

УТВЕРЖДАЮ
Директор Института
геронтологии АМН Украины
чл.-корр. АМН Украины,
профессор, д.м.н.
_____ В.В. Безруков
“ ” _____ 2001 г.

УДК: 616.12-008.331.1-053.9-08:615.322

ОТЧЕТ

О научно-исследовательской работе

“Изучение клинической эффективности хомвиотензина и его влияние на липидный обмен и функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью пожилого возраста”

Руководители:

Зав. отделением клинической
и эпидемиологической кардиологии
д.м.н.

Л.М. Ена

Руководитель группы
эпидемиологической фармакологии
д.м.н.

Л.П. Купраш

Ответственный исполнитель
к.м.н

Э.С. Рудая

Киев 2001

Согласно современным представлениям, одним из существенных звеньев в патогенезе артериальной гипертензии является развитие эндотелиальной дисфункции. Нарушение гормональной активности сосудистого эндотелия, диспропорциональная продукция вазоактивных субстанций с вазоконстрикторными (эндотелин) и вазодилаторными свойствами (простациклин, оксид азота) - характерная черта эндотелиальной дисфункции, ее маркер / 1 /. В возникновении дисфункции эндотелия, наряду с другими факторами, немаловажная роль принадлежит повышению окисления холестерина (ХС), преимущественно в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в стенке сосудов / 2 /. Именно этот механизм является иницирующим в развитии атеросклеротического поражения сосудов. Изменение с возрастом функционального состояния сосудистого эндотелия, по-видимому, следует рассматривать как значимую возрастную предпосылку развития и артериальной гипертензии, и атеросклероза - двух наиболее социально значимых видов возраст-зависимой патологии. Сведения о возрастной модификации функции сосудистого эндотелия немногочисленны. Так известно, что в процессе старения снижается способность эндотелиальных клеток ингибировать прессорное действие эндотелина на гладкие мышцы сосудов / 3 /, повышается уровень ХСО и ХС-ЛПНП / 4 / в сыворотке крови.

Трансформация концептуальных представлений о антигипертензивной терапии, ее задачах и возможностях нашла отражение в повышении требований к препаратам, которые, наряду с гипотензивной активностью, должны препятствовать прогрессированию, и более того, вызывать регресс характерных для артериальной гипертензии поражений органов-мишеней. Также необходимым условием положительной оценки препарата считается метаболический спектр его действия, что в первую очередь распространяется на углеводный, липидный и электролитный обмен. Особенно актуален этот вопрос в гериатрии в связи со снижением с возрастным адаптационно-приспособительных возможностей организма в целом и сердечно-сосудистой системы в частности.

Хомвиотензин (Хомвиора-Арцнаймиттель, Мюнхен, Германия) - комбинированный препарат растительного происхождения, в состав одной таблетки которого входят: алкалоид резерпин (0,032 мг), экстракт раувольфии (0,032 мг), омела белая (0,032 мг) и боярышник (0,064 мг). Входящие в состав хомвиотензина компоненты, различные по механизму действия, потенцируют гипотензивный эффект, что позволяет повысить эффективность лечения и при использовании меньших доз препарата достичь необходимый терапевтический эффект, а также избежать побочного действия. Все это определяет перспективность использования хомвиотензина при лечении артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. Проведенные ранее исследование выявили хорошую эффективность и переносимость хомвиотензина при лечении

больных пожилого и старческого возраста гипертонической болезнью I-II ст. / 5-7 /.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности хомвиотензина, его влияния на системную и интракардиальную гемодинамику, биоэлектрическую активность миокарда, эндотелийзависимую дилатацию сосудов, липидный спектр крови у больных гипертонической болезнью пожилого и старческого возраста .

Объект и методы исследования

Обследовано 20 пациентов с гипертонической болезнью II ст. (из них 12 больных с мягкой формой и 8 – с умеренной АГ) в возрасте от 60 до 74 лет (средний возраст $64,4 \pm 3,6$ лет). Из анамнеза установлено, что у большинства пациентов гипертоническая болезнь развилась после 50 лет. Давность заболевания колебалась от 5 до 21 года (в среднем $11,4 \pm 4,16$ лет).

Лечение хомвиотензином начинали после полного обследования на 5-6-й день пребывания больного в стационаре. Доза препарата подбиралась индивидуально. Начальная доза составила 1 таблетка под язык 1-2 раза в день и, по необходимости, постепенно увеличивалась до 2-3 таблеток в сутки. Длительность лечения – 3 недели, среднесуточная доза 2,5 таблеток в день.

Всем больным до лечения и после его окончания проводились общеклинические, эхокардиографические, электрокардиографические, ультразвуковые и лабораторные исследования. У больных, включенных в исследование, ежедневно измеряли артериальное давление (АД) аускультативным методом (по Короткову). При поступлении и после окончания лечения проводилась ортостатическая проба – измерение АД в горизонтальном положении и через 5 минут после перевода в вертикальное положение. У 11 больных проведено суточное мониторирование АД на аппарате АВРМ-02 (Meditech, Венгрия) по общепринятой методике в течение 25 часов. Состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики исследовалось на ультразвуковом сканере Simens SVP (Германия) по стандартной методике.

Исследование сосудов проводилось с помощью ультразвукового сканера SIMENS sonoline VERSA PRO, оснащенного датчиком 7,5 мГц. Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2-10-ом выше локтевого сгиба. Диаметр плечевой артерии измеряли на фиксированном расстоянии, на границе между средним и адвентициальным слоем артерии. Измерения проводили 3-кратно по стандартной методике, предложенной в 1992 г. D. Celermajer и соавт. В дни исследований пациенты не принимали лекарственных препаратов, кроме хомвиотензина, тонизирующих напитков и за 2 часа до исследования не курили. До начала исследования пациент находился в положении лежа на спине, в покое 10 мин. Состояние реактивной гиперемии достигалось путем пережатия плечевой артерии манжетой тонометра на 50 мм выше от исходного уровня систолического давления в течение 3 мин.

ЭКГ высокого разрешения регистрировали на аппарате “Megacart” (Siemens). Ранние и поздние потенциалы желудочков и предсердий (РПЖ, ППЖ, РПП, ППП) определялись в отведении Synt. Frau.

