



УКРАЇНА

(19) **UA**  
(51) МПК

(11) **110622**

(13) **U**

**A61K 31/245** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61K 31/4425** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**G01N 33/53** (2006.01)  
**A61P 7/12** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	<b>а 2015 01885</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Ащеулова Тетяна Вадимівна (UA), Амбросова Тетяна Миколаївна (UA), Смирнова Вікторія Іванівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>03.03.2015</b>	(73) Власник(и):	<b>ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>25.10.2016</b>	(74) Представник:	<b>Свтушенко Тамара Григорівна</b>
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>10.08.2015, Бюл.№ 15</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.10.2016, Бюл.№ 20</b>		

### (54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ГІПЕРТРОФІЇ І ДИСФУНКЦІЇ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ГІПЕРАКТИВАЦІЄЮ ІМУНОЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ

#### (57) Реферат:

Спосіб корекції гіпертрофії і дисфункції міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію включає призначення комбінованої терапії. Хворим на артеріальну гіпертензію з гіперактивацією імунзапальних процесів призначають антигіпертензивну та органопротекторну терапію під контролем клінічної симптоматики та додатково показників системного імунзапалення, таких як вміст розчинної форми фібробласт-асоційованого ліганду (sFasL), рівень фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), рівень розчинної форми рецептора 1 типу до ФНО- $\alpha$  (рФНП-Р1) та значення співвідношення ФНП- $\alpha$  і рФНП-Р1, який здійснюють до лікування та після нього.

UA 110622 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, і може бути використана для корекції гіпертрофії і дисфункції міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з гіперактивацією імунзапальних процесів.

Відомо про патогенетичний взаємозв'язок підвищеного артеріального тиску (АТ), гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) з розвитком хронічної серцевої недостатності (ХСН). Тому рання корекція гіпертрофії та дисфункції міокарда лівого шлуночка у хворих на АГ є однією з основних задач практичної кардіології.

Стандартним способом корекції гіпертрофії та дисфункції міокарда у хворих на АГ є призначення комбінованої антигіпертензивної терапії [Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія"].

Даний спосіб корекції гіпертрофії і дисфункції міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію є найбільш близьким аналогом.

Основним недоліком способу корекції за протоколом є та обставина, що при цьому не враховують вплив терапії на системне імунзапалення, що часто знижує її ефективність. АГ за своїм походженням гетерогенне та мультисистемне захворювання. Останнього часу доведена роль системного імунзапалення у патогенезі серцево-судинних захворювань, в тому числі й при АГ. Було встановлено, що тривала гіперактивація прозапальних цитокінів спричинює негативні ефекти на серце та судини: може сприяти розвитку гіпертрофії та фіброзу міокарда лівого шлуночка, що в подальшому є причиною виникнення діастолічної й систолічної дисфункції міокарда.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності корекції гіпертрофії і дисфункції міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом впливу на гіперактивацію імунзапальних процесів.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі корекції гіпертрофії і дисфункції міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, який включає призначення комбінованої антигіпертензивної терапії, згідно з корисною моделлю, хворим на артеріальну гіпертензію з гіперактивацією імунзапальних процесів призначають антигіпертензивну та органопротекторну терапію під контролем клінічної симптоматики та додатково показників вмісту розчинної форми фібробласт-асоційованого ліганду (sFasL), рівнів фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), розчинної форми рецептора 1 типу до ФНО- $\alpha$  (рФНП-Р1) та значення співвідношення ФНП- $\alpha$  і рФНП-Р1, який здійснюють до лікування та після нього.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення ефективності способу корекції гіпертрофії і дисфункції міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію з гіперактивацією імунзапальних процесів шляхом призначення комбінації антигіпертензивних препаратів під контролем критеріїв системного імунзапалення, обумовлений синергізмом заходів, що заявляються.

Спосіб виконують наступним чином: хворим на АГ з гіперактивацією імунзапальних процесів призначають антигіпертензивну та органопротекторну терапію під контролем клінічної симптоматики та додатково показників вмісту sFasL, рівнів ФНП- $\alpha$ , рФНП-Р1 та значення співвідношення ФНП- $\alpha$  до рФНП-Р1, який здійснюють до лікування та після нього.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями.

