



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58859

(13) A

(51) 7 A61B5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, СПОЛУЧЕНУ З ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

1

2

(21) 2002118983

(22) 12 11 2002

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Гейченко Валентина Петрівна, Мужчиль Олеся Вікторівна

(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

(57) Спосіб оцінки ефективності лікування серцевої недостатності у хворих на гіпертонічну хворобу, сполучену з ішемічною хворобою серця, що містить відбір, аналіз показників та наступну оцінку ефективності лікування, який відрізняється тим, що додатково під час відбору показників враховують суб'єктивний та об'єктивний стан хворого, а при аналізі останніх кожному з них присвоюють бали відповідно до їх клінічної значущості при зменшенні кількості скарг - 1 бал, покращенні об'єктивного статусу - 1 бал, систолічної та/або діастолічної функції лівого шлуночка - 1 бал, зниженні тиску у системі легеневих артерій - 1 бал, артеріального тиску на 10% від вихідного стану - 1 бал, а на 20% й більше - 2 бали, при досягненні

цільового рівня артеріального тиску - 3 бали, покращенні фізичної працездатності - 1 бал, функції ендотелію судин - 1 бал, функції нирок - 1 бал, фази реполяризації на електрокардіограмі - 1 бал, зниженні функціонального класу стенокардії - 2 бали, функціонального класу серцевої недостатності та/або її стадії - 2 бали, а ефективність лікування наприкінці певного періоду оцінюють по значенню коефіцієнта ефективності лікування, який обчислюють за умов математичної моделі

$$K_{\text{ел}} = \left(\left(\sum b_{\text{ое}} \right) \left(\sum b_{\text{ме}} \right) \right) 100,$$

де $K_{\text{ел}}$ - коефіцієнт ефективності лікування (%), $\sum b_{\text{ое}}$ - сума балів отриманого ефекту (ум од), $\sum b_{\text{ме}}$ - сума балів максимально можливого ефекту (ум од),

та якщо $K_{\text{ел}}$ сягає 80-100% - встановлюють високу клінічну ефективність лікування, якщо - 60-80% - клінічну ефективність лікування визнають доброю, якщо - 40-60% - задовільною, та незадовільною, якщо значення $K_{\text{ел}}$ становить менше 40%

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

Відомий спосіб оцінки ефективності лікування серцевої недостатності (СН) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), сполучену з ішемічною хворобою серця (ІХС), що містить відбір та аналіз показників ефективності лікування, відповідно до якого, клінічну ефективність лікування СН у такої групи хворих оцінювали за зниженням артеріального тиску, зменшенням функціонального класу стенокардії, зменшенням стадії та/або функціонального класу СН, покращенню фази реполяризації на ЕКГ, покращенню функції ендотелію периферичних судин шляхом розрахування відсотку ефективності лікування як відношення суми балів досягнутого ефекту по окремих показниках до максимально можливої суми балів [1]

До причини, що стримує досягнення означеного нижче технічного результату, належить ігнорування суб'єктивних ознак клінічного стану хворого, відсутність чіткої бальної оцінки кожного показника згідно його клінічної значущості та відсутність математичної формули для розрахунку відсотку ефективності лікування.

Інший відомий спосіб оцінки клінічної ефективності лікування [2] стосується тільки гіпертонічної хвороби, враховує лише показники центральної гемодинаміки, тобто не носить комплексного характеру і не може бути використаним для оцінки ефективності лікування СН у хворих на ГХ у сполученні з ІХС.

До основи винаходу поставлена задача розробити такий спосіб оцінки ефективності лікування серцевої недостатності у хворих на гіпертонічну хворобу, сполучену з ішемічною хворобою серця, який шляхом аналізу суб'єктивного та об'єктивного

(13) A

(11) 58859

(19) UA

стану хворого наприкінці певного періоду лікування підвищує вірогідність комплексної оцінки клінічної ефективності лікування при використанні

Означений вище технічний результат досягається тим, що у способі оцінки ефективності лікування серцевої недостатності у хворих на пертонічну хворобу, сполучену з ішемічною хворобою серця, що містить відбір, аналіз показників та наступну оцінку ефективності лікування, у відповідності з винаходом, додатково, під час відбору показників враховують суб'єктивний та об'єктивний стан хворого, а при аналізі останніх, кожному з них привласнюють бали, відповідно до їх клінічної значущості, при зменшенні кількості скарг - 1 бал, покращенні об'єктивного статусу - 1 бал, систолічної та/або діастолічної функції лівого шлуночка - 1 бал, зниженні тиску у системі легеневих артерій - 1 бал, артеріального тиску на 10% від вихідного стану - 1 бал, а на 20% й більше - 2 бали, при досягненні цільового рівня артеріального тиску - 3 бали, покращенні фізичної працездатності - 1 бал, функції ендотелію судин - 1 бал, функції нирок - 1 бал, фази реполяризації на електрокардіограмі - 1 бал, зниженні функціонального класу стенокардії - 2 бали, функціонального класу серцевої недостатності та/або її стадії - 2 бали, а ефективність лікування наприкінці певного періоду оцінюють по значенню коефіцієнту ефективності лікування, який обчислюють за умов математичної моделі

$$K_{\text{ел}} = ((\Sigma_{\text{б.ое}}) / (\Sigma_{\text{б.ме}})) \cdot 100$$

де, $K_{\text{ел}}$ - коефіцієнт ефективності лікування (%),

$\Sigma_{\text{б.ое}}$ - сума балів отриманого ефекту (ум од),

$\Sigma_{\text{б.ме}}$ - сума балів максимально можливого ефекту (ум од),

та якщо $K_{\text{ел}}$ сягає 80-100% встановлюють високу клінічну ефективність лікування, якщо 60-80% клінічну ефективність лікування визнають доброю, якщо 40-60% - задовільною, та незадовільною, якщо значення $K_{\text{ел}}$ становить менше 40%.

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

Оцінка клінічного стану хворого наприкінці лікування у порівнянні з даними його первинного обстеження є важливим та найбільш доступним для лікаря і пацієнта будь-якого профілю. Враховується суб'єктивне самопочуття хворого при його покращенні зменшується кількість скарг, їх інтенсивність та тривалість. Лікар відмічає зміни в об'єктивному статусі згідно даним опяду, пальпації, перкусії та аускульту.

Оскільки спосіб оцінки ефективності лікування стосується серцевої недостатності, важливим є оцінка систолічної та діастолічної функції серця [3,4], які досліджуються за допомогою еходоплеркардіографії [5]. СН у визначеній групі хворих є наслідком ГХ, сполученої з ІХС, що обумовлює її початковий розвиток за лівошлуночковим типом, з чим патогенетично зв'язаним є підвищення тиску у системі легеневих артерій [6]. При адекватному призначенні лікувальних заходів, які сприятимуть оборотному розвитку патологічного процесу, тиск у системі легеневих артерій зменшується, що суб'єктивно виражається у зменшенні задишки у хворого [7], тобто цю ознаку слід вважати істотною

та доцільною для вимірювання при еходоплеркардіографії у даній групі хворих

Причиною ГХ - етіологічного фактору СН - є підвищення АТ. Ліквідація причини є спроможною привести до нормалізації стану. Згідно рекомендацій ВООЗ хворим на ГХ слід знижувати АТ до цільового рівня, який складає 140 та 90 мм рт.ст. [8]. Відсоток зниження АТ має прогностичне значення в плані зменшення ризику розвитку тяжких ускладнень з боку серцево-судинної системи, таких як порушення мозкового кровообігу, гострий інфаркт міокарда та ін. [8,9], тому ця ознака є однією з найбільш вагомих серед інших істотних прикмет.

Фактор фізичної працездатності доцільно враховувати як такий, що відображає фізичний стан хворого в цілому. Відомо, що при СН значно знижується фізична працездатність суб'єктивно це виражається у скаргах на загальну слабкість та пов'язано з порушенням обміну речовин внаслідок недостатньої спроможності серця забезпечити органи та тканини всіма необхідними поживними речовинами. При позитивному ефекті лікування СН покращується метаболізм органів та тканин. При цьому визначають покращення фізичної працездатності. Даний показник можна оцінювати орієнтовно за самопочуттям хворого, об'єктивно за допомогою функціональних проб, велоергометри [10].

Порушення функції ендотелію вважається одним з головних патогенетичних факторів розвитку різних захворювань серцево-судинної системи [4,11]. Діагностично важливим є вивчення функціонального стану ендотелію судин як найбільш крупного органу-мішені при пертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця, серцевій недостатності [9]. За станом ендотелію судин в динаміці лікування судять про його ефективність [12]. Вивчають функцію ендотелію периферичних судин функціональними та біохімічними методами: оклюзійна проба на судинах верхньої кінцівки з наступною реєстрацією показників за допомогою реовазографії, плетизмографії або доплерографії [13,14,15], дослідження метаболітів окису азоту - ендотеліального фактору розслаблення [16,17,18].

Нирки як орган-мішень відіграють важливу роль у патогенезі СН, ГХ, ІХС, оскільки вони виконують гомеостатичну функцію [19]. Нирки регулюють АТ через біосинтез біологічно-активних речовин, які підтримують водно-сольовий баланс, запускають каскад ренін-ангіотензин-альдостеронових та калікреїн-кініново-простагландинових перетворень [9]. Зміни нейрогуморальної регуляції, притаманні серцевій недостатності, пертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця відбуваються за участю нирок [3,19,20]. Довготривалі артеріальна пертензія (АГ) та ІХС приводять до розвитку нефроангіосклерозу, серцева недостатність - до "застійної нирки". Раннє ураження нирок грає вирішуючу роль у прогресуванні АГ та її ускладнення - СН. За динамікою таких показників як протеїнурія, клубочкова фільтрація та інших біохімічних маркерів функціонального стану нирок судять про нефропротективну дію лікувальних засобів [21,22].

При ГХ, ІХС, СН відбувається ремоделювання

серця, розвиток відносної та абсолютної коронарної недостатності, наслідком якої є ішемія міокарду [3,6,19]. Відображенням ішемії міокарду на електрокардіограмі є порушення фази реполяризації у вигляді зміщення сегменту ST, зміни зубця T. Комплексне лікування СН у хворих на ГХ, сполучену з ІХС спрямоване на відновлення структури серця, покращення його кровопостачання, тому позитивні зміни фази реполяризації на ЕКГ в динаміці лікування свідчать про досягнення цього ефекту.

Стенокардія є одним з клінічних проявів ІХС. Стабільна стенокардія напружи має чотири функціональні класи відповідно величині фізичного навантаження, при якому виникає приступ за грудного болю у хворого [23]. Зниження функціонального класу стенокардії наприкінці певного періоду спостереження свідчить про покращення суб'єктивного самопочуття хворого, яке пов'язане з об'єктивним збільшенням коронарного кровопостачання серця. Ця ознака має інтегральний характер, тому оцінюється як одна з найбільш важливих клінічних прикмет.

Зниження функціонального класу СН (за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця - NYHA, 1964) або стадії СН (за класифікацією Стражеска М.Д., Василенка В.Х., 1935) є головною метою комплексного лікування СН у хворих на ГХ, сполучену з ІХС. Зниження функціонального класу СН в динаміці лікування свідчить про суб'єктивне покращення стану хворого - почуття задишки виникатиме при більш значному фізичному навантаженні, ніж до лікування. Зниження стадії СН є об'єктивним критерієм зменшення явищ застою кровообігу у малому чи великому колі та оцінюється лікарем за даними пальпації, перкусії, аускультатції. Ця ознака також має інтегральний характер та вважається однією з найбільш головних клінічних прикмет.

Оскільки наведені вище ознаки є істотними та клінічно важливими, їх було укладено в основу оцінки клінічної ефективності лікування серцевої недостатності у 105 хворих на ГХ у сполученні з ІХС.

У кожного пацієнта проводили аналіз окремих показників ефективності лікування через 14-30 днів після призначення відповідної терапії. Розраховували коефіцієнт ефективності лікування ($K_{ел}$) за наведеною вище формулою та робили висновок про високу клінічну ефективність при досягненні інтегрального показника $K_{ел}$ 80-100%, добру - при $K_{ел} = 60-80\%$, задовільну при $K_{ел} = 40-60\%$ та незадовільну при $K_{ел} < 40\%$. На підставі даних $K_{ел}$ робили корекцію терапії.

Отже, сукупність відокремлюючих ознак винаходу, що заявляється, є істотною, бо має причинно-наслідковий зв'язок з очікуваним технічним результатом, а саме, дозволяє підвищити вірогідність комплексної оцінки клінічної ефективності лікування шляхом аналізу суб'єктивного та об'єктивного стану хворого наприкінці певного періоду лікування при використанні.

Відомості, що підтверджують можливість здійснення способу оцінки ефективності лікування СН у хворих на ГХ у сполученні з ІХС, що заявляється, полягають в наступному.

Для здійснення способу оцінки ефективності

лікування СН у хворих на ГХ у сполученні з ІХС необхідне таке обладнання і матеріали, як тонометр, фонендоскоп, електрокардіограф, ультразвуковий комплекс для проведення ехокардіографії та доплерографії плечової артерії, реограф або плетизмограф, велоергометр, набір реактивів для дослідження вмісту стабільного метаболіту NO - NO₂ у плазмі та еритроцитах головним з яких є реактив Гріса [18,24], стандартний набір реактивів для виконання біохімічного аналізу крові (нірковий комплекс, проба Реберга). За відсутності якого-небудь обладнання та/або реактивів можна не враховувати той показник, який не вдалось проаналізувати. У такому разі комплексна оцінка клінічної ефективності лікування СН у досліджуваної групи хворих складатиметься тільки з тих показників, які можна оцінити в умовах діагностичних резервів лікарні.

Що стосується вимірювання артеріального тиску, аускультатції серця і легень, проведення електрокардіографії, біохімічного аналізу крові, ці методи входять в комплекс обов'язкових обстежень хворого будь-якого профілю. Ехокардіографія та доплерографія можливі при наявності ультразвукового комплексу. Лікарні III та IV рівня акредитації мають таке обладнання. Дослідження рівня NO за методом Green L.C., David A.W., Glogowski J. et al, 1982 [24], є новою, нещодавно запатентованою методикою [17], тому використовується у науково-дослідних центрах або у клінічних лікарнях. Але для оцінки функції ендотелію не обов'язково мати такі спеціальні прилади та матеріали, достатньо проведення оклюзійної проби на верхніх кінцівках з реєстрацією показників на реографії, плетизмографії чи ультразвуковому комплексі [13].

Спосіб оцінки ефективності лікування серцевої недостатності у хворих на гіпертонічну хворобу, сполучену з ішемічною хворобою серця здійснюється у такій послідовності.

Наприкінці певного періоду лікування проводять оцінку кожного показника з наданням йому емпіричної кількості балів від максимально можливого значення за даним критерієм. Потім сумують кількість балів досягнутого ефекту по окремих показниках і відносять це значення до суми максимально можливої кількості балів за тими показниками, які вдалось оцінити в умовах діагностичних резервів лікарні. Розраховують коефіцієнт ефективності лікування за математичною формулою, що заявляється.

$$K_{ел} = ((\Sigma_{д.о.е.}) / (\Sigma_{м.о.е.})) \cdot 100$$

де, $K_{ел}$ - коефіцієнт ефективності лікування (%),

$\Sigma_{д.о.е.}$ - сума балів отриманого ефекту (ум.од),

$\Sigma_{м.о.е.}$ - сума балів максимально можливого ефекту (ум.од),

та якщо $K_{ел}$ сягає 80-100% встановлюють високу клінічну ефