

DOI 10.36074/logos-26.05.2023.107

КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ S-АМЛОДИПІНУ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ АСОЦІЙОВАНОЮ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

НАУКОВО-ДОСЛІДНА ГРУПА:

Рішко М.В.

Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри госпітальної терапії
ДВНЗ УжНУ

Бичко М.В.

Доктор медичних наук, професор кафедри госпітальної терапії
ДВНЗ УжНУ

ORCID ID: 0000-0002-4360-8601

Устич О.В.

Канд..мед.наук, асистент кафедри госпітальної терапії
ДВНЗ УжНУ

Когутич І.І.

Доцент кафедри госпітальної терапії
ДВНЗ УжНУ

УКРАЇНА

Анотація. В цьому дослідженні показана висока клінічна ефективність застосування S-амлодипіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією асоційованою із ішемічною хворобою серця. Клінічна ефективність пов'язана з позитивними змінами гемодинаміки, і виражалась в нормалізації показників діастолічної функції лівого шлуночку, що опосередковано свідчить про зменшення кінцево-діастолічного тиску.

Вступ. Вивчення іонних каналів, зокрема тих, які забезпечують проникнення іонів кальцію в клітину, дало змогу створити принципово нову групу лікарських засобів - антагоністів кальцію (АК), які блокують кальцієві канали. Першим клінічно застосованим препаратом був верапаміл (1962 рік). Пізніше, в 1967 р., А Флекенштейн повідомив про відкриття принципово нової групи препаратів - АК (він відокремив їх від β -адреноблокаторів). З тих пір, в різний період відношення до АК змінювалось.

З відкриттям інгібіторів АПФ ситуація з АК здавалась мало перспективною [6,8]. Вирішальним для багатьох представників АК є вплив на частоту серцевих скорочень [1,2,6]. Саме ефект збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) за рахунок активації симпатoadреналової системи (САС) дав змогу віднести АК до "найпроблемніших" препаратів [1,2,3,9]. Існує й інша думка відносно збільшення ЧСС під час лікування дигідропіридинами (клас АК). Саме АК можуть зміщувати основні водії ритму в синоантральному вузлі до периферії, що, можливо, провокує спонтанну ЧСС.

За останні роки АК знову знайшли своє широке застосування, особливо після кардіохірургічних втручань (операції АКШ, МКШ, стентування, балонна ангіопластика) [3,9,12,]. Однією з причин росту популярності АК є метаболічна нейтральність та покращення діастолічної функції лівого шлуночку (ДФЛШ) у гіпертензивних хворих та хворих ішемічною хворобою.

Дані багатоцентрових досліджень вказують на особливу ефективність АК з групи дигідропіридинових похідних для зменшення ризику інсультів [2,3,5].

Особливою популярністю серед АК користується такий представник дигідропіридинового ряду III покоління як амлодипін (відомий як “норваск”, “нормодипін”, “Амло”) [1,2,3,5,6,7,8,9]. Для нього характерна висока передбачувана ефективність (біодоступність 60-80%) та стабільність концентрації в плазмі (24-36 год.), що робить непотрібним створення ретардних форм [1,2,3,10,11,12].

Антигіпертензивна ефективність монотерапії амлодипіном при м'якій та помірній АГ відповідає такій як для інших базисних антигіпертензивних препаратів, іноді навіть краща і може досягати 60-70%. На фоні терапії спостерігається покращення добового профілю артеріального тиску (АТ); при тривалому застосуванні (>4-6 міс) розвивається регресія гіпертрофії лівого шлуночку (ЛШ). Одним із важливих ефектів препарату, підтверженими в ряді масштабних досліджень, є зниження ризику розвитку мозкових інсультів у осіб з АГ. Амлодипін добре комбінується з всіма групами препаратів. При ІХС амлодипін знаходить застосування у хворих з стабільною та варіантною стенокардією. У хворих ІХС препарат проявляє коронародилатуючу дію, що збільшує доставку крові до міокарда, зменшує загальний периферичний опір судин. Крім того, амлодипін володіє антиатеросклеротичною дією, що переконливо підтверджено в дослідженні PREVENT (2000). Клінічні ефекти цього препарату при ІХС включають зменшення кількості, і тривалості ангінальних епізодів та епізодів безбольової ішемії міокарда; при цьому антиангінальна дія більш виражена в порівнянні з рядом інших АК (дослідження CAPRI-II, 2002).

У практичній діяльності найчастіше побічною дією амлодипіну є периферійні набряки. Існують дані, що це ускладнення може виникати більш ніж у 8% хворих, які отримували амлодипін [2,3]. Вирішенням цього питання стало застосування лівообертаючого ізомеру S-амлодипіну. Відомо, що оптична ізомерія притаманна практично всім молекулам в організмі. Більшість білків складається з лівообертаючих амінокислот. Вважається, що лікарські засоби на основі лівообертаючих молекул більш безпечні та ефективні при застосуванні. Більшість препаратів, що використовуються, являють собою суміш право- та лівообертаючих ізомерів (R+S). При цьому активною речовиною є лівообертаючий S-ізомер.

Мета дослідження: Вивчення клінічних і гемодинамічних ефектів S-амлодипіну у хворих на ІХС асоційованою з артеріальною гіпертензією у осіб із збереженою систолічною функцією ЛШ.

Матеріал та методи. Дослідження охоплює 51 хворих артеріальною гіпертензією, асоційованою з ІХС, яким проводили лікування S-амлодипіном. З них: 27 хворих – з гіпертонічною хворобою I стадії, 24 – з гіпертонічною хворобою II стадії. У 25 хворих відмічали стенокардію напруги II функціонального класу (ФК), у 26 - стенокардію III ФК, з них жінок було 25 (49,6 %), чоловіків – 26 (50,1%) віком від 34 до 73 років (у середньому 64,1±4,2 роки). Критеріями виключення були: гострі коронарні синдроми, симптоматична АГ, наявність в анамнезі інфаркту міокарда, стентування або коронарного шунтування, цукрового діабету. В якості базової всі хворі отримували стандартну терапію еналаприлом 20 мг на добу, розувастатином 10 мг на добу і ацетилсаліциловою кислотою 100 мг на добу. Дози препаратів не змінювалися протягом двох місяців до включення в дослідження.

Клінічну ефективність оцінювали за зниженням артеріального тиску (АТ) до цільових рівнів та зменшенням кількості нападів стенокардії на 30% і більше

(позитивний антиангінальний ефект). Позитивний ергометричний ефект розцінювали як приріст потужності (W) порогового навантаження на один ступінь (25 Вт). Показники гемодинаміки вивчали методом ехокардіографії. Гіпертрофію ЛШ констатували згідно з рекомендаціями A. Canau et al. [16]. Для аналізу структурно-функціонального стану серця вивчали такі показники: передньо-задній розмір ЛП, ЛШ (КСР, КДР, ТМШП, ТЗСЛШ), розраховували КСО, КДО, ФВ, ІММЛШ, ВТС. Масу міокарда ЛШ розраховували за формулою R.V. Devereux 1995. ІММЛШ розраховували як відношення ММЛШ до площі тіла (S), яке визначали по таблиці Дюбуа. Виділяли три типи геометрії ЛШ: нормальна геометрія - ІММЛШ < 125 г/м², ВТС < 0,45; ексцентрична гіпертрофія ЛШ: ІММЛШ > 125 г/м², ВТС < 0,45; концентрична гіпертрофія: ІММЛШ > 125 г/м², ВТС > 0,45. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Дослідження діастолічної функції серця проводили методом доплер-ехокардіографії. Визначали такі показники: період ізоволюмічного розслаблення (IVRT), максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (E), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT), максимальну швидкість пізнього діастолічного наповнення (A) та відношення E/A .

Після стабілізації гемодинамічних показників (використовували інгібітори АПФ, сечогінні), призначали лікування S-амлодипіном протягом десяти тижнів. При відсутності зниження АТ до цільових рівнів систолічного та діастолічного АТ дозу препарату збільшували з 2,5 мг до 5 мг. Досліджувані показники визначали до призначення S-амлодипіну та через 10 тижнів прийому препарату.

Результати досліджень та їх обговорення. Середній САТ та ДАТ після лікування S-амлодипіном 2,5 мг ($n=30$) до початку лікування складав 162/100 мм рт.ст., а після лікування 10 тижнів знизився до 128/83 мм рт.ст. Зниження середнього САТ та ДАТ в групі лікування S-амлодипіном 2,5 мг було розцінено як статистично достовірно ($p < 0,005$). Середній САТ та ДАТ в групі лікування S-амлодипіном 5 мг ($n=21$) до початку лікування знизилось до 126/81 мм рт.ст. ($p < 0,005$).

В цілому по групі, терапія хворих протягом 10 тижнів призводила до зменшення числа нападів стенокардії (потреба в нітрогліцерині (НГ) за тиждень зменшилась більш як у два рази), підвищувала потужність порогового навантаження (W), зменшувала порогову потребу міокарда в кисні (ПД) суттєво не впливаючи на контрактильність міокарда (табл. 1).

Критерії припинення тесту з ДФН також суттєво не відрізнялись. Побічних ефектів від S-амлодипіну у хворих артеріальною гіпертензією в поєднанні з ІХС ми також не відмічали. АТ знижувався до цільових рівнів у 87% хворих.

Таблиця 1

Клініко-інструментальні показники ефективності лікування хворих АГ з ІХС S-амлодипіном ($M \pm m$)

Етапи дослідження	Показники ефективності лікування				
	Кількість таблеток НГ за тиждень	Потужність (W), Вт	ПД в спокої, умовні одиниці	ПДп (порогов. навантажен.), умов. од.	ФВ, %
Хворі АГ з ІХС До лікування	28,7±2,3	81,9±3,0	87,1±6,2	177±5,8	59,2±2,4
Хворі АГ з ІХС після лікування	12,9±2,5	123,7±2,8	88,0±2,9	149±4,5	58,6±3,7
P	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05

Важливе значення для ефективності лікування має початковий функціональний стан міокарда, тобто функціональний клас стенокардії. В таблиці 2 наведено дані ефективності курсового лікування хворих S-амлодипіном в залежності від важкості перебігу хвороби (супутньої ішемічної хвороби серця).

Лікування S-амлодипіном значно підвищує рівень потужності порогового навантаження (W) як у хворих АГ з стенокардією II ФК, так і у пацієнтів з III ФК

Таблиця 2

Показники ефективності лікування хворих артеріальною гіпертензією з ІХС в залежності від важкості ІХС

Хворі АГ з ІХС	Кількість хворих (n=57)	Потужність порогового навантаження, W (Вт)		P
		До лікування	Після лікування	
Стенокардія II ФК	25	100,2±4,1	149,0±3,8	<0,01
Стенокардія III ФК	26	49,4±2,3	74,5±2,8	<0,05

У більшості хворих АГ з ІХС відмічали гіпертрофію ЛШ (у 47 з 51 хворих). Тільки у чотирьох хворих з АГ, поєднаною з ІХС, гіпертрофія ЛШ була відсутня. Це явище можна пояснити підвищеними інотропними властивостями міокарда та відносно короткостроковим анамнезом АГ у цих пацієнтів.

В таблиці 3 представлено результати вивчення клінічної ефективності S-амлодипіну у хворих АГ з ІХС в залежності від типу гіпертрофії ЛШ.

Частота концентричного та ексцентричного типів гіпертрофії ЛШ була приблизно однакова (25 проти 22 хворих). Згідно літературних даних, у хворих з АГ це співвідношення складає 4:1 [4,13,]. Приєднання до АГ ішемічної хвороби серця призводить до збільшення частоти ексцентричної гіпертрофії ЛШ, а також до ризику розвитку дилатації ЛШ - підвищення ІКДР (індекс дилатації ЛШ) [4,5].

Таблиця 3

Клініко-інструментальні показники ефективності лікування хворих S-амлодипіном в залежності від типу гіпертрофії ЛШ ($M \pm m$)

Показники ефек-сті лікування	Хворі з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=25			Хворі з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=22		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
К-сть табл.НГ за тиждень	26,7±1,5	11,9±2,0	<0,01	29,4±3,1	15,7±1,8	<0,01
W , Вт	79,7±2,0	134±4,1	<0,01	82,1±3,6	119±3,1	<0,01
ПДспокою ум.од.	87,0±2,1	86,8±1,5	>0,05	87,3±2,2	88,9±1,5	>0,05
ФВ, %	59,0±	58,8±1,8	>0,05	58,9±1,5	58,7±1,9	>0,05

Аналіз таблиці 3 показує на позитивну динаміку показників. Не залежно від типу гіпертрофії ЛШ, в обох групах, клінічна ефективність S-амлодипіну була високою, що виражалось у зменшенні потреби в НГ протягом тижня і підвищенні рівня потужності порогового навантаження (W). Критерії зупинки тесту з ДФН суттєво не змінювались.

Виконання хворими на АГ асоційовану із ІХС більш високих порогових навантажень, після лікування амлодипіном, проходило на фоні незначних змін детермінант центральної гемодинаміки (табл. 4).

Відмічаємо позитивну тенденцію об'ємних показників ЛШ (КДО, КСО) на фоні, практично, не змінених ФВ, Vcf та ПД. Виразений антигіпертензивний ефект спостерігали на фоні не зміненої ЧСС (без активації симпатно-адреналової системи).

Пояснити високу клінічну ефективність амлодипіну у хворих АГ з ІХС, у нашому дослідженні, виходячи з даних змін вказаних показників гемодинаміки неможливо.

Таблиця 4

Показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих АГ асоційованою з ІХС під впливом лікування S-амлодипіном ($M \pm m$)

Показники гемодинаміки	Хворі АГ асоційованою з ІХС		
	До лікування	Після лікування	P
ЧСС, уд./хв.	71,9±2,5	72,1±3,1	>0,05
АТ, мм рт.ст.	161,2±5,0	127,4±3,8	<0,02
ПД, умов./од.	90,1±3,7	88,1±2,9	>0,05
КДО, см ³	145,7±3,4	141,8±3,7	>0,05
КСО, см ³	74,8±3,1	71,2±2,8	>0,05
ФВ, %	59,2±2,4	59,1±3,0	>0,05
Vcf, с ⁻¹	1,19±0,04	1,20±0,04	>0,05

Вивчення гемодинамічної структури діастолі дозволило встановити у обстежених хворих, порушення діастолічної функції за гіпертрофічним (у 27 осіб) та "псевдонормальним" (у 24 осіб) типом.

У хворих з гіпертрофічним типом діастолічної дисфункції встановлено подовження IVRT (82,3±1,7 відносно 68,3±1,3 мс, P<0,05) та збільшення швидкості пізнього діастолічного наповнення (64,2±1,5 відносно 43,0±1,6 см/сек, P<0,05). В той же час, швидкість раннього діастолічного наповнення (60,2±0,9 відносно 70,5±0,9 см/сек, P<0,05) та відношення E/A (0,96±0,6 відносно 1,65±0,04 умовн. од., P<0,05) зменшувались. Відмічено недостовірне збільшення DT (190,0±8,2 відносно 181±9,7 мс, P>0,05).

При "псевдонормальному" типі наповнення лівого шлуночку відмічали наступні зміни: зменшувалися IVRT (62,4±2,5 відносно 66,7±1,8 мс, P<0,05) та DT (171,4±8,2 відносно 182,4±10,7 мс, P>0,05) і збільшувався показник E (78,7±1,9 відносно 71,2±1,8 см/сек, P<0,05). Відношення E/A наближалось до нормальних показників (1,59±0,05 відносно 1,65±0,04 умовн. од., P>0,05). Це орієнтує нас на підвищення кінцево-діастолічного тиску у лівих відділах серця (ЛП та ЛШ).

При лікуванні S-амлодипіном протягом 10 тижнів відмічали як зменшення АТс, так і АТд. Середньодобовий АТс зменшився на 36,5±2,20 мм рт. ст., або на 20,1±0,8% від вихідного рівня (P<0,05), АТд - на 26,2±0,86 мм рт. ст., або на 18,1±0,8% (P<0,05). ЧСС при цьому не збільшувалася.

Терапія S-амлодипіном у хворих з гіпертрофічним типом діастолічної дисфункції достовірно зменшувала IVRT (82,3±1,7 до 69,0±1,9 мс, P<0,05), не дуже суттєво - DT (з 190,0±8,2 до 175,4±8,9 мс, P>0,05) і швидкість пізнього діастолічного наповнення (з 64,2±1,5 до 59,3±1,6 см/сек, P<0,05). Під впливом лікування амлодипіном достовірно зростала швидкість раннього діастолічного наповнення (з 60,2±0,9 до 71,4±1,2 см/сек, P<0,05). Величина E/A також

збільшувалась (з $0,96 \pm 0,06$ до $1,28 \pm 0,04$ умовн. од., $P < 0,05$). Все це свідчить про гемодинамічне розвантаження ЛШ за рахунок зменшення, перш за все, переднавантаження - зниження тиску в лівих відділах серця.

При "псевдонормальному" типі діастолічної дисфункції відмічали слідуючі гемодинамічні ефекти S-амлодипіну: збільшення IVRT (з $62,4 \pm 2,5$ до $84,5 \pm 1,7$ мс, $P < 0,05$), зменшувалась E (з $78,7 \pm 1,9$ до $67,2 \pm 1,6$ см/сек, $P < 0,05$) та відношення E/A (з $1,59 \pm 0,05$ до $1,24 \pm 0,06$ умовн. од., $P < 0,05$). Відмічена тенденція до збільшення швидкості пізнього діастолічного наповнення (з $50,1 \pm 1,5$ до $56,4 \pm 2,7$ см/сек.; $P > 0,05$) та ДТ (з $171,4 \pm 8,2$ до $182,0 \pm 8,1$ мс, $P > 0,05$). Ці зміни розцінюються як позитивні, тобто показники гемодинаміки наближались до гіпертрофічного типу діастолічної дисфункції.

Підсумовуючи вищесказане констатуємо, що лікування хворих АГ з ІХС S-амлодипіном призводить до покращення діастолічної дисфункції ЛШ, наближуючи її до нормальних показників.

В літературі описані, в основному, дані, що стосуються покращення систолічної функції ЛШ у хворих АГ та ІХС під впливом терапії амлодипіном [1,2,4,7,13,16]. В нашому дослідженні, оцінюючи систолічну функцію за об'ємними показниками, а діастолічну - за трансмітральним кровотоком, ми констатуємо перевагу у механізмі терапевтичної дії S-амлодипіну у гіпертензивних хворих значимості нормалізації діастолічного тиску в ЛШ.

Відмічаємо безпечність лікування S-амлодипіном, що свідчить про відсутність побічних ефектів.

Проведене дослідження показало, що S-амлодипін в дозах 2,5/5 мг є ефективним препаратом для терапії АГ, добре переноситься, а також може бути ідеальною замісною терапією для пацієнтів з периферичними набряками, при застосуванні рацемічного амлодипіну.

Висновки.

1. S-амлодипіну властива висока клінічна ефективність і безпечність, що робить його препаратом вибору в лікуванні низькоренівмістних артеріальних гіпертензій в поєднанні з ішемічною хворобою серця.

2. Висока клінічна ефективність S-амлодипіну зумовлена позитивними змінами гемодинаміки, що виражаються в нормалізації показників діастолічної функції ЛШ. Ці зміни виражаються у зменшенні переднавантаження, а також опосередковано свідчать про зменшення кінцево-діастолічного тиску ЛШ.

3. Застосування терапії хворих на АГ асоційованою із ІХС комбінованими препаратами рамі-азомекс та ло-азомекс у пацієнтів високого ризику значно зменшує ризик кардіоваскулярних ускладнень.

Список використаних джерел:

- [1] Амосова К.М. Порівняльна оцінка антиангінальної ефективності та переносимості лівообертаючого ізомеру амлодипіну й оригінального амлодипіну у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію / К.М.Амосова// Здоров'я України – 2009. – №1. – С.1-3.
- [2] Бичко М.В. Антагоністи кальцію в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію асоційовану із ішемічною хворобою серця / М.В.Бичко/ – Ужгород: Піра – 2019. – 397 с.
- [3] Калюжин В.В. Послеоперационный спазм маммарно-коронарных шунтов и возможности его коррекции дигидропиридиновыми антагонистами кальция нифедипином и амлодипином. / В.В.Калюжин, А.Т.Тепляков, Е.Ю.Пушникова, М.А.Малаева и др. //Кардиология. – 2002. – №10. – С. 9-14.
- [4] Коркушко О.В. Влияние амлодипина на параметры центральной и периферической гемодинамики при гипертонической болезни у пациентов пожилого возраста /О.В.Коркушко, К.Г.Саркисов, Л.К.Забияка, и др.. //Укр. кардиол. журн. – 2001. – №6. – С.17-22.

- [5] Лутай М.І. Ефективність препарату амлодипіну (стамло) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з артеріальною гіпертензією /М.І. Лутай, Г.Ф. Лисенко //Укр. кардіол. журн. – 2001. – №2. – С.87-99
- [6] Малышева Е.А. Влияние амлодипина на массу миокарда левого желудочка и показатели центральной гемодинамики у больных с артериальной гипертонией и атеросклерозом сонных артерий /Е.А. Малышева, М.В. Леонова, А.Ю. Прошин В.Ю. и др //Клин. фармакол. и тер. – 1997. – №6. – С.29-32
- [7] Нетяженко В.З. Дигідропіридинові антагоністи кальцію тривалої дії у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця: місце нормодипіну /В.З. Нетяженко, О.М. Барна, М.В. Бичко //Новости медицины и фармации. – 2004. – №6. – С.6–7.
- [8] Нетяженко В.З. Клінічна ефективність амлодипіну у хворих артеріальною гіпертензією в поєднанні з ішемічною хворобою серця /В.З. Нетяженко, М.В. Бичко // Науковий вісник УжНУ /серія „Медицина”/ Ужгород. – 2003. – №21. – С.126–130.
- [9] Нетяженко В.З. Антигіпертензивна та антиішемічна ефективність амлодипіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ішемічною хворобою серця /В.З. Нетяженко, М.В. Бичко, О.М. Барна // Український кардіологічний журнал. – 2003. – №6. – С.32–35.
- [10] Beltman F.W. Effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in previously untreated patients with mild to moderate diastolic hypertension /F.W. Beltman, W.F. Heesen, A.J. Smit. //Blood Pressure. – 1998. – №7. – P. 109-117.
- [11] Canau A. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension /A. Canau, R.B. Devereux, M.J. Roman //J. Amer. Coll. Cardiology. – 1992. – Vol. 12. – P.1550-1558.
- [12] SESA study – Safety and efficacy of S(-)-Amlodipine. JAMA-India. – 2003. – №2 (8). –P. 87-92.
- [13] Нетяженко В.З., Бичко М.В. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією фелодипіном. Патент на корисну модель №25230 від 25.07.2007р, власник патенту Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця.
- [14] Нетяженко В.З., Бичко М.В. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією амлодипіном. Патент на корисну модель № 30491 від 25.02.2008р, власник патенту Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця.
- [15] Нетяженко В.З., Бичко М.В. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією манідипіном. Патент на корисну модель №37037 від 10.11.2007р, власник патенту Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця.
- [16] Бичко М.В., Бичка Я.М. Спосіб оцінки ефективності лікування бенідипіном хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією та артеріальною гіпертензією з порушенням діастолічної функцією лівого шлуночка по «гіпертрофічному» типу. Патент на корисну модель №59603 від 25.05.2011р, власник патенту УжНУ
- [17] Бичко М.В., Бичка Я.М. Спосіб оцінки ефективності лікування ісрадипіном хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією та артеріальною гіпертензією з порушенням діастолічної функції лівого шлуночка по «гіпертрофічному» типу. Патент на корисну модель №59604 від 25.05.2011р, власник патенту УжНУ