

На правах рукописи

НАЛЁТОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ КОМБИНАЦИЕЙ
АЛИСКИРЕНА И НЕБИВОЛОЛА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк-2017

Работа выполнена в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького, г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент НАМН Украины,
Игнатенко Григорий Анатольевич

Официальные оппоненты: **Черкесов Владимир Владимирович**,
доктор медицинских наук, старший научный
сотрудник, начальник оперативно-
медицинского отдела Департамента ГВГСС,
МЧС Донецкой Народной Республики

Легконогов Александр Викторович,
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры внутренней медицины № 1
с курсом клинической фармакологии
Медицинской академии им. С.И. Георгиевского
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Крымский федеральный
университет им. В.И.Вернадского»

Ведущая организация: **ГУ ЛНР «Луганский государственный
медицинский университет им.Святителя
Луки»**

Защита состоится « 19 » мая 2017 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Донецком национальном медицинском университете им. М.Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Донецкого национального медицинского университета им.М.Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и на сайте организации www.dnmu.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.010.02

Щукина Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Классической неинфекционной пандемией в истории человечества, которая определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности, является артериальная гипертензия (АГ) (Е.Ю. Кальчева, 2012; А.А. Бова, 2014; Е.А. Кваша и др., 2016; Р.А. James et al., 2014). Распространенность АГ в мире среди взрослого населения до 950 млн. человек (30-40% взрослого населения, из них 48% – мужчины, 52% – женщины) (Э.Н. Гайнуллина и др., 2015; М. Н. Бадритдинова, Х. И. Жураева, 2016).

Широкие диагностические возможности, которые есть сегодня в распоряжении врача, все же не позволяют выявить причину АГ у большинства больных. В 90-95% случаев АГ определяется как первичная (эссенциальная, идиопатическая) или гипертоническая болезнь (ГБ) (Л.В. Пайс, 2013; А.А. Бова, 2014; Н.Ю. Жужлова и др., 2015; С.В. Недогада, 2015).

Адекватная фармакотерапия ГБ всегда была непростой задачей, что обусловлено наличием различных клинико-патогенетических вариантов ГБ, большим количеством антигипертензивных лекарственных средств (АГЛС) с разными механизмами действия и невозможностью прогнозирования эффективности того или иного лекарственного средства (ЛС) (Т.Д. Бахтеева, 2013; С.А. Лихачев, 2014; R. N. Larsen et al., 2014).

При отсутствии установленной причины возникновения ГБ обеспечить этиотропное лечение не представляется возможным. Фармакотерапия ГБ может быть не симптоматической, но патогенетической, т.к. она влияет на патогенетические механизмы формирования и прогрессирования АГ (Е.И. Баранова, 2014; Бадритдинова, Х. И. Жураева, 2016; F.M. Clement et al., 2014). Комбинированное применение АГЛС за счет воздействия на различные патогенетические механизмы АГ дает возможность повысить эффективность лечения. В то же время и комбинированное лечение не всегда дает желаемый результат. Это происходит чаще из-за того, что отдельные аспекты патогенеза ГБ остаются за пределами медикаментозного воздействия (Т.Д. Бахтеева, 2013).

Чрезвычайно важная роль симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем (САС и РАС) в патогенезе ГБ и развитии поражений органов-мишеней объясняет то, что модуляторы активности этой нейрогуморальной системы уже более 40 лет являются одними из самых применяемых ЛС при ГБ (В.А. Визир, А.Е. Березин, 2012; И. В. Гаммель, М. А. Пегова, 2015; С. Н. Kim et al., 2016).

Фармакологический контроль состояния РАС обеспечивают три группы ЛС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина 1 типа (БАР) и прямые ингибиторы ренина (ПИР) (Е.И. Баранова, 2014; М.Г. Бубнова, 2015; N. Parajuli et al., 2014). Главный ожидаемый результат применения этих ЛС – уменьшение негативного влияния основного эффектора РАС – ангиотензина II (АТ II). Каскад его синтеза из ангиотензиногена (АТГ) запускает ренин, высвобождаемый юкстагломерулярным аппаратом (ЮГА) почек. Ангиотензин I (АТ I), образовавшийся из АТГ при участии АПФ, трансформируется в «ключевое» соединение – АТ II (С.Г. Канорский, 2013; И.В. Гаммель, М.А. Пегова, 2015; К. К. Тео, 2014).

Длительное применение ИАПФ и БАР приводит к развитию «эффекта ускользания» («escape phenomenon») – снижению эффективности антигипертензивного и органопротекторного эффектов. В развитие этого эффекта, несомненно, вносит вклад механизм отрицательной обратной связи, который реализуется через прямое действие АТ II на ЮГА (С.Г. Канорский, 2013; А.В. Bhatti, Z.A. Gazali, 2015). Включение в терапию ГБ ПИР (первый представитель – алискирен), способствующих снижению секреции АТ II, рассматривается как возможный способ достижения полного контроля активности РАС и преодоление «escape phenomenon» (Н.П. Чижиков, 2015; С.N. Hsu et al., 2016).

Контроль активности САС и РАС за счет снижения синтеза ренина ЮГА может осуществляться также при использовании бета-адреноблокаторов (β -АБ). В этом плане представляет большой интерес эффективное АГЛС – небиволол, который имеет исключительную селективность к β_1 -адренорецепторам (β_1 -АР).

Степень разработанности темы. Несмотря на большое количество предлагаемых комбинаций АГЛС при ГБ, до настоящего времени не предпринималась попытка комбинированного применения алискирена и небиволола. Такая комбинация может дать хороший результат у больных ГБ при применении этих ЛС в малых дозах (О.Ю. Шайдюк, Е.О. Таратухин 2015; А.А. Трошина, 2016; J. Fongemie, E.A. Felix-Getzik, 2015).

Цель исследования. Повышение эффективности лечения больных гипертонической болезнью путем обоснования возможности и целесообразности комбинированного применения прямого ингибитора ренина (алискирена) и β_1 -адреноблокатора (небиволола).

Задачи исследования:

1. Определить возможность/невозможность прямого химического взаимодействия алискирена и небиволола.
2. Разработать режим дозирования для комбинированного применения алискирена и небиволола у больных ГБ II стадии.
3. Сравнить эффективность моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных ГБ II стадии, на основании сравнительной оценки офисного артериального давления и его суточного мониторирования.
4. Исследовать динамику функционального состояния симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем под влиянием моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных ГБ II стадии.
5. Сравнить безопасность и переносимость различных вариантов лечения у больных ГБ II стадии.
6. Разработать математическую модель прогнозирования эффективности моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных ГБ II стадии, на базе построенной модели оценить степень влияния факторов риска на вероятность неэффективности лечения.

Объект исследования: гипертоническая болезнь II стадии.

Предмет исследования: клиническое течение гипертонической болезни под влиянием моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных гипертонической болезнью II стадии.

Научная новизна исследования. Впервые теоретически определена возможность комбинированного применения алискирена и небиволола.

Впервые разработан режим дозирования комбинированного применения алискирена и небиволола при ГБ II стадии.

Впервые оценена эффективность, безопасность и переносимость лечения с использованием комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных ГБ II стадии.

Получила дальнейшее развитие оценка особенностей изменений функционального состояния САС и РАС при моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных ГБ II стадии.

Впервые разработана математическая модель прогнозирования эффективности моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных ГБ II стадии.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов. Результаты исследования позволяют рекомендовать при разработке новых комбинаций ЛС (независимо от фармакотерапевтической направленности) проводить оценку возможности/невозможности взаимодействия используемых соединений. Необходимо использовать подход, основанный на совместном применении методов квантовой химии и молекулярной динамики. При этом надо проводить оценку энергии внутри- и межмолекулярных взаимодействий в комплексах (агрегатах), образованных исходными молекулами, как при отсутствии растворителя, так и в водной среде.

Полученные результаты клинического исследования позволили усовершенствовать патогенетическую терапию ГБ II стадии путем комбинированного применения алискирена (150 мг/сутки) + небиволола (5 мг/сутки). Эта комбинация эффективно снижает показатели офисного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) до нормотонических значений в конце 2 недели лечения.

Методы исследования: квантово-химический, клинические, биохимические, инструментальные, математический, статистические.

Положения, выносимые на защиту.

1. Отсутствие способности алискирена и небиволола, а также их катионов к химическим превращениям с образованием стабильных комплексов даёт основание рекомендовать разработку новой комбинированной таблетированной формы, содержащей алискирен и небиволол, соответственно 150 мг и 5 мг.

2. Отсутствие способности алискирена и небиволола к химическому взаимодействию в моделированной водной среде при 37°C даёт основание утверждать, что в условиях медицинского применения этой комбинации лекарственных средств, фармакологическое действие будут оказывать самостоятельно каждое из используемых соединений.

3. У больных ГБ с установленной высокой активностью САС и РАС предпочтительнее комбинированная терапия алискирен + небиволол, чем монотерапия этими препаратами.

4. У больных ГБ с установленным недостаточным снижением АД ночью (степень ночного снижения (СНС) АД <10%, категория «Non-dipper») предпочтительнее использовать комбинацию алискирен + небиволол, чем монотерапию этими препаратами.

Степень достоверности и апробация результатов.

Материалы диссертации были представлены на I Международной междисциплинарной научно-практической конференции «Формирование нового мировоззрения как основа стратегии устойчивого развития» (Львов, 2013); Национальном Конгрессе «Клиническая фармация 20 лет в Украине» (Харьков, 2013); Третьей научно-практической конференции, посвященной памяти проф., д.м.н. Викторова Алексея Павловича «Безопасность и нормативно-правовое сопровождение лекарственных средств: от разработки до медицинского применения» (Киев, 2013); Научно-практической конференции с международным участием «Ежегодные терапевтические чтения: лечебно-диагностические технологии современной терапии, посвященной памяти академика Л.Т. Малой» (Харьков, 2013); 75 Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы клинической, теоретической, профилактической медицины, стоматологии и фармации» (Донецк, 2013), второй международной научно-практической конференции «Инновационные перспективы здравоохранения Донбасса» (Донецк, 2016), I республиканском съезде врачей ДНР (Донецк, 2016).

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику отделений кардиологии и терапии для пострадавших на ЧАЭС Донецкого клинического территориального медицинского объединения, кардиологического отделения КУ «Центральная городская клиническая больница № 1» (г. Донецк), терапевтической клиники Института неотложной и восстановительной хирургии им.В.К.Гусака (г. Донецк), а также в педагогический процесс Донецкого медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из которых 12 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой народной республики для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. 3 статьи в Европейском и Северо-Американском журналах. 5 статей опубликованы самостоятельно. Получен патент на полезную модель.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Список литературы содержит 191 источник, из них 105 отечественных и 86 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 11 рисунками и содержит 21 таблицу.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленной целью и задачами была разработана программа исследования, которая включала

следующие этапы. До начала клинической части исследования квантово-химическим методом определялась возможность/невозможность прямого химического взаимодействия алискирена и небиволола. На I клиническом этапе проводилось скрининговое обследование больных АГ с целью выявления пациентов, соответствующих критериям включения в исследование и не имеющих критериев исключения. Условием включения в исследование было наличие эссенциальной (первичной) АГ (т.е. ГБ) II стадии, а также добровольное письменное согласие больного на участие в исследовании. Все больные добровольно подписали «Информированное согласие», в котором изложены основная цель лечения, его продолжительность и права пациента. Больному предоставлялась полная информация о его болезни, личном состоянии и возможных осложнениях. Все полученные данные заносились в индивидуальную регистрационную форму пациента.

Наличие и степень АГ устанавливали согласно рекомендациям Российского Кардиологического Общества (И.Е. Чазова, с соавт., 2015), Ассоциации Кардиологов Украины (О.И. Жаринов, 2007) и Европейского общества Кардиологов (G. Mancia et al., 2013). С целью реализации поставленных задач было обследовано 166 больных в возрасте 41-67 лет.

Больные с симптоматической (вторичной) гипертензией в исследование не включались.

С целью диагностики стадии ГБ проводилось рентгенологическое исследование грудной полости, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ) – для определения гипертрофии миокарда левого желудочка. Проводилась консультация офтальмолога – для оценки состояния сосудов сетчатки глаза. В случае необходимости – ультразвуковое исследование сонных артерий, аорты, подвздошных и бедренных артерий – для оценки атеросклеротических изменений.

В исследование не включались больные с I и III стадией ГБ. В III стадии заболевания у больных наблюдаются такие тяжелые осложнения как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность III-IV функциональных классов (по классификации NYHA), инсульт, почечная недостаточность и др., которые требуют соответствующей дополнительной медикаментозной и немедикаментозной коррекции (С.В. Недогода, 2015).

В исследование не включали также пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени, почек, желудочно-кишечного тракта, сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, тромбозом, тромбофлебитом, алкоголизмом или наркотической зависимостью, при наличии противопоказаний к назначению ЛС, используемых в исследовании и при отказе от участия в исследовании по разным причинам, включая экономические. Согласно разным причинам 43 (25,9±3,4%) пациента от общего количества обследованных были исключены из исследования. Во втором этапе исследования приняли участие 123 больных ГБ II стадии. II стадия АГ диагностировалась на основании наличия как минимум одного из следующих признаков поражения органов-мишеней:

- гипертрофия левого желудочка (ЭКГ или Эхо-КГ);
- генерализованное сужение артерий сетчатки;

- микроальбуминурия или протеинурия и незначительное увеличение концентрации креатинина в плазме крови (177 мкмоль/л).

Больные, которые принимали участие во II этапе исследования, были разделены на 3 группы; их распределение по возрасту и полу приведено в таблице 1. Не было выявлено статистически значимых различий распределения больных в трех группах ни по возрасту ($p=0,81$), ни по полу ($p=0,92$).

На II этапе исследования больные получали следующую антигипертензивную фармакотерапию:

- антигипертензивная монотерапия (алискирен 150-300 мг/сутки) – 41 больной (1-ая группа);
- антигипертензивная монотерапия (небиволол 5-10 мг/сутки) – 40 больных (2-ая группа);
- комбинированная антигипертензивная терапия (алискирен 150 мг/сутки + небиволол 5 мг/сутки) – 42 больных (3-я группа).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу в группах

Группы пациентов	Показатели						
	Средний возраст, лет, $\bar{X} \pm m$	Минимальный возраст, лет	Максимальный возраст, лет	Мужчины		Женщины	
				Абс.	$P \pm m$ (%)	Абс.	$P \pm m$ (%)
1 группа (n=41)	53,6 \pm 1,4	44	65	21	51,2 \pm 6,1	20	48,8 \pm 6,1
2 группа (n=40)	52,9 \pm 1,3	43	64	21	52,5 \pm 6,1	19	47,5 \pm 6,1
3 группа (n=42)	53,1 \pm 1,3	45	65	22	52,4 \pm 6,1	20	47,6 \pm 6,1

Начальная доза алискирена в 1-й группе составляла 150 мг в сутки, но в случае не достижения показателей АД ниже 140/90 мм рт.ст. к концу 2-й недели, доза препарата увеличивалась до 300 мг в сутки, оставаясь при этом неизменной до конца лечения. Во 2-й группе начальная доза небиволола была 5 мг в сутки, а в случае недостаточной эффективности (не достижения показателей АД ниже 140/90 мм рт.ст. к концу 2-й недели) доза препарата увеличивалась до 10 мг в сутки. Увеличение дозы небиволола во 2-й группе осуществлялось в тот же период, что и 1-й группе, т.е. в конце 2-й недели. В 3-й группе доза алискирена 150 мг в сутки и небиволола 5 мг в сутки была неизменной на протяжении всего периода лечения. Лечение осуществлялось в течение восьми недель. Визиты, во время которых проводились запланированные процедуры исследования, осуществлялись больными на 0, 2, 4 и 8 неделях.

Во время каждого визита больного к исследователю проводились сбор жалоб, объективный осмотр с определением офисного АД и ЧСС. Офисное АД измеряли косвенным аускультативным методом с помощью ртутного сфигмоманометра (фирмы «Ramed», Голландия) по методике Н.С. Короткова в положении больных сидя (после пятиминутного отдыха). Измерение проводили

трижды с интервалом 2-3 минуты, фиксировали среднее значение трех измерений; определяли САД и ДАД. Определение показателей осуществляли утром до приема следующей дозы препаратов.

На визитах в неделю 0 и неделю 8 осуществлялось суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью портативной системы «Кардиотехника-4000АД» (Россия) в котором используется осциллометрический метод измерения АД. Для проведения СМАД были сформированы группы 1.1; 2.1 и 3.1 (по 20 человек в каждой группе). Установку аппарата проводили между 8:00 и 9:00 часами утра на среднюю треть плеча недоминантной руки. Продолжительность мониторирования составляла $25,3 \pm 0,7$ часа. Интервал между измерениями в дневное время (с 6:00 до 22:00) – 15 минут, в ночное (с 22:00 до 6:00) – 20 минут. При ошибке измерения автоматически проводился одноразовый повтор через 2 минуты. Общее количество автоматических измерений – не менее 90. Результаты мониторинга учитывались при наличии не менее 80% удачных измерений. Анализировались следующие показатели СМАД: среднее систолическое (САД_{ср.}), среднее диастолическое (ДАД_{ср.}). Суточный ритм АД оценивали по СНС АД, которое является разницей между уровнем АД (САД и ДАД соответственно) днем и ночью.

Анализировались также интегральные показатели перегрузки организма давлением: гипертонический временной индекс (ГВИ, %), который показывает, в каком проценте измерений АД был выше нормы. В работе мы ориентировались на следующие значения ГВИ: нормальный – $<15\%$; предельный – $\geq 15\%$, повышенный – $\geq 30\%$ (Горбунов В.М., 2006). Индекс площадей (ИП), по которому можно судить о том, какая гипертоническая нагрузка действует на организм (т.е. в течение какого времени наблюдается повышенное АД и на сколько, в среднем, он превышает верхнюю границу диапазона). Поскольку площадь зависит не только от величины подъема давления, но и от продолжительности эпизода, это необходимо учитывать при анализе дневных и ночных эпизодов и сравнительной оценки ИП в процессе лечения. Периоды мониторирования были разделены на этапы день/ночь согласно бодрствования/сна. Результаты оценивали в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов (G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al., 2013).

Для оценки функционального состояния САС у всех больных ГБ, которые принимали участие в исследовании, определяли суточную экскрецию норадреналина (НА) с мочой путем колоночной хроматографии на окиси алюминия. Суточная экскреция НА у здоровых людей определяется в диапазоне 47,3-591,0 нмоль в сутки. В дальнейшем суточную экскрецию НА с мочой определяли на 8 неделе лечения (Базанова М.А., 1990).

Функциональное состояние РАС у всех больных оценивали по уровню активности ренина плазмы крови (АРП) с помощью набора «Immunotech angiotensin I RIA kit» (Чехия). Исследование основано на методе радиоиммуноанализа АПІ, образующегося *in vitro* в ходе ферментативной реакции ренина и ангиотензиногена в образце плазмы в управляемых условиях (температура, время, рН) и в присутствии ферментов, ингибируют

преобразования АТІ в АТІІ. При таких условиях в большинстве случаев количество преобразованного АТІ прямо пропорционально количеству активного ренина в плазме. Оценка АРП осуществлялась с помощью количественного определения АТІ в плазме крови человека. Ожидаемые диапазоны значений в норме 1,9-6,0 (нг/мл)/час. Уровень АРП в дальнейшем оценивали на 8 неделе терапии.

Для оценки функционального состояния РАС определяли также уровень альдостерона в плазме крови с помощью набора «Aldosterone radioimmunoassay kit» (cat # тысяча шестьсот шестьдесят четыре) по стандартной методике. Ожидаемые диапазоны значений в норме: 50,0-200,0 пкмоль/л.

Безопасность лечения контролировали путем определения влияния различных вариантов лечения на следующие показатели крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ) и электролиты (натрий, калий) (Базанова М.А., 1990).

Количественное определение эритроцитов и лейкоцитов осуществлялось традиционным методом с помощью камеры Горяева, СОЭ регистрировалась по Панченкову. Содержание натрия и калия в плазме крови определяли унифицированным методом фотометрии пламени. Нормальные величины содержания натрия в плазме 130-156 ммоль/л, содержание калия 3,4-5,5 ммоль/л. Билирубин в сыворотке крови определяли калориметрическим методом по Ван ден Бергу и Мюллеру. Определение креатинина в сыворотке крови осуществлялось цветной реакцией Яффе (метод Поппера) (Базанова М.А., 1990). Все указанные общеклинические и биохимические показатели у больных всех групп оценивали на 0 и 8 неделях наблюдения.

Переносимость фармакотерапии оценивалась на каждом визите (то есть на 2, 4 и 8 неделях) на основании субъективных симптомов и ощущений пациентов и объективных данных, полученных исследователем в процессе обследования. Учитывалась частота возникновения и характер побочных реакций. Оценка переносимости больными проводимой фармакотерапии, осуществлялась по предложенной шкале, согласно которой больные оценивали лечение как «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно» переносимое. Оценке «отлично» отвечало отсутствие каких-либо жалоб при проведении фармакотерапии; оценке «хорошо» соответствовала слабая степень выраженности одной-двух жалоб; при наличии более двух умеренной степени выраженности жалоб переносимость оценивалась как «удовлетворительная»; на «неудовлетворительно» оценивалась переносимость в случаях наличия более трех жалоб значительной степени выраженности (И.В. Самородская, С.А. Бойцов, 2015).

Для проведения анализа результатов исследования использованы методы биостатистики (А. Петри, К.Сэбин, 2003; Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, 2012). Для представления результатов приводится значение среднего арифметического (\bar{X}) и ошибки средней (m) показателей. В случае качественных признаков рассчитывалась частота встречаемости (P) и ее стандартная ошибка (m%). Для

выявления влияния метода лечения на показатели, характеризующие состояние больного, был использован дисперсионный анализ (в случае нормального закона распределения), критерий Крускала-Уоллиса (в случае отличия закона распределения от нормального), для проведения парных сравнений – методы множественных сравнений (Ю.Е. Лях и др., 2006). Для определения динамики изменения показателей использовались критерии сравнений для связанных выборок: критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), Т-критерий Вилкоксона (в случае отличия закона распределения от нормального) (Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, 2012). Для сравнения качественных признаков использован критерий χ^2 . Отличие считалось статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$. Для количественной оценки клинического эффекта в работе рассчитывался показатель отношения рисков (ОР) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). При проведении анализа использовался статистический пакет MedStat v.4.2 (Ю.Е. Лях и др., 2006).

Для оценки связи между признаками использованы методы корреляционного анализа (рассчитывался показатель ранговой корреляции Спирмена). Количественная оценка клинического эффекта проводилась по показателям относительного риска (ОР) или снижение абсолютного риска (АР%), рассчитывался 95% ДИ показателей (А. Петри, К.Сэбин, 2003).

Для оценки степени влияния факторных признаков на эффективность лечения больных АГ при применении моно- и комбинированной медикаментозной терапии алискиреном и небивололом был использован метод построения логистических моделей регрессии (Ю.Е. Лях и др., 2006). Для оценки адекватности математических моделей прогнозирования эффективности лечения рассчитывались показатели площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC) (Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, 2012). Качество построенных моделей оценивалось их чувствительностью и специфичностью, и показателями отношения правдоподобия (Likelihood Ratios – +LR и -LR). Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском неэффективности лечения использовался метод пошагового отвержения факторных признаков. Оценка степени влияния факторных признаков проводилась по показателю отношения шансов (ОШ) (Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, 2012). Построение и анализ моделей регрессии проводились в пакете MedCalc v.13.3.0.0 (MedCalc SoftWare bvba, 1993-2014).

Результаты исследований. До проведения комбинированного лечения больных ГБ новой комбинацией (алискирен + небиволол) и определения режима дозирования для ЛС в этой комбинации, изучалась возможность химического взаимодействия исследуемых нейтральных субстанций – алискирена $A(0)$, небиволола $H(0)$, а также их протонированных форм (соответственно, $A(H^+)$ и $H(H^+)$). Отметим, что в состав лекарственных препаратов входят именно протонированные формы (катионы) алискирена и небиволола – применяют, соответственно, алискирена гемифумарат и небиволола гидрохлорид. Это приводит к сильному увеличению растворимости их в воде и повышает всасываемость в желудочно-кишечном тракте (M. Suenaga, 2005).

Результаты расчетов показывают, что взаимодействие между исследуемыми молекулами и их катионами не приводит к образованию ковалентных химических связей, однако межмолекулярное взаимодействие присутствует (это в основном электростатическое взаимодействие между противоположно заряженными атомами различных молекул, а также ван-дер-ваальсовое взаимодействие). Такое взаимодействие приводит к образованию неустойчивых ассоциатов, что при обычной температуре и в реальных условиях сольватации в водной среде легко диссоциируют, давая исходные соединения (Соловьёв М.Е., 2005).