Лабораторные исследования включали определение биохимических показателей крови – холестерин общий (ХСО), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), коэффициент атерогенности (КА), мочевины, креатинина, билирубина.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программ Statistica for Windows 95 ver 5,1. Значимость различий между изучаемыми величинами определяли по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $P < 0,05$, как тенденцию рассматривали изменение при $P < 0,1$.

Результаты и обсуждение

При поступлении больных беспокоили незначительно выраженные, нелокализованные головные боли, общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, у части больных отмечались снижение памяти, головокружение, шум в голове.

Жалобы со стороны сердца сводились к умеренным болям ноющего, колющего характера, без определенной локализации; у двух больных наблюдались боли за грудиной, сжимающего характера. Перебои в области сердца отмечали три человека.

Гипертонические кризы у данной группы больных наблюдались редко.

Систолическое давление находилось в пределах 150-180 мм рт. ст.; диастолическое 90-100 мм рт. ст. Частота пульса - 55-81 уд. в 1 минуту. Аускультативно обнаруживались ослабление тонов у верхушки, в половине случаев – систолический шум, у некоторых больных – единичные экстрасистолы. На аорте выслушивался акцент II тона, здесь же наблюдался систолический шум.

На электрокардиограммах отмечалось отклонение электрической оси сердца, в основном, влево, гипертрофия левого желудочка и в различной степени выраженные диффузные изменения миокарда. У некоторых больных была отмечена хроническая коронарная недостаточность.

Исследование периферической крови патологии не выявили.

Функции почек не обнаруживали значительного отклонения от нормы. Азотовыделительная функция оставалась удовлетворительной: мочевины в пределах: 3,2-6,0 ммоль/л, креатинин – 0,046-0,065 ммоль/л.

Отчетливый **гипотензивный эффект** в процессе лечения хомвиотензином наступал на 3-5 день после начала приема препарата, в дальнейшем артериальное давление стабилизировалось (рис. 1).

На фоне приема препарата, больные отмечали улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности, уменьшение головных болей, головокружений, болей в области сердца, что сопровождалось исчезновением экстрасистол (у 3-х больных), увеличением громкости тонов у верхушки. При электрокардиографическом исследовании у 2-х больных отмечено улучшение коронарного кровообращения.

Таблица 1. Влияние хомвиотензина на биохимические показатели

Показатели	До лечения	После лечения
Билирубин, ммоль/л	11,2 $\pm$ 3,0	11,4 $\pm$ 3,1
Мочевина, ммоль/л	4,6 $\pm$ 0,8	4,7 $\pm$ 1,6
Креатинин, ммоль/л	0,05 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,02

В таблице представлены данные, свидетельствующие о том, что при исследовании биохимических показателей крови (креатинин, мочевина, билирубин) существенных изменений не было выявлено.

Все больные хорошо переносили лечение, побочных эффектов при приеме препарата не наблюдалось.

Резюмируя сказанное можно сделать вывод, что хомвиотензин оказывал положительный клинический эффект при лечении гипертонической болезни у больных пожилого возраста.

Под влиянием проводимого лечения хомвиотензином, все переменные АД - систолическое (АДс), диастолическое (АДд), пульсовое - (АДп), среднединамическое (АДср.) - снижались в среднем на 16 % (табл.2).

Результаты суточного мониторингирования артериального давления также подтверждают удовлетворительный антигипертензивный эффект хомвиотензина у больных гипертонической болезнью пожилого возраста. Наряду со снижением среднесуточного систолического, диастолического, пульсового и среднединамического АД, отмечено уменьшение вариабельности таких переменных АД как среднединамическое АД (на 21 $\pm$ 3,4%, P<0,1), пульсовое АД (на 18 $\pm$ 2,6, P<0,02). Также в значительной степени уменьшились суточный индекс времени и индекс площади. Так, среднесуточный индекс площади среднединамического давления уменьшился на 40,6 $\pm$ 8,2% (P<0,05), суточный индекс времени - на 35,8 $\pm$ 11,2% (P=0,05).

Анализ результатов исследования показателей **системной гемодинамики** у обследованных больных показал, что центральным механизмом снижения АД у них явилось уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) – рис. 2, табл. 2.

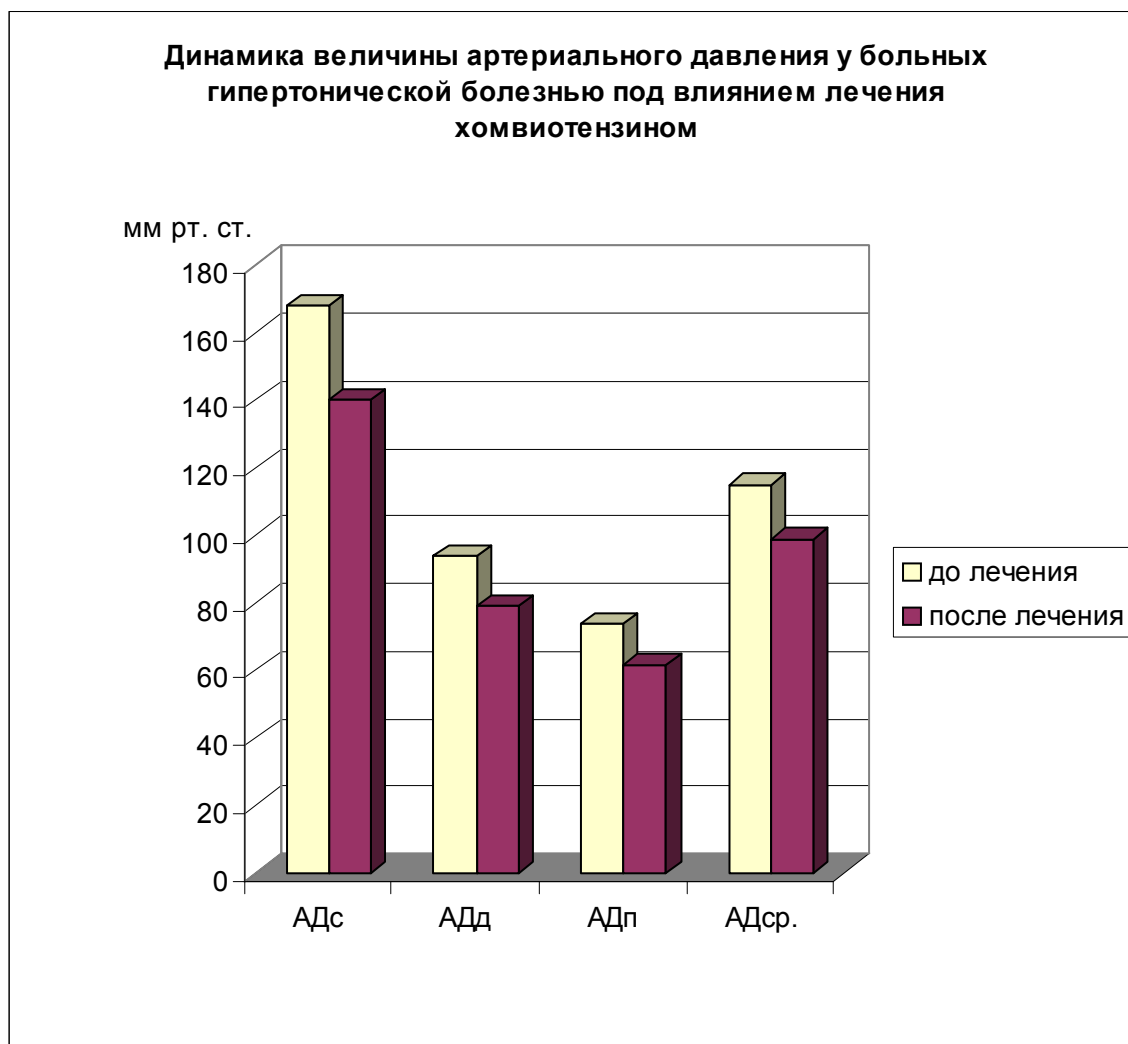


Рис. 1.

**Динамика общего периферического сосудистого
сопротивления у больных гипертонической болезнью
под влиянием лечения хомвиотензином**

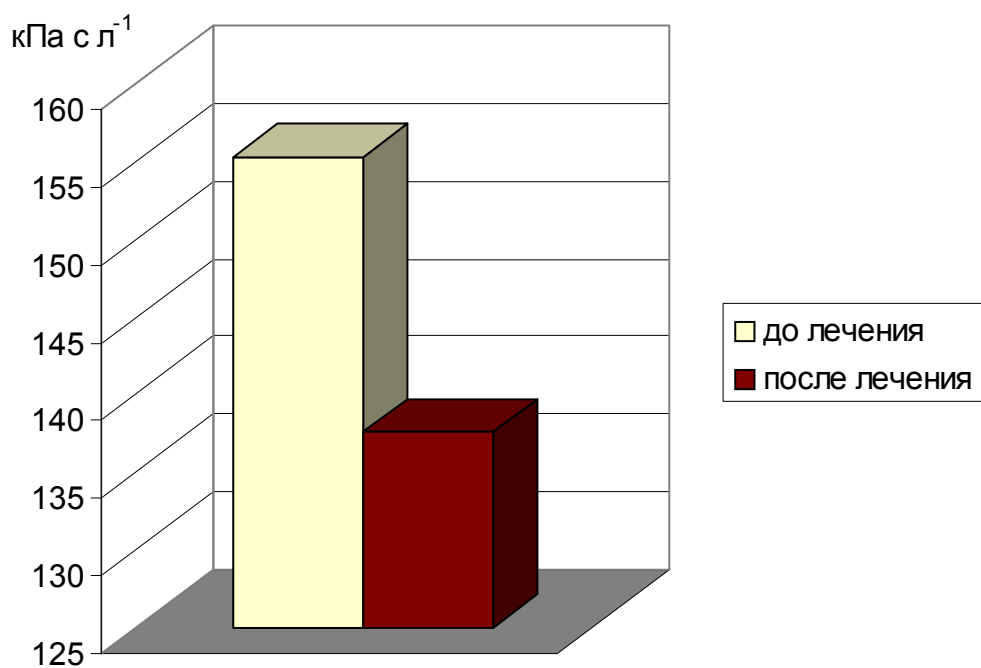


Рис. 2.

Таблица 2. Изменение показателей системной гемодинамики у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией под влиянием лечения препаратом «Хомвиотензин»

Показатели	До лечения М $\pm$ m	После лечения М $\pm$ m	Сдвиг	P
АДс, мм рт. ст.	168,0 $\pm$ 14,7	140,0 $\pm$ 12,7	-27,5 $\pm$ 9,1	< 0,05
АДд, мм рт. ст.	94,5 $\pm$ 4,8	79,0 $\pm$ 5,2	-15,5 $\pm$ 5,1	< 0,05
АДп, мм рт. ст.	73,7 $\pm$ 16,6	61,5 $\pm$ 16,1	-12,9 $\pm$ 6,0	< 0,1
АДср., мм рт. ст.	118,9 $\pm$ 11,6	99,5 $\pm$ 6,2	-19,4 $\pm$ 7,8	< 0,05
ЧСС, мин ⁻¹	64,5 $\pm$ 3,3	63,5 $\pm$ 3,4	-1,0 $\pm$ 0,6	> 0,1
МОК, л/мин	6,34 $\pm$ 0,45	5,97 $\pm$ 0,27	-0,37 $\pm$ 0,25	> 0,1
ОПСС, кПа с л ⁻¹	152,3 $\pm$ 7,8	133,6 $\pm$ 5,1	-18,7 $\pm$ 2,7	< 0,001

Минутный объем крови (МОК) под влиянием лечения существенно не изменился (табл. 2).

В данной группе не произошло значимых изменений со стороны частоты сердечных сокращений (ЧСС) – табл. 2. Вместе с тем необходимо отметить разнонаправленную динамику этого показателя у обследованных больных. Коэффициент корреляции между исходной величиной ЧСС и ее изменением в процессе лечения составлял – 0,36 ($p < 0,1$), что указывает на тенденцию к снижению ЧСС у больных с исходным повышенным уровнем, и к повышению – с пониженным. Так, у больной с наиболее низкой в группе исходной ЧСС – 51 в 1 мин, после лечения регистрировали 55 в 1 мин; у больной с наибольшей в группе исходной величиной ЧСС 81 в 1 мин., после лечения она снизилась до 64 в 1 мин. Такая избирательность действия препарата дает возможность использовать его у больных в широком диапазоне ЧСС – как с брадикардией, так и с тахикардией.

Для раскрытия особенностей регуляции сердечно-сосудистой системы важное значение имеет **ортостатическая проба**.

При различных функциональных нарушениях деятельности аппарата кровообращения ортостатическая проба помогает выявить изменения гемодинамики и вскрывает компенсаторные возможности организма.

При гипертонической болезни в процессе ортостатической пробы изменились все параметры артериального давления, что объясняется несоответствием периферического сопротивления объему циркуляции, усилением сосудистого тонуса / 8 /.

Выделяют четыре типа реакций артериального давления на переход тела в вертикальное положение / 9 /:

1. Нормотонический – артериальное давление, как максимальное, так и минимальное, остается без изменений, либо колеблется в пределах ± 10 мм рт. ст.

2. Гипотонический – максимальное давление снижается больше чем на 15 мм рт. ст., минимальное повышается более чем на 10 мм рт. ст.
3. Гиподинамический – резкое падение максимального и минимального давления.
4. Гипертонический – повышение систолического и диастолического артериального давления.

Эта классификация положена в основу оценки полученных нами результатов обследования больных.

Ортостатическая проба проведена у 20 больных. До лечения, в основном, преобладал гипотонический (11 человек) и гипертонический (6 человек) тип реакции, и только у 3 человек тип реакции был нормотонический (рис. 3).

После лечения хомвиотензином у больных преобладали реакции нормотонического типа (17 человек). Уменьшилось количество реакций гипертонического (2 человека) и гипотонического (1 человек). Гиподинамических реакций не наблюдалось.

Таким образом, после лечения хомвиотензином у больных АГ при ортостатической пробе преобладали реакции нормотонического типа, что может быть связано со снижением общего периферического сопротивления и улучшением функции нервнорефлекторных механизмов в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.

Результаты влияния лечения хомвиотензином на показатели **внутрисердечной гемодинамики** представлены в табл. 3.

Таблица 3. Изменение показателей внутрисердечной гемодинамики у больных пожилого возраста с артериальной гипертонией под влиянием лечения препаратом «Хомвиотензин»

Показатели	До лечения M+m	После лечения M+m	Сдвиг	P
КДР, см	5,52±0,14	5,45±0,11	0,07±0,09	> 0,1
КСР, см	3,54±0,14	3,52±0,14	0,01±0,09	> 0,1
КДО, мл	151,8±9,7	146,5±7,0	-5,3±3,4	> 0,1
КСО, мл	54,9±5,4	53,1±3,8	-1,8±1,4	> 0,1
ФВ, %	63,8±2,7	64,0±2,5	0,2±1,3	> 0,1
ТМЖП, см	1,51±0,37	1,46±0,33	0,05±0,02	< 0,1
ТЗСЛЖ, см	1,50±0,35	1,45±0,32	-0,05±0,23	> 0,1

Как видно из этих данных, под влиянием проводимой терапии изучаемые показатели существенно не изменялись, что может свидетельствовать об отсутствии негативного влияния препарата на инотропную функцию миокарда. Учитывая некоторую тенденцию к уменьшению толщины межжелудочковой перегородки, можно думать о возможном влиянии препарата на регрессию миокарда левого желудочка.

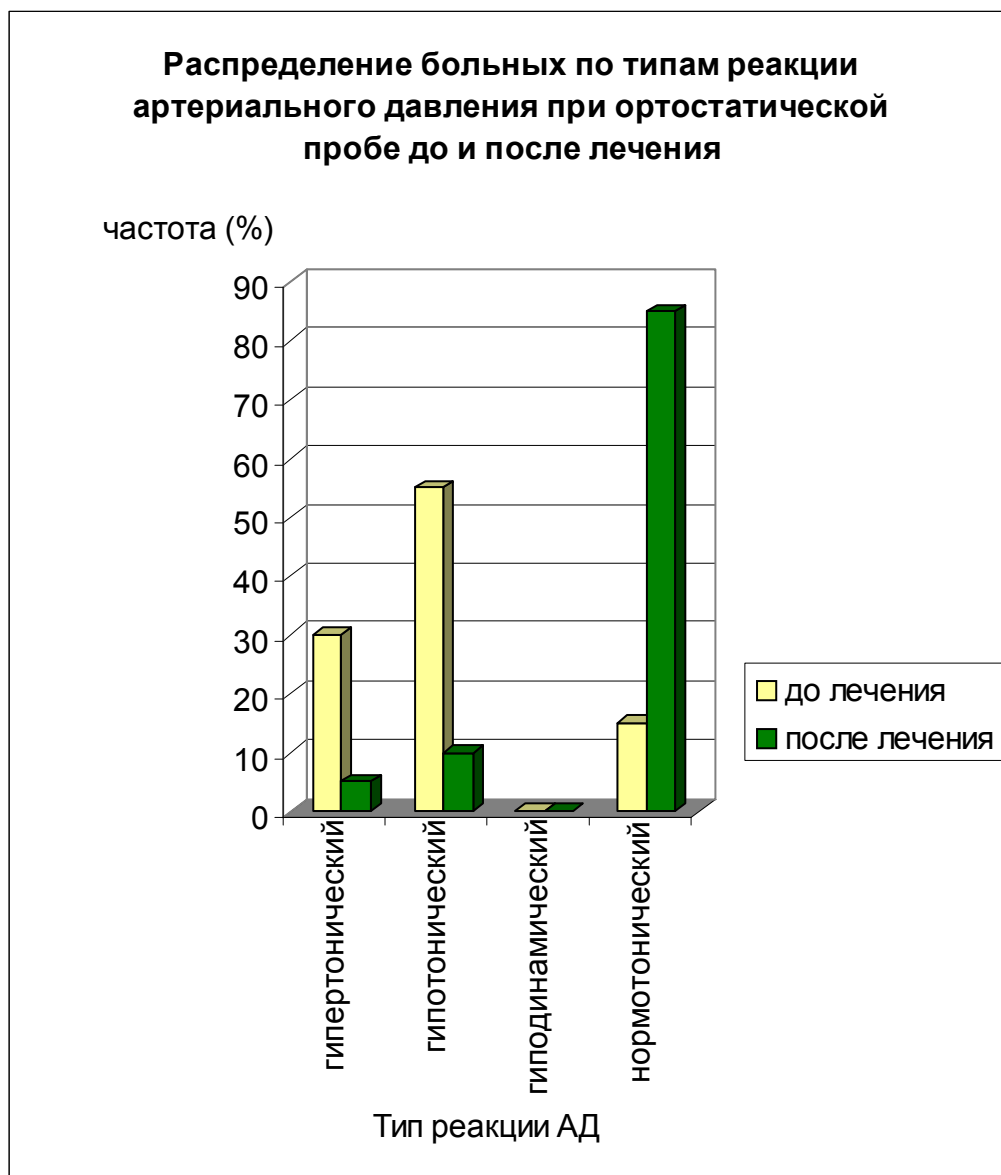


Рис. 3.

Однако, для окончательного суждения необходим значительно больший срок лечения (не менее 3-4 месяцев).

Информативным современным методом оценки функционального состояния миокарда является **электрокардиография высокого разрешения** / 10 /, позволяющая регистрировать поздние потенциалы предсердий (ППП) и поздние потенциалы желудочков (ППЖ). Их появление при органических поражениях сердечной мышцы (кардиомиосклерозе) обусловлено удлинением пути проведения электрического импульса вследствие разделения кардиомиоцитов соединительной тканью / 11 /. Такая неоднородность ткани ведет к фрагментации электрического сигнала, замедлению распространения волны возбуждения по миокарду.

Среди обследованных больных поздние потенциалы желудочков были выявлены у 20%, в то время как у людей, не страдающих заболеваниями сердца, ППЖ регистрируются в 4-7% случаев / 12 /. После проведенного лечения хомвиотензином количество больных, у которых были выявлены ППЖ осталось прежним, однако изменился их характер в сторону уменьшения продолжительности фильтрованного комплекса QRS (DQRS) и среднеквадратической амплитуды последних 40 мс в комплексе QRS (RMS40), что можно рассматривать как положительный фактор, поскольку при этом уменьшается вероятность желудочковых нарушений ритма.

Поздние потенциалы предсердий (ППП) обнаруживались у 40% больных до лечения и у 20% больных после лечения хомвиотензином. Уменьшение ППП свидетельствует об улучшении процесса проведения в атрио-вентрикулярной зоне и снижении риска возникновения суправентрикулярных нарушений ритма.

Таким образом, хомвиотензин способствует нормализации биоэлектрической активности сердца, что проявляется в уменьшении частоты ППП, а также уменьшении продолжительности DQRS и RMS40 после приема препарата.

О влиянии хомвиотензина на **эндотелийзависимую вазодилатацию** судили по результатам пробы с реактивной гиперемией.

На фоне лечения хомвиотензином отмечалось увеличение прироста диаметра плечевой артерии у больных как в покое, так и в условиях реактивной гиперемии (рис. 4-6), причем при пробе с гиперемией у больных, леченных хомвиотензином, прирост диаметра артерии составлял 13%.

Наряду с этим отмечалась тенденция к увеличению линейной скорости кровотока в плечевой артерии у обследованных больных (рис. 7).

Полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии хомвиотензина на состояние эндотелия плечевой артерии у больных пожилого возраста с АГ.

Принимая во внимание роль повышенной оксидации липидов в возникновении дисфункции эпителия сосудов, было изучено влияние хомвиотензина **на липидный спектр крови**.

**Прирост диаметра плечевой артерии в условиях
реактивной гиперемии у больных пожилого
возраста с гипертонической болезнью на фоне
лечения хомвиотензином**

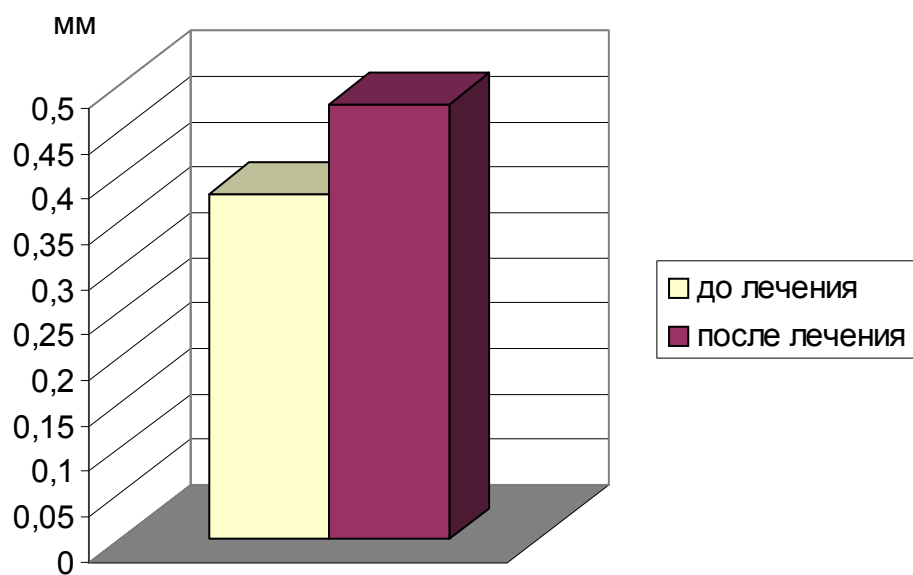
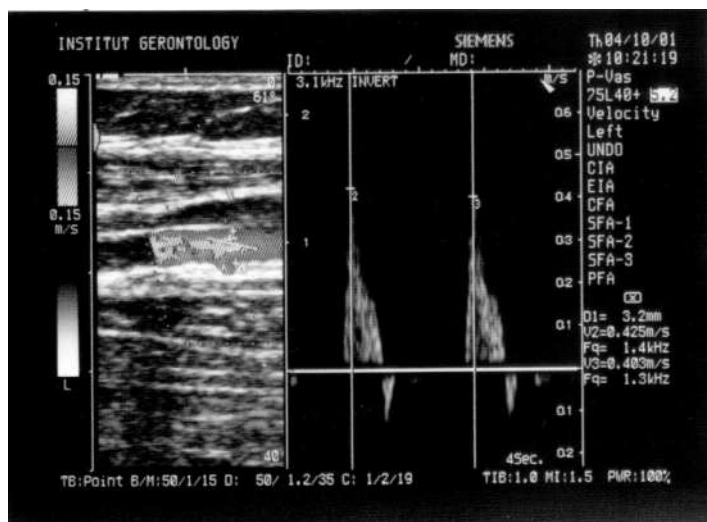


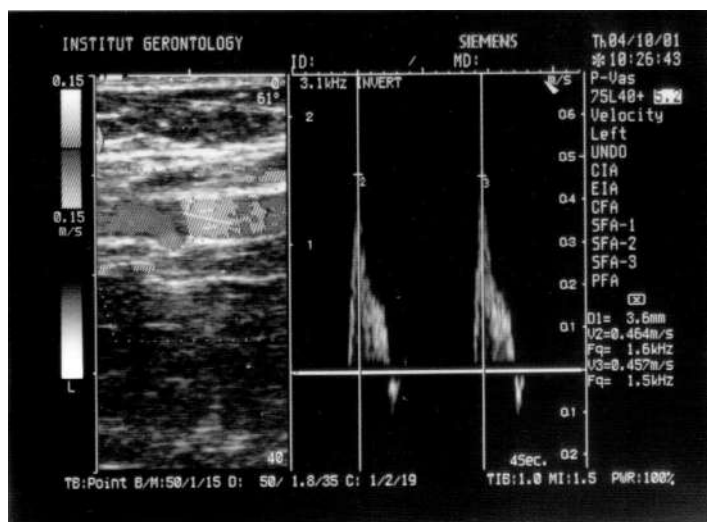
Рис. 4.

Пробы с реактивной гиперемией у больной Ишуниной Л.И., 65 лет, с гипертонической болезнью II ст.

1) До лечения



ИСХОДНЫЙ

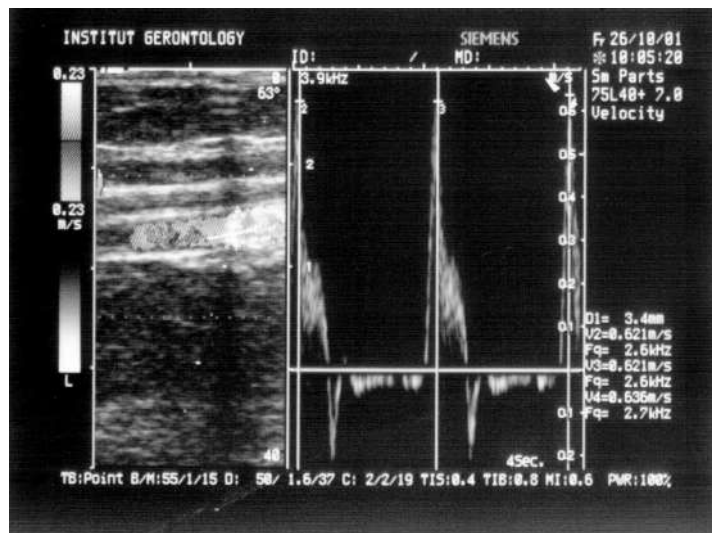


после гиперемии

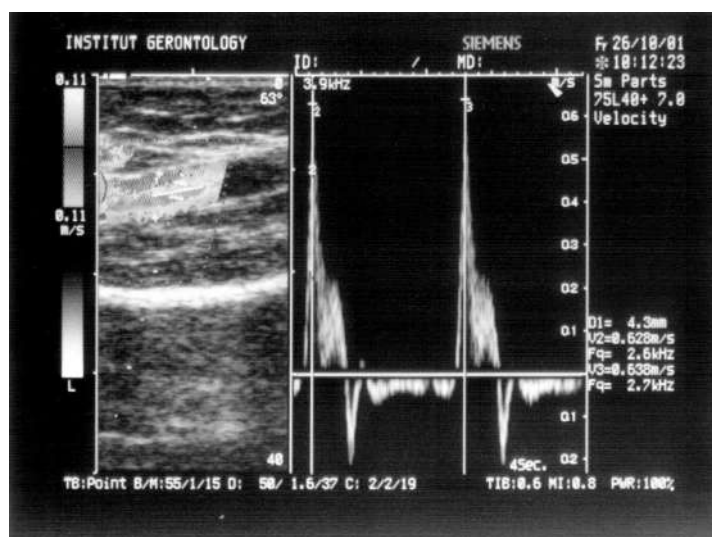
Рис. 5

Пробы с реактивной гиперемией у больной Ишуниной Л.И., 65 лет, с гипертонической болезнью II ст.

2) После лечения



исходный



после гиперемии

Рис. 6

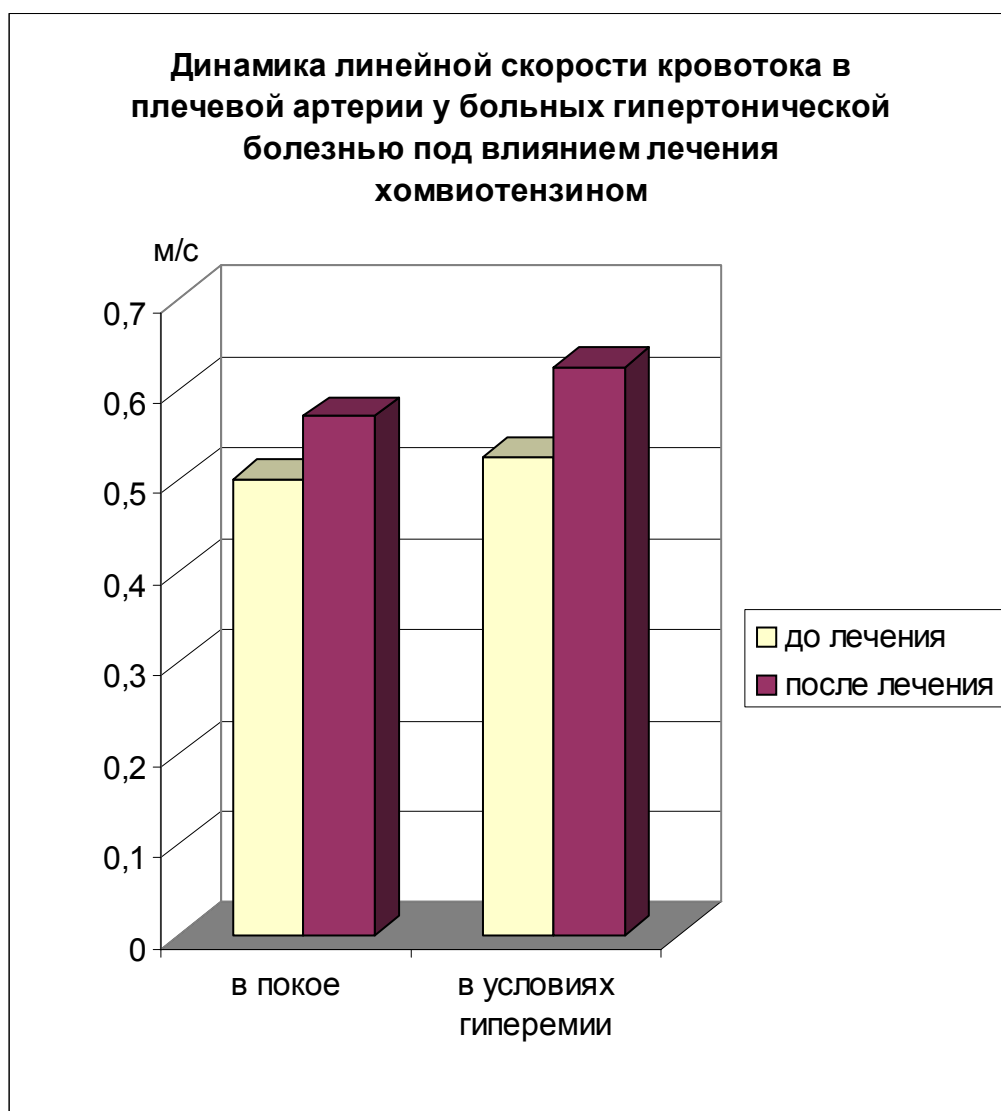


Рис. 7.

При анализе результатов влияния хомвиотензина на показатели липидного обмена оказалось (табл. 4), что до лечения у обследованных больных средние цифры ХСО, ХС-ЛПНП, не превышали нормальных значений, ХС-ЛПВП был ниже нормы, коэффициент атерогенности повышен.

Таблица 4. Показатели липидного обмена у больных АГ на фоне лечения хомвиотензином (в целом по группе)

Показатели	До лечения M±m	После лечения M±m	Сдвиг	P
ХСО, ммоль/л	5,15±0,13	4,92±0,19	-0,23±0,13	> 0,1
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,87±0,07	0,90±0,08	0,30±0,05	> 0,1
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,65±0,27	3,20±0,24	-0,45±0,22	> 0,1
КА	5,19±0,23	4,45±0,19	-0,74± 0,23	< 0,1

На фоне лечения хомвиотензином содержание ХСО в крови существенно не изменилось; вместе с тем отмечалось перераспределение отдельных его фракций – некоторое увеличение ХС-ЛПВП и снижение ХС-ЛПНП, хотя сдвиги не были статистически значимыми. Со стороны коэффициента атерогенности также имела место тенденция к снижению.

Для более детального анализа результатов исследования обследованные больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 8 больных, у которых исходный уровень ХСО не превышал нормальных цифр, во вторую – 12 больных с повышенным исходным уровнем ХСО. Курсовое лечение хомвиотензином не изменило показателей липидного обмена у больных первой группы с нормальными исходными цифрами (рис. 8). У больных второй группы отмечалось достоверное снижение уровня ХС-ЛПНП, величины коэффициента атерогенности, тенденция к снижению уровня ХСО и увеличению содержания ХС-ЛПВП в сыворотке крови (рис. 9).

Полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии хомвиотензина на показатели липидного обмена у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и дислипотеидемией. Снижение коэффициента атерогенности в данной группе больных происходило как за счет уменьшения содержания атерогенных липопротеидов в крови, так и некоторого увеличения липопротеидов высокой плотности.

**Динамика показателя липидного обмена под
влиянием лечения хомвиотензином у больных
гипертонической болезнью с исходным уровнем
ХСО < 5,2 ммоль/л**

ХС, ммоль/л

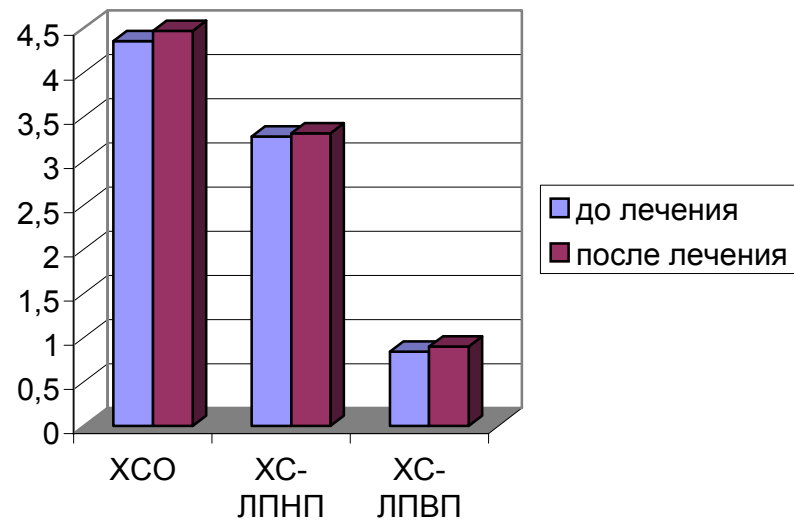
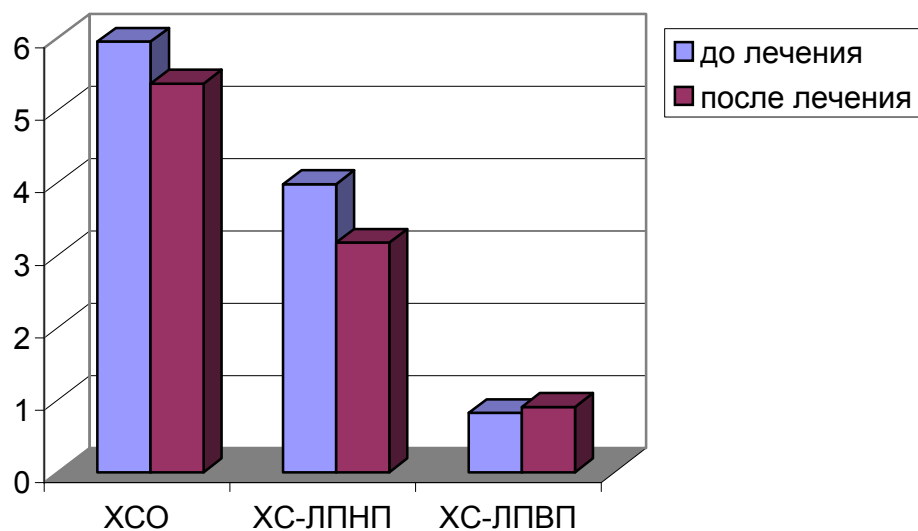