Проведено комплексне обстеження 317 осіб, серед яких 284 пацієнти, хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію, та 33 нормотензивні особи, які склали контрольну групу.

Середній вік пацієнтів з АГ -  $54,69 \pm 0,58$  років, тривалість захворювання в середньому становила  $10,09 \pm 0,48$  років. У 100 пацієнтів (35,22 %) було діагностовано АГ I ступеня; АГ II ступеня - у 92 хворих (32,39 %); АГ III ступеня - у 92 (32,39 %). Залежно від ураження органів-мішеней, АГ I стадії встановлена у 24 хворих (8,45 %); II стадії - у 232 хворих (81,69 %) та III стадія АГ - у 28 пацієнтів (9,86 %).

У 266 хворих (93,66 %) перебіг АГ був ускладнений серцевою недостатністю (СН). У 74 хворих (26,06 %) встановлено СН I стадії, у 168 (59,15 %) - СН ПА стадії та 24 випадках (8,45 %) - СН ІІБ стадії. У 18 пацієнтів (6,34 %) ознаки СН не спостерігалися. Слід зазначити, що у більшості пацієнтів - 248 (87,32 %) мав місце варіант СН із збереженою систолічною функцією (ФВ > 50 %), лише у 3 (1,06 %) - систолічний варіант (ФВ < 40 %) та у 15 (5,28 %) - невизначений варіант СН (40 % < ФВ < 50 %). Розподіл за функціональним класом (NYHA) показав наявність I ФК у 9 (3,17 %) пацієнтів, II ФК - у 129 (45,42 %), III ФК - у 126 (44,37 %) та IV ФК - у 20 (7,04 %) пацієнтів на АГ.

Контрольну групу склали нормотензивні особи середнім віком  $48,73 \pm 1,76$  років (від 27 до 68 років). Середній рівень систолічного артеріального тиску (САТ) становив  $119,87 \pm 0,86$  мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску (ДАТ) -  $78,78 \pm 0,98$  мм рт. ст. Частота серцевих скорочень (ЧСС) коливалася від 66 до 94 уд/хв., в середньому -  $75,36 \pm 1,04$  уд/хв.

Визначення плазматичного рівня ФНП-а здійснювалося з використанням набору реагентів ProCon TNFa ("Протеиновый контур", С.-Петербург, Россия) та тест-системою ІФА для кількісного визначення ФНП-α (ТОВ "Укрмедсервіс", Донецьк, Україна); рФНП-Р1 - за допомогою наборів реагентів sTNF-RI EASIA (BioSource Europe S.A., Belgium); sFasL - тест-системою "human sFas Ligand ELISA" (Bender MedSystems, Vienna, Austria);

Статистична обробка даних проводилась відповідно правил обробки медико-біологічної інформації після створення комп'ютерної бази даних у програмі Microsoft® Excel та за допомогою пакета комп'ютерних програм "STATISTICA 6.0 та 7.0" for Windows (Stat Soft Inc., USA). Дані наведено як  $M \pm m$ , де  $M$  - середнє значення,  $m$  - стандартна похибка середнього значення.

Після первинного обстеження було призначено різні схеми комбінованого антигіпертензивного лікування, в залежності від яких пацієнтів було розділено на три клінічні групи: 1 клінічна група ( $n=60$ ; 21,13 %) - пацієнти, що отримували антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II): кандесартан цилексетил 4-8 мг/добу, в середньому  $5,33 \pm 0,26$  мг/добу. З них 44 пацієнтам (73,3 %) кандесартан цилексетил був призначений у комбінації з антагоністом кальцію (АК) - лацидипіном 2-4 мг/добу, в середньому  $-3,38 \pm 0,19$  мг/добу. 16 пацієнтам (26,7 %) терапія проводилася комбінацією кандесартана цилексетила та діуретика (Д) індапаміда 1,5-2,5 мг/добу, при середній добовій дозі  $2,12 \pm 0,08$  мг. 2 клінічна група ( $n=122$ ; 42,95 %) - пацієнти, що отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) у комбінації з Д: 68 (55,7 %) - еналаприл 5-20 мг/добу ( $10,17 \pm 0,68$  мг/добу) з індапамідом  $0,625-2,5$  мг/добу ( $1,01 \pm 0,11$  мг/добу), 54 (44,3 %) - фозиноприл 20 мг/добу з гідрохлортиазидом 12,5 мг/добу. 3 клінічна група ( $n=102$ ; 35,9 2 %) - пацієнти, яким було призначено комбінацію бета-адреноблокатора (БАБ) - бісопролола 2,5-10 мг/добу ( $6,03 \pm 0,30$  мг/добу) з індапамідом 1,5-2,5 мг/добу ( $2,27 \pm 0,07$  мг/добу). Добову дозу бісопрололу підбирали шляхом повільного безперервного титрування, починаючи з малих доз: 1,25 мг/добу. Поступово дозу збільшували до максимально переносимої або цільової під контролем клінічних показників, передусім рівня АТ та ЧСС.

Клініко-гемодинамічну ефективність лікування оцінювали через 1 та 10-12 тижнів. Динаміку показників центральної кардіогемодинаміки за даними ехокардіографічного дослідження та рівень плазматичних маркерів імунзапалення та апоптозу аналізували через 10-12 тижнів терапії.

Встановлено високий ступінь імунзапальної активності у пацієнтів з АГ, про що свідчило зростання рівня ФНП-α (на  $113,96$  пкг/мл проти контрольної групи;  $p=0,001$ ) та величини показника співвідношення ФНП-α/рФНП-Р1, що був на  $46,41$  (350,79 %) більшим за аналогічний у нормотензивних осіб. Вміст рФНП-Р1 в плазмі крові пацієнтів на АГ також характеризувався достовірно вищим (на  $0,92$  нг/мл; 76,67 %) значенням проти здорових осіб ( $p=0,032$ ). Оскільки у даній виборці пацієнтів перебіг АГ був ускладнений СН, ми порівняли цитокіновий профіль залежно від ФК (NYHA). Зіставлення у пацієнтів з I-II ФК та III ФК середніх значень ФНП-α, рФНП-Р1 та ФНП-α/рФНП-Р1 не виявило достовірних розбіжностей між цими показниками. Мала місце лише тенденція до зростання імунзапальної активності у пацієнтів з III ФК. Отримані результати свідчать про те, що у даній когорті пацієнтів гіперактивація імунзапальних процесів обумовлена саме наявністю АГ.

Ми проаналізували антигіпертензивну та органопротекторну ефективність різних схем комбінованого лікування пацієнтів на АГ.

Призначене лікування комбінацією АРА II та АК або Д у пацієнтів 1 клінічної групи призвело до покращення клінічної симптоматики у пацієнтів на АГ. В результаті терапії відзначено позитивну динаміку ФК, середнє значення якого знизилося на 31,36 %. При цьому зниження ФК пацієнтів NYHA досягнуто у  $88 \pm 4$  % випадках:  $17 \pm 5$  % пацієнтів перейшли з II ФК до I ФК,  $66 \pm 6$  % - з III ФК до II ФК та  $17 \pm 5$  % - з IV ФК до III ФК. Відповідно у  $12 \pm 4$  % пацієнтів ФК не змінився.

Оцінка параметрів периферичної кардіогемодинаміки показала, що рівень АТ достовірно знижувався в порівнянні з вихідним при практично незмінній ЧСС. Вже через тиждень середній рівень САТ зменшився на 17,69 %, ДАТ - на 13,59 % ( $p<0,05$  в обох випадках). Наприкінці періоду спостереження середнє значення САТ було нижче на 25,41 %, ДАТ - 21,56 % за середні значення АТ на початку дослідження. Цільового рівню АТ досягнуто у 91,67 % пацієнтів.

Аналіз динаміки показників центральної кардіогемодинаміки показав, що через 10-12 тижнів терапії спостерігалася незначне зменшення об'ємних показників ЛШ, при практично незмінній ФВ ( $p>0,05$  в усіх випадках). Недостовірно знизилися товщина міокарда задньої стінки (ТМЗС) та товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП) ( $p>0,05$  в обох випадках). В результаті лікування комбінацією АРА II (кандесартан) + АК (лацидипін), маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) зменшилася на  $15,72$  г (6,00 %), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) - на  $8,31$  г/м<sup>2</sup> (6,12 %). З урахуванням того факту, що наявність вихідної гіпертрофії міокарда лівого

шлуночка (ГМЛШ) відзначено не у всіх пацієнтів (78,38 %), ми порівняли кардіопротекторну ефективність комбінованого застосування кандесартану та лацидипіну у пацієнтів на АГ, яких було розділено залежно від ММЛШ. Порівняльний аналіз параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки свідчить про те, що в результаті терапії комбінацією кандесартану та лацидипіну

5 досягнуто достовірного зниження ММЛШ (на 21,98 г; 7,75 %) та ІММЛШ (на 10,56 г/м<sup>2</sup>; 7,24 %) та тенденцію до редукції об'ємних показників ЛШ з незначним підвищенням ФВ у пацієнтів з ГМЛШ. У 10,34 % пацієнтів досягнуто нормалізації показника ІММЛШ. У пацієнтів з нормальною ММЛШ ехокардіографічні показники практично не змінилися після проведеного лікування. Отже, дана

10 терапевтична стратегія призводить до зменшення ММЛШ лише у пацієнтів з наявністю його гіпертрофії.

На фоні достатньої антигіпертензивної та кардіопротекторної ефективності, нами встановлено можливість впливу комбінованого застосування кандесартану та лацидипіну на активність циркулюючих маркерів імунзапалення та апоптозу у пацієнтів на АГ. Плазматичні біомаркери імунзапалення - ФНП-α в порівнянні з ехокардіографічними параметрами зазнали

15 більш суттєвих змін під впливом терапії комбінацією кандесартану та лацидипіну. Всі пацієнти на момент включення до дослідження мали підвищене значення ФНП-α - 51,38±9,15 пкг/мл, яке достовірно знизилось в результаті терапії до 26,11±4,38 пкг/мл (p=0,0009). Середня величина ФНП-α зменшилася практично вдвічі - на 49,18 % (25,27 пкг/мл). Однак, незважаючи на такий значний відсоток, вміст цитокіну нормалізувався лише у 12±7 % пацієнтів, у 8±6 % випадків

20 спостерігалось зростання його плазматичного рівня та у 4±5 % -ФНП-α не зазнав змін під впливом терапії.

Проаналізовано динаміку активності ФНП-α, рФНП-Р1 та sFasL. Вихідні значення ФНП-α 86±7 % гіпертензивних пацієнтів перевищували нормальні величини, з яких у 28±9 % осіб в результаті лікування досягнуто нормалізації показника, у 64±10 % - істотного зниження та у

25 8±6 % пацієнтів, навпаки, призначена терапія призвела до зростання величини ФНП-α у плазмі крові. Середній вміст ФНП-α зменшився на 87,65 пкг/мл (p=0,00002) у порівнянні з вихідними показниками, що становило 66,08 %. Щодо рФНП-Р1 відзначено зворотну тенденцію, тобто зростання його середнього рівня на 0,53 нг/мл (25,24 %) в результаті лікування. Аналіз абсолютних показників показав, що у 79±8 % пацієнтів спостерігалось зростання вмісту рФНП-Р1 у плазмі крові у ході лікування, в той час, як у 21±8 % пацієнтів вміст рФНП-Р1 знижувався. Зменшення величини ФНП-α/рФНП-Р1 на 72,9 % свідчить про зміну співвідношення

30 ліганд/рецептор, тобто зниження ФНП-α на фоні зростання рФНП-Р1 та відображує значне зниження рівня імунзапальної активації під впливом 12-тижневої терапії комбінацією АРА II та АК. На початку періоду спостереження частота виявлення sFasL у плазмі крові становила

35 76±8 %, при середньому плазматичному рівні - 0,43±0,06 нг/мл. Призначення комбінації кандесартану та лацидипіну призвело до зниження вмісту sFasL до 0,16±0,03 нг/мл (p=0,004) або на 0,27 нг/мл (62,79 %) в порівнянні з вихідним. Відсоток виявлення sFasL у плазмі крові гіпертензивних пацієнтів достовірно знизився до 52±9 % (p = 0,034) або на 31,58 % проти

40 вихідної частоти.

Отже, в результаті лікування комбінацією АРА II та АК/Д досягнуто адекватний контроль рівня АТ впродовж періоду спостереження та високий відсоток цільового АТ. Терапія комбінацією кандесартану та лацидипіну призводила до регресу ГМЛШ та покращення функціонального стану МЛШ. Крім того, дана комбінація здатна пригнічувати імунзапальну активацію, блокувати ланцюг проапоптотичних взаємодій та запобігати ФНП- медіованому і

45 Fas-медіованому шляху реалізації апоптозу у гіпертензивних пацієнтів.

У пацієнтів на АГ 2 клінічної групи, також, досягнуто покращення клінічної симптоматики в результаті комбінованої терапії ІАПФ з Д. В результаті терапії відзначено позитивну динаміку ФК, середнє значення якого достовірно знизилось (p=0,001) на 30,68 %. При цьому зниження ФК пацієнтів NYHA досягнуто у 77,05 % випадках: 42±5 % пацієнтів перейшли з II ФК до I ФК,

50 56±5 % - з III ФК до II ФК та 2±2 % - з IV ФК до III ФК. Відповідно у 24,59 % пацієнтів ФК не змінився: 11±6 % пацієнтів залишилися у I ФК, 32±9 % - у II ФК, 14±7 % - у III ФК та 7±5 % - у IV ФК.

Вже через тиждень середній рівень САТ зменшився на 11,32 %, ДАТ - на 9,56 % (p<0,05). Наприкінці періоду спостереження середнє значення САТ було нижче на 21,95 %, ДАТ - на

55 19,41 %, ЧСС - на 6,08 % за середні значення АТ та ЧСС на початку дослідження (p<0,05). Цільового рівню АТ досягнуто у 91,80 % пацієнтів.

Через 10-12 тижнів терапії спостерігалось незначне зменшення об'ємних показників ЛШ, при цьому ФВ зросла на 2,13 % (p>0,05). Достовірно знизилася ТМЗС (p<0,05) та недостовірно - ТМШП (p>0,05) при практично незмінному показнику відносної товщини стінки лівого шлуночка

(ВТСЛШ). В результаті лікування досягнуто достовірного зменшення ММЛШ на 10,38 г (3,78 %), ІММЛШ - на 6,17 г/м<sup>2</sup> (4,39 %).

Ми оцінили вплив терапії комбінацією ІАПФ та Д на рівень біомаркерів імунзапалення та апоптозу у плазмі крові пацієнтів на АГ.

Визначили плазматичний рівень ФНП- $\alpha$  у пацієнтів даної 2 клінічної групи, у 44 $\pm$ 8 % з яких величина цитокіну виявилася підвищеною. В результаті терапії досягнуто суттєвого зниження середнього значення ФНП- $\alpha$  з 78,24 $\pm$ 13,67 пкг/мл до 40,60 $\pm$ 5,80 пкг/мл ( $p=0,001$ ). Середня величина ФНП- $\alpha$  зменшилася на 37,64 пкг/мл, що становило 48,11 %. Однак, незважаючи на такий значний відсоток, вміст цитокіну знизився у 72 $\pm$ 7 % пацієнтів, з них нормалізувався лише у 21 $\pm$ 8 % пацієнтів, у 36 $\pm$ 9 % випадках мало місце зменшення плазматичного рівня ФНП- $\alpha$  у межах нормальних показників та у 26 $\pm$ 7 % пацієнтів спостерігалось зростання його плазматичного рівня під впливом терапії. Щодо рФНП-Р1, то виявлено незначне та недостовірне зростання середнього рівня з 2,25 $\pm$ 0,21 нг/мл на початку дослідження до 2,38 $\pm$ 0,19 нг/мл по закінченню періоду спостереження ( $p=0,556$ ). Середнє значення плазматичного рівня рФНП-Р1 внаслідок лікування зросло на 5,78 %. Аналіз абсолютних показників показав, що у 23 $\pm$ 12 % пацієнтів вміст рФНП-Р1 знижувався, в той час, як у всіх інших (77 $\pm$ 12 %) - зростав. Величина ФНП- $\alpha$ /рФНП-Р1 зменшилася на 17,71 або приблизно вдвічі - на 50,93 %, що відображає значне зниження рівня імунзапальної активації під впливом терапії у пацієнтів 2 клінічної групи. Аналіз показників дистантного маркера апоптозу - sFasL виявив, що на початку періоду спостереження частота виявлення sFasL у плазмі крові становила 62 $\pm$ 14 %, при середньому плазматичному рівні - 0,31 $\pm$ 0,63 нг/мл. Призначене лікування призвело до зростання вмісту sFasL до 0,41 $\pm$ 0,07 нг/мл ( $p=0,221$ ) або на 32,26 % в порівнянні з вихідним. Відсоток виявлення sFasL у плазмі крові гіпертензивних пацієнтів недостовірно зріс на 24,19 % проти вихідної частоти.

У нашому дослідженні клінічна маніфестація АГ зазнала позитивної динаміки під впливом терапії бета-адреноблокаторами (БАБ) у комбінації з Д у пацієнтів 3 клінічної групи. Середнє значення ФК достовірно знизилось ( $p=0,001$ ) на 27,39 %. При цьому зниження ФК пацієнтів NYHA досягнуто у 66,67 % випадках: 47 $\pm$ 6 % пацієнтів перейшли з II ФК до I ФК, 44 $\pm$ 6 % - з III ФК до II ФК та 9 $\pm$ 3 % - з IV ФК до III ФК. Відповідно у 33,33 % пацієнтів ФК не змінився: 12 $\pm$ 6 % пацієнтів залишилися у I ФК, 76 $\pm$ 7 % - у II ФК та 12 $\pm$ 6 % - у III ФК.

Оцінка параметрів периферичної кардіогемодинаміки показала, що рівень АТ достовірно знижувався в порівнянні з вихідним. Вже через тиждень середній рівень САТ зменшився на 13,33 %, ДАТ - на 12,75 % ( $p<0,05$ ). Наприкінці періоду спостереження середнє значення САТ було нижче на 23,70 %, ДАТ - на 22,13 % за середнє значення АТ на початку дослідження ( $p<0,05$ ). Цільового рівню АТ досягнуто у 90,20 % пацієнтів. Через 1 тиждень середнє значення ЧСС скоротилося на 5,77 %, через 3-4 тижні - на 8,27 %, через 10-12 тижнів - на 9,49 %.

В результаті терапії комбінацією БАБ та Д відзначено достовірне зниження кінцево-діастолічного розміру (КДР), кінцево-діастолічного об'єму (КДО), ММЛШ, ІММЛШ, хвилинного об'єму (ХО), серцевого індексу (СІ). ММЛШ знизилася на 7,91 г (3,13 %), ІММЛШ - на 4,24 г/м<sup>2</sup> (3,27 %). Середнє значення ФВ незначно 2,61 %, але достовірно збільшилося.

В подальшому пацієнтів було розділено на дві групи залежно від наявності гіпертрофії МЛШ з метою більш точного аналізу впливу терапії на структурно-функціональний стан ЛШ. Призначене лікування практично не змінило показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів з нормальною ММЛШ, крім збільшення ФВ ( $p=0,015$ ). У всіх інших випадках розбіжності між показниками виявилися не достовірними. У пацієнтів на АГ при наявності ГМЛШ відзначено достовірне зменшення КДР, КДО, індексу кінцево-діастолічного об'єму (ІКДО), ТМЗС, ММЛШ, ІММЛШ, ХО та СІ. При цьому, середнє значення ММЛШ зменшилося на 12,17 г (4,48 %), ІММЛШ - на 6,27 г/м<sup>2</sup> (4,42 %). Щодо величини ФВ, то нами встановлено лише тенденцію до її зростання у пацієнтів з ГМЛШ.

У виборці пацієнтів даної клінічної групи ми визначили плазматичний рівень ФНП- $\alpha$  до та через 10-12 тижнів лікування комбінацією бісопрололу та індапаміду. Середнє значення ФНП- $\alpha$  зменшилося з 42,00 $\pm$ 11,91 пкг/мл до 23,42 пкг/мл ( $p=0,006$ ). Вихідні величини ФНП- $\alpha$  89 $\pm$ 5 % пацієнтів перевищували нормальні величини. В результаті лікування у 86 $\pm$ 6 % пацієнтів досягнуто зниження вмісту ФНП- $\alpha$  у плазмі крові, з них у 9 $\pm$ 5 % дана редукція мала місце у межах нормальних значень, у 14 $\pm$ 6 % пацієнтів рівень цитокіну нормалізувався. Разом з тим, у 14 $\pm$ 6 % випадках терапія призвела до підвищення рівня ФНП- $\alpha$  у плазмі крові пацієнтів. В цілому, середнє значення ФНП- $\alpha$  зменшилося на 44,24 %, підвищений плазматичний рівень цитокіну по закінченні періоду спостереження відзначено у 83 $\pm$ 6 % пацієнтів.

Нами проаналізовано рівень ФНП- $\alpha$ , рФНП-Р1 та sFasL у когорті пацієнтів на АГ під впливом терапії бісопрололом у комбінації з індапамідом. Вихідний плазматичний рівень ФНП- $\alpha$  у 49 $\pm$ 8 %

пацієнтів виявився підвищеним. Під впливом лікування середній вміст ФНП- $\alpha$  достовірно зменшився ( $p=0,00001$ ) на 61,16 % у порівнянні з вихідними показниками. Аналіз абсолютних величин показав, що вміст цитокіну внаслідок лікування знизився у 87 $\pm$ 5 % пацієнтів, з них нормалізувався лише у 13 $\pm$ 5 % пацієнтів, у 44 $\pm$ 8 % випадках мало місце зменшення плазматичного рівня ФНП- $\alpha$  у межах нормальних показників та, відповідно у 31 $\pm$ 7 % спостерігалася редукція вмісту ФНП- $\alpha$  у плазмі, котрий однак не досяг фізіологічної норми. У 13 $\pm$ 5 % пацієнтів відзначено зростання ФНП- $\alpha$  під впливом терапії. Середній рівень рФНП-Р1 зріс на 11,06 % в результаті лікування. Причому, у 15 $\pm$ 6 % пацієнтів вміст рФНП-Р1 знижувався, в той час, як у всіх інших 85 $\pm$ 6 % - зростав. Значне зменшення співвідношення ФНП- $\alpha$ /рФНП-Р1 на 65,02 % свідчить про переважне зростання рівня рФНП-Р1 поряд зі зниженням ФНП- $\alpha$ . Так як, розчинні форми рецепторів є природними антагоністами ФНП- $\alpha$ , зниження даного співвідношення відображує пригнічення імунзапальної та апоптотичної активності у пацієнтів в результаті лікування. На початку періоду спостереження частота виявлення індуктора апоптозу - sFasL становила 69 $\pm$ 7 %, при середньому плазматичному рівні - 0,34 $\pm$ 0,04 нг/мл. 10-12-тижнева антигіпертензивна терапія призвела до достовірного ( $p=0,022$ ) зниження вмісту sFasL на 26,47 %. При цьому, у 15 $\pm$ 6 % пацієнтів плазматичний рівень sFasL зріс, у 23 $\pm$ 7 % - не змінився та у 62 $\pm$ 8 % осіб - зменшився. Відсоток виявлення sFasL недостовірно знизився ( $p = 0,782$ ).

Максимальну антиімунзапальну та антиапоптотичну ефективність встановлено при призначенні комбінації АРА II (кандесартану цилексетилу) з АК (лацидипіном).

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб корекції гіпертрофії і дисфункції міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію, що включає призначення комбінованої антигіпертензивної терапії, який **відрізняється** тим, що хворим на артеріальну гіпертензію з гіперактивацією імунзапальних процесів призначають антигіпертензивну та органопротекторну терапію під контролем клінічної симптоматики та додатково показників системного імунзапалення, таких як вміст розчинної форми фібробласт-асоційованого ліганду (sFasL), рівень фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), рівень розчинної форми рецептора 1 типу до ФНО- $\alpha$  (рФНП-Р1) та значення співвідношення ФНП- $\alpha$  і рФНП-Р1, який здійснюють до лікування та після нього.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що корекцію здійснюють призначенням комбінації препаратів фармакологічної групи антагоністи рецепторів ангіотензину II та фармакологічної групи антагоністи кальцію.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що контроль здійснюють через 10-12 тижнів від початку лікування.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601