Установлено, что значения полной энергии (E_{tot}) комплексов (включая потенциальную и кинетическую энергию), при 37°C в обоих случаях подвергаются заметным флуктуациям, однако в сольватированном комплексе они почти в 5 раз больше и достигают 5 ккал/моль. Этот факт свидетельствует о существенном ослаблении стабильности комплекса ($A(H^+)/H(H^+)$) в водной среде, что исключает возможность сближения компонентов и способствует процессу диссоциации. Дополнительный аргумент в пользу этого дает результат сравнительного анализа флуктуационных изменений межатомных расстояний между отдельными парами атомов в комплексах ($A(H^+)/H(H^+)$) и ($A(H^+)/H(H^+)_{SOLV}$). В комплексе ($A(H^+)/H(H^+)$) флуктуации межатомных расстояний составляют 0-2,5Å, для сольватированных комплексов ($A(H^+)/H(H^+)_{SOLV}$) они составляют 0-4Å. Это свидетельствует о существенном усилении диссоциативной тенденции в последнем случае. Межатомные расстояния при этом растут и достигают 9-14Å, что практически исключает наличие взаимодействия между протонированными формами алискирена и небиволола в водной среде (Дж.В. Сид, 2007).

Принимая во внимание совокупность приведенных фактов, можно сделать вывод, что в водной среде физико-химическое взаимодействие алискирена и небиволола не происходит. Это позволило рекомендовать изученные соединения для дальнейших исследований совместного использования при лечении больных ГБ.

Показатели САД у больных всех групп до начала лечения (см. табл. 2) свидетельствуют о том, что этот показатель выше на $12,6 \pm 0,3\%$ показателя нормы (139 мм рт.ст.); показатели ДАД больных всех групп выше на $4,9 \pm 0,8\%$ показателя нормы (89 мм рт.ст.). Статистически значимого различия между группами по этим показателям не выявлено ($p > 0,05$).

Согласно классификации АГ по уровню АД у больных, которые принимали участие в исследовании, уровень САД ($158,9 \pm 1,8$ мм рт. ст.) относится ко II степени, а уровень ДАД ($94,6 \pm 1,2$ мм рт. ст.) – к I степени. По нашему мнению более корректная следующая позиция, согласно которой АГ у больных в этом исследовании будет отнесена ко II степени.

Анализ СМАД показал, что у всех больных отмечались повышенные средние показатели суточного САД и ДАД (см. табл. 2), т.е. >140 для САД, и >90 для ДАД. Показатели СНС САД и ДАД свидетельствуют о том, что подавляющее большинство больных всех групп относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД $<10\%$). Только 10% больных от

общего количества, которым осуществлялось СМАД, относилось к категории «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью (СНВ АД – 10-22%).

Таблица 2

Показатели гемодинамики больных ГБ II стадии до начала лечения, $\bar{X} \pm m$

1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=42)
Офисное САД (мм рт.ст.)		
158,9±1,1	158,4±1,0	159,3±1,1
Офисное ДАД (мм рт. ст.)		
95,0±0,7	94,2±0,7	94,7±0,7
ЧСС, уд./мин.		
97,1±0,8	97,1±0,8	97,6±0,8
САД ср., мм рт.ст.		
158,4±1,9	158,1±2,0	158,6±1,9
ДАД ср., мм рт.ст.		
94,6±0,9	94,5±0,9	94,7±0,9
СНС САД (%)		
6,75±0,45	6,78±0,44	6,89±0,44
СНС ДАД (%)		
6,98±0,34	7,94±0,32	7,29±0,33
ИП САД		
369,5±10,2	384,7±9,6	373,4±10,7
ИП ДАД		
196,6±5,4	198,4±5,6	197,5±5,3
ГВИ САД (%)		
71,6±3,2	71,5±3,1	70,5±3,3
ГВИ ДАД (%)		
63,2±2,0	62,3±1,9	63,6±2,1
Уровень альдостерона в плазме крови, пкмоль/л		
209,3±7,7	208,5±7,8	204,2±6,9
Уровень активности ренина плазмы крови (нг/мл)/час.		
6,5±0,2	6,4±0,1	6,6±0,2
Суточная экскреция НА с мочой, нмоль/сутки		
599,7±12,0	596,0±10,1	597,1±11,1

Данные, приведенные в таблице 2, показывают, что у всех больных ГБ II стадии уровень альдостерона в плазме крови, активности ренина плазмы крови, суточной экскреции НА с мочой выше нормальных значений. Таким образом, функциональное состояние САС и РАС у всех больных ГБ II стадии до начала лечения соответствует повышенной активации этих систем. Не выявлено статистически значимого различия по показателям состояния САС и РАС между группами до начала лечения ($p < 0,05$ для всех показателей).

Общеклинические и биохимические показатели (количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина, СОЭ, общий билирубин и креатинин, щелочная фосфатаза, АсАТ, АлАТ, натрий и калий) больных всех групп до начала

лечения находились в пределах возрастной нормы и не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). Не выявлено статистически значимого различия по общеклиническим и биохимическим показателям между группами до начала лечения ($p < 0,05$ для всех показателей).

Оценка антигипертензивной эффективности всех вариантов лечения (1-я, 2-я и 3-я группы больных) показала, что в течение 8 недель монотерапия алискиреном или небивололом, а также комбинированная терапия этими же препаратами были эффективны. Антигипертензивная монотерапия (алискирен, небиволол: 1-я и 2-я группы), за весь период наблюдения (8 недель) способствовала (различия статистически значимы, $p < 0,05$): снижению офисного САД на $16,1 \pm 1,3\%$ и $15,5 \pm 1,2\%$, соответственно; офисного ДАД на $15,5 \pm 1,1\%$ и $14,5 \pm 1,1\%$, соответственно, а также обеспечивала достижение нормотонических показателей (офисного САД < 140 мм рт. ст.; офисного ДАД < 90 мм рт.ст.) после 4 недель лечения.

Наиболее эффективным вариантом фармакотерапии за этот период оказалась комбинация алискирен + небиволол. Этот вариант фармакотерапии способствовал: снижению ($p < 0,05$) офисного САД (на $18,8 \pm 1,2\%$) и офисного ДАД (на $18,6 \pm 0,9\%$); обеспечивал достижение нормотонических показателей офисного САД и офисного ДАД после 2 недель лечения.

Динамика изменений СМАД показывает, что комбинированное применением алискирена и небиволола у больных ГБ II стадии обеспечивает статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение, в сравнении с монотерапией этими же препаратами, показателей суточного профиля АД: (снижение среднего САД и ДАД за сутки на $13,9 \pm 0,3\%$ и $18,2 \pm 0,5\%$ соответственно, повышение СНВ САД и ДАД на $16,8 \pm 0,4\%$ и $17,2 \pm 0,4\%$ соответственно, а также снижение ИП на $24,2 \pm 1,4\%$ и $50,7 \pm 3,5\%$; ГВИ на $62,3 \pm 6,2\%$ и $61,1 \pm 5,9\%$ соответственно для САД и ДАД) все больные перешли в категорию «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью. В то же время надо отметить, что у больных всех групп через 8 недель был достигнут нормальный показатель СНС САД и ДАД. Этот факт свидетельствует, что все фармакотерапевтические варианты лечения были эффективными.

В процессе лечения показатели функционального состояния САС и РАС снижались ($p < 0,05$) во всех группах больных. Так, уровень альдостерона в плазме крови за 8 недель лечения уменьшился на $25,7 \pm 5,0\%$ у больных 1-ой группы; на $26,2 \pm 3,5\%$ – 2-ой группы; на $35,1 \pm 3,1\%$ – 3-ей группы. Такая же тенденция наблюдалась с другими показателями: уровень АРП уменьшился на $13,9 \pm 4,5\%$; $14,1 \pm 2,3\%$ и $27,3 \pm 4,4\%$ соответственно 1-ой, 2-ой и 3-ей группам. Уровень суточной экскреции НА с мочой в этих группах уменьшался соответственно на $15,7 \pm 2,5\%$; $16,5 \pm 2,5\%$ и $26,2 \pm 2,4\%$.

В ходе проведения фармакотерапии у больных всех групп в течение восьми недель не наблюдалось клинически значимых изменений со стороны гематологических показателей: содержания эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также скорости оседания эритроцитов; биохимических показателей: содержание общего билирубина, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и креатинина; показателей минерального обмена: содержания натрия, калия,

кальция и хлора. При проведении дисперсионного анализа статистически значимых различий не выявлено. Это означает, что все обнаруженные изменения носят случайный, а не закономерный характер, то есть результаты принадлежат одной генеральной совокупности. Таким образом, продемонстрировано то, что все использованные варианты антигипертензивной фармакотерапии у больных ГБ II стадии не производят негативного воздействия на процессы кроветворения, а также основные обменные процессы в организме.

Оценка риска неэффективности фармакотерапии проводилась по показателям офисного САД и ДАД во всех группах больных. В качестве результирующего признака рассматривалось состояние АД больного после двух недель проведения фармакотерапии. При этом лечение признавалось эффективным если после двух недель лечения САД было менее 140 мм рт.ст. и ДАД менее 90 мм рт.ст., в противном случае считалось, что эффект не был достигнут.

Анализ проводился по результатам лечения, полученным в трех группах больных – всего 123 пациента. В качестве факторных признаков анализу были подвергнуты 6 показателей: метод терапии (X1), возраст больного (X2), пол больного (X3), начальное значение САД (X4), начальное значение ДАД (X5), начальное значение ЧСС (X6). Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском неэффективности лечения был проведен отбор наиболее значимых признаков с использованием метода пошагового исключения переменных (порог исключения $p > 0,3$). В результате было выделено 3 факторных признака: метод терапии (X1), начальное значение САД больного (X4), начальное значение ДАД больного (X5).

На выделенном наборе признаков была построена логистическая модель регрессии, модель адекватна ($\chi^2=42,6$ при $p < 0,001$). Площадь под ROC-кривой $AUC=0,86 \pm 0,03$, статистически значимо отличается от 0,5 ($p < 0,001$). При выборе оптимального порога принятия/отвержения чувствительность модели составила 74,1% (95% ДИ 63,1%-83,2%), специфичность – 88,4% (95% ДИ 74,9%-96,1%), отношения правдоподобия $+LR=6,4$ (95% ДИ 2,8-14,7), $-LR=0,3$ (95% ДИ 0,2-0,4). Проведенный анализ указывает на высокую значимость выделенных факторных признаков (метод терапии, начальное значение САД больного, начальное значение ДАД больного) для прогнозирования риска неэффективности лечения.

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что риск неэффективности лечения статистически значимо ($p < 0,001$) повышается при повышении значения САД больного к проведению лечения, ОШ=1,7 (95% ДИ 1,3-2,2) на каждый мм рт.ст. повышения давления. Выявлено также повышение ($p=0,01$) риска неэффективности лечения при повышении значения ДАД больного к проведению лечения, ОШ=1,5 (95% ДИ 1,1-2,1) на каждый мм рт.ст. повышения давления. Установлено, что при стандартизации по факторам риска использования при проведении терапии алискирен + небиволол позволяет снизить ($p=0,04$) риск неэффективности лечения, ОШ=0,3 (95% ДИ 0,1-0,9) в сравнении с использованием только алискирена.

Выводы

В диссертации представлено решение задачи повышения эффективности и безопасности комбинированной антигипертензивной фармакотерапии у больных ГБ путём комбинированного применения алискирена и небиволола.

1. Проблема эффективного лечения АГ является одной из наиболее актуальных в мировой медицине из-за высокой распространенности (в мире среди взрослого населения составляет более 30% – почти 1 млрд. больных) и тяжесть исходов заболевания (сердечно-сосудистая смертность достигает 65%). В 90% случаев невозможно обеспечить этиотропное лечение АГ, так как определяется как первичная (эссенциальная, идиопатическая) или ГБ, когда причина АГ неизвестна. Обеспечение комбинированного медикаментозного лечения ГБ, с вовлечением различных звеньев патогенеза АГ, существенно повышает его эффективность.

2. Установлено, что взаимодействие алискирена и небиволола, а также их катионов не приводит к химическим превращениям с образованием ковалентных связей, а заканчивается образованием только лабильных комплексов, которые связаны слабыми межмолекулярными силами (главным образом, ван-дер-ваальсовыми и электростатическими) и легко диссоциируют. Также при молекулярно-динамическом исследовании комплекса препаратных (катионных) форм алискирена и небиволола в моделированной водной среде (сольват, содержащий 256 молекул воды) при 37°C установлено, что химическое взаимодействие (реакция) между этими соединениями не происходит – существует только смесь сольватно-разделенных индивидуальных соединений. Это дает основание предложить новую комбинацию антигипертензивных ЛС, а именно: алискирен (150 мг/сутки) + небиволол (5 мг/сутки) для лечения больных с ГБ, а также перспективу создания комбинированной лекарственной формы этих препаратов.

3. Определено, что у всех больных ГБ II стадии до начала лечения: показатели офисного САД выше ($p > 0,05$) на $12,6 \pm 0,3\%$ показателя высокого нормального САД (139 мм рт.ст.), показатели офисного ДАД выше ($p > 0,05$) на $4,9 \pm 0,8\%$ показателя высокого нормального ДАД (89 мм рт.ст.); повышенные показатели среднего суточного САД и ДАД (> 140 САД и > 90 для ДАД) показатели СНС САД и ДАД свидетельствуют о том, что больные всех групп относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД $< 10\%$); определяется высокая активация САС (суточная экскреция НА с мочой – $681,2 \pm 8,6$ нмоль/сут.) и РАС (уровень альдостерона в плазме крови – $211,3 \pm 3,6$ пкмоль/л, уровень АРП – $6,5 \pm 0,1$ (нг/мл)/ч).

4. Установлено, что монотерапия алискиреном (150-300 мг/сутки) и небивололом (5-10 мг/сутки) у больных ГБ II стадии снижает ($p < 0,001$) показатели офисного САД (на $16,1 \pm 1,3\%$ и $15,5 \pm 1,2\%$, соответственно) и ДАД (на $15,5 \pm 1,1\%$ и $14,5 \pm 1,1\%$, соответственно) до нормотонических значений в конце четвертой недели лечения. Повышение эффективности лечения этих больных обеспечивает комбинированная терапия алискирен (150 мг/сутки) + небиволол (5 мг/сутки), которая эффективно снижает ($p < 0,05$) показатели офисного САД (на

18,8±1,2%) и ДАД (на 18,6±0,9%) до нормотонических значений в конце второй недели лечения.

5. Комбинированным применением алискирена и небиволола у больных ГБ II стадии обеспечивается статистически значимое ($p<0,05$) улучшение, в сравнении с монотерапией этими препаратами, результатов показателей суточного профиля АД: (снижение среднего САД и ДАД за сутки на 13,9±0,3% и 18,2±0,5% соответственно, повышение СНС САД и ДАД на 16,8±0,4% и 17,2±0,4% соответственно, а также снижение ИП на 24,2±1,4% и 50,7±3,5%; ГВИ на 62,3±6,2% и 61,1±5,9% соответственно для САД и ДАД) все больные перешли в категорию «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью.

6. Все варианты применяемого лечения в течение восьми недель обеспечивали устранение высокой активации САС и РАС, статистически значимо ($p<0,05$) снижая показатели суточной экскреции НА с мочой, уровня альдостерона в плазме крови, и АРП. Наиболее эффективно этому способствовало комбинированное применение алискирена и небиволола, что было продемонстрировано статистически значимым ($p<0,05$) уменьшением, чем при применении монотерапии этими препаратами, соответственно: суточной экскреции НА с мочой на 26,2±2,4%; уровня альдостерона в плазме крови на 35,1±3,1% и АРП на 27,3±4,4%.

7. Все варианты фармакотерапии, применявшиеся у больных ГБ II стадии в течение восьми недель безопасны и не вызвали существенных изменений со стороны гематологических показателей (содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также СОЭ), биохимических показателей (ОБ, креатинина, щелочной фосфатазы, АЛАТ и АсАТ), показателей минерального обмена (содержание натрия, калия, кальция и хлора). Различные варианты фармакотерапии в течение восьми недель лечения переносились больными «отлично» и «хорошо» в 100,0% случаев.

8. На основании построенной математической модели установлено, что риск неэффективности лечения обусловлен тремя факторами: метод терапии, начальное значение САД, начальное значение ДАД, – чувствительность модели 74,1% (95% ДИ 63,1%-83,2%), специфичность – 88,4% (95% ДИ 74,9%-96,1%), установлено, что при стандартизации по факторам риска, использование комбинации алискирен + небиволол позволяет снизить ($p=0,04$) риск неэффективности лечения, ОШ=0,3 (95% ДИ 0,1-0,9) в сравнении с использованием только алискирена.

Практические рекомендации

1. Рекомендовано для внедрения в работу научно-исследовательских учреждений здравоохранения по проведению оценки возможности / невозможности взаимодействия соединений, привлекаемых к новым комбинациям ЛС. Необходимо использовать подход, основанный на совместном применении методов квантовой химии и молекулярной динамики. При этом надо проводить оценку энергии внутри- и межмолекулярных взаимодействий в комплексах (агрегатах), образованных исходными молекулами, как при отсутствии растворителя, так и в водной среде.

2. Рекомендована к внедрению в работу терапевтических и кардиологических отделений лечебно-профилактических учреждений новая комбинированная антигипертензивная терапия алискирен (150 мг/сутки) + небиволол (5 мг/сутки) у больных ГБ II стадии. Эта комбинация эффективно снижает показатели офисного САД и ДАД до нормотонических значений в конце второй недели лечения, а использование комбинации алискирен + небиволол позволяет снизить ($p=0,04$) риск неэффективности лечения, ОШ = 0,3 (95% ДИ 0,1-0,9) в сравнении с использованием только алискирена.

3. Рекомендовано к внедрению в работу поликлинических отделений лечебно-профилактических учреждений применение комбинации алискирен (150 мг/сутки) + небиволол (5 мг/сутки) у больных ГБ II стадии длительное время. Эта комбинация не вызывает изменений в клинических и биохимических показателях крови у больных, а также переносится больными «отлично» и «хорошо» в 100,0% случаев.

4. Рекомендовано к разработке сотрудниками фармацевтических предприятий комбинированной лекарственной формы, которая должна содержать алискирен 150 мг и небиволол 5 мг, что обеспечит максимальное удобство для применения больными ГБ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гринь, В. К. Оцінка можливого комплексоутворення при комбінованому застосуванні аліскірену і небівололу при гіпертонічній хворобі / В. К. Гринь, С. М. Лящук, О. С. Нальотова // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 34–39.
2. Гринь, В. К. Перспективи комбінованого застосування аліскірену і небівололу при гіпертонічній хворобі та можливість їх хімічної взаємодії / В. К. Гринь, С. М. Лящук, О. С. Нальотова // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 10–15.
3. Гринь, В. К. Вплив моно- і комбінованої терапії аліскіреном і небівололом на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу / В. К. Гринь, О. С. Нальотова // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 252-257.
4. Нальотова, О. С. Вплив моно- і комбінованої терапії аліскіреном і небівололом на активність нейро-гуморальних систем у хворих на гіпертонічну хворобу / О. С. Нальотова // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 380–383.
5. Гринь, В. К. Ефективність моно- і комбінованої терапії аліскіреном і небівололом при гіпертонічній хворобі / В.К. Гринь, О.С. Нальотова, В.Г. Гур'янов // Фармаком. – 2014. – № 1. – С. 72–77.
6. Нальотова, О. С. Ефективність і безпека різних варіантів фармакотерапії аліскіреном і небівололом у хворих на гіпертонічну хворобу / О.С. Нальотова // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2014. – Т. 23, № 2. – С. 164–168.
7. Гринь, В. К. Оцінка ризику неефективності та модель прогнозування ефективності різних варіантів фармакотерапії аліскіреном і небівололом у

- пацієнтів із гіпертонічною хворобою / В. К. Гринь, О. С. Нальотова, В.Г. Гур'янов // Фармаком. – 2014. – № 4. – С. 123-126.
8. Нальотова, О. С. Переносимість різних варіантів фармакотерапії аліскіреном і небівололом у хворих на гіпертонічну хворобу / О.С. Нальотова // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 11-16.
 9. Nalotova, O. S. Interfering of antihypertensive effect of aliskiren and nebivolol combination with renin-angiotensin and sympatic systems suppression / O.S. Nalotova // Biological Markers and Guided Therapy. – 2014. – Vol. 1, № 2. – P. 49-58.
 10. Ignatenko, G. A. The fixed combination of aliskiren and nebivolol in hypertensive patient; the clinical perspectives / G. A. Ignatenko, O. S. Nalotova, A. E. Berezin // Biological Markers and Guided Therapy. – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 107–111.
 11. Chemical interactions between molecules of both aliskiren and nebivolol in combined application / O.S. Nalyotova, S.N. Lyaschuk, A.E. Berezin, S.V. Nalyotov // World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences. – 2015. – Vol. 1, № 2. – P. 121–128.
 12. Налётова, О.С. Эффективность лечения больных гипертонической болезнью комбинацией алискирена и небиволола / О. С. Налётова // «Инновационные перспективы здравоохранения Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие», 21 мая 2015 г., г. Донецк: материалы 2-й международной научно-практической конференции. – Донецк, 2015.– С. 88-92.
 13. Пат. 83740 Україна, МПК А 61 К 31/00 (2013.01). Спосіб лікування хворих на гіпертонічну хворобу II стадії / Гринь В. К., Нальотова О. С.; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № u2013 04420 ; заявл. 08.04.2013; опубл. 25.09.2013, Бюл. № 18.
 14. Нальотова, О.С. Передумови моделювання ренін-ангіотензинової і симпатoadреналової систем при гіпертонічній хворобі шляхом комбінації аліскірену і небівололу / О.С. Нальотова, Є.В. Красний // Актуальні проблеми теоретичної, клінічної, профілактичної медицини, стоматології та фармації: матеріали 75 ювілейного міжнародного медичного конгресу: тези доповідей. – Донецьк, 2013. – С. 346.
 15. Гринь, В. К. Відсутність комплексоутворення в водному середовищі – шлях до комбінованого застосування аліскірену і небівололу при гіпертонічній хворобі / В. К. Гринь, С. М. Лящук, О. С. Нальотова // Формування нового світогляду як основа стратегії сталого розвитку: матеріали I Міжнародної, міждисциплінарної науково-практичної конференції. – Львів, 2013. – С. 85–86.
 16. Гринь, В.К. Кількісна оцінка міцності міжмолекулярної взаємодії як обґрунтування можливості комбінованого застосування аліскірену і небівололу / В.К. Гринь, С.М. Лящук, О.С. Нальотова // Клінічна фармація: 20 років в Україні: матеріали Національного Конгресу: тези доповідей. – Харків, 2013. – С. 76-77.

17. Нальотова, О. С. Неможливість хімічних перетворень аліскірену і небівололу як обґрунтування їх комбінованого застосування при гіпертонічній хворобі / О. С. Нальотова // Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування : матеріали третьої науково-практичної конференції, присвячена пам'яті професора, д. мед. н. Вікторова Олексія Павловича: тези доповідей. – Київ, 2013. – С. 79.
18. Нальотова, О. С. Нова можливість контролю активності нейро–гуморальних систем при гіпертонічній хворобі – комбіноване застосування аліскірену і небівололу / О. С. Нальотова // Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю : тези доповідей. – Харків, 2013. – С. 217.
19. Налётова, О. С. Химический анализ отсутствия взаимодействия алискирена и небиволола – основа для создания комбинированной лекарственной формы [Электронный документ] / О. С. Налётова // Инновационные перспективы здравоохранения Донбасса : электронный сборник материалов второй международной научно-практической конференции. – 2016. – С. 87–90.
20. Игнатенко, Г. А. Комбинация алискирен + небиволол при гипертонической болезни – победа над “эффектом ускользания”? / Г. А. Игнатенко, О. С. Налётова // Вестник здравоохранения. – 2016. – 1 (3) – С. 582.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия;
АГЛС – антигипертензивные лекарственные средства;
АД – артериальное давление;
АлАТ – аланинаминотрансфераза;
АсАТ – аспартатаминотрансфераза;
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент;
АРП – активность ренина плазмы;
АТ_I – ангиотензин I;
АТ_{II} – ангиотензин II;
АТ₁-Р – ангиотензина II рецепторы первого типа;
АТГ – ангиотензиноген;
БАР – блокаторы рецепторов ангиотензина 1 типа;
ГБ – гипертоническая болезнь;
ГВИ – гипертонический временной индекс;
ДАД – диастолическое артериальное давление;
ИАПФ – ингибиторы АПФ;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ИП – индекс площади;
ЛС – лекарственное средство;
МОС – минутный объем сердца;
ОБ – общий билирубин;
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов;
ОР – отношение рисков;
ОЦК – объем циркулирующей крови;
ОШ – отношение шансов;
ПИР – прямые ингибиторы ренина;
РАС – ренин-ангиотензиновая система;
САД – систолическое артериальное давление;
САС – симпатoadреналовая система;
СМАД – суточное мониторирование артериального давления;
СНС – степень ночного снижения;
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЩФ – щелочная фосфатаза;
ЭКГ – электрокардиография;
ЭхоКГ – эхокардиография;
ЮГА – юктагломерулярного аппарат;
 β_1 -АБ – β_1 -адреноблокаторы.

«Подписано в печать 13.03.2017. Формат 60x84x1/16.
Усл. печ. л. 1,0. Печать лазерная. Заказ № 615. Тираж 100 экз.
Отпечатано в ООО «Цифровая типография» на цифровых издательских
комплексах Rank Xerox DocuTech 135 и DocuColor 2060.
83003, г. Донецк, ул. Артема, 181,
тел. (062) 348-01-79, <http://cifra.donetsk.ua>»