения. Методическое пособие в таблицах и схемах / Г.В. Дзяк, И. Дрыновец, Л.И. Васильева, А.А. Ханюков - Днепропетровск., 1999. - 270 с.
15. Термінологія, нові класифікації, стандарти діагностики і лікування хвороб органів кровообігу. Матеріали Української кардіологічної школи ім. М.Д. Стражеска / За ред. проф. В.М. Коваленка. - К., 2002. - 200с.
16. Evaluation of "admission index of insulin resistance (AIRY)" as an early stage risk predictor in nondiabetic acute coronary syndromes / A. Icli, H. Gok, B.B. Altunkeser // Anadolu. Kardiol. Derg. - 2002. - Vol.2, №3. - P.194-201.
17. Пат. 58859 А України, МПК 7 А61В5/00. Спосіб оцінки клінічної ефективності лікування серцевої

недостатності у хворих на гіпертонічну хворобу, сполучену з ішемічною хворобою серця / В.П. Гейченко, О.В. Мужчиль (Україна). - №2002118983, заяв. 12.11.2002; опубл. 15.08.2003. Бюл. №8. -5с.