Рис. 8.

Динамика показателей липидного обмена под влиянием лечения хомвиотензином у больных гипертонической болезнью с исходным уровнем ХСО > 5,2 ммоль/л

ХС, ммоль/л



КА, усл. ед.

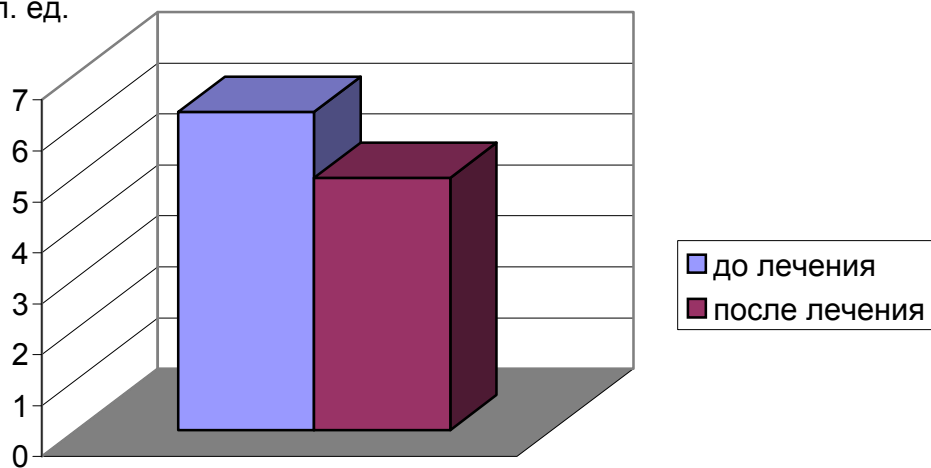


Рис. 9.

Выводы

1. Хомвиотензин в условиях трехнедельной терапии достоверно снижает артериальное давление у больных пожилого возраста с гипертонической болезнью II ст. (мягкая и умеренная АГ).
2. Хомвиотензин нормализует реакции АД в условиях ортостатической пробы у обследованных больных.
3. Антигипертензивное действие хомвиотензина обусловлено уменьшением ОПСС, в то время как величина МОК существенно не меняется.
4. Лечение хомвиотензином уменьшает дисфункцию эндотелия сосудистой стенки, о чем свидетельствует тенденция к росту эндотелийзависимой дилатации сосудов у больных гипертонической болезнью при проведении пробы с реактивной гиперемией.
5. Хомвиотензин способствует нормализации липидного спектра крови (снижает содержание уровня ХЛПНП и коэффициента атерогенности у больных с атерогенными дислипидопроteinемиями).
6. Применение хомвиотензина в течение трехнедельного курса лечения существенно не изменило показатели структурно-функционального состояния сердца.
7. Использование хомвиотензина способствует нормализации биоэлектрической активности сердца (по данным электрокардиографии высокого разрешения).
8. Под влиянием хомвиотензина не изменились показатели клинической гемограммы, основных биохимических показателей крови, общего анализа мочи
9. Лечение препаратом хомвиотензин в течение месяца в дозе 2-3 таблетки в сутки не сопровождалось развитием побочных эффектов, что свидетельствует о его хорошей переносимости больными пожилого возраста.
10. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать хомвиотензин в качестве препарата выбора для длительного лечения больных пожилого возраста гипертонической болезнью II ст. (мягкая и умеренная АГ).

Литература

1. Mattec P., Virdis A., Ghiandoni L. Et al. Endothelial function in hypertension // Hypertension. – 1998. – Vol. 7, №2, P. 149-152.
2. Russo C., Olivieri O., Girelli D. Et al. Increased membrane ratios of metabolite to precursor fatty acid in essential hypertension // Hypertension. – 1997. – Vol. 29. – P. 1058-1063.
3. Cardillo C., Kilcoyne C.M., Cannon K.Q. et al. Xantinoxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasa function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients // Hypertension. – 1997. – Vol. 30, №1, P. 57-63.
4. James M.A., Walt P.A., Potter J.F. et al. Endothelial function in subcutaneous resistance arteries from elderly hypertensive and normotensive // Clin. Sci. – 1997. – Vol. 92, №2. – P. 139-145.
5. Чекман И.С. Клиническая эффективность хомвиотензина у больных гипертонической болезнью в амбулаторных условиях. Ліки України №6, 2001, 30-32.
6. Джемайло В.І., Гріненко Ю.О., Купраш Л.П., Янікеев В.М. Ефективність хомвиотензину при лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих похилого і старечого віку // Журн. практ. лікаря. – 2001, 1, С. 39-40.
7. Anzenberger J. Homviotensin bei arterieller Hypertonie // Die Med. Welt, 1998, №6, S. 2-7.
8. Коркушко О.В. Клиническая кардиология в гериатрии. – М.: Медицина, 1989, 285 с.
9. Brachman J., Hilbel T., Schweizer M. et al. Cardiac late potentials for diagnosis in heart disease // Eur. Heart. J. – 1993. – Vol. 14. – P. 49-51.
10. El-Sherif N., Gough W.P., Restivo M. Et al. // Electrophysiology basis of ventricular late potential // PACE, 1990, №13, P. 2140-2147.
11. Flowers N.C., Wyids A.C. Ventricular late potentials in normal subjects // Herz, 1988, №13, P. 160-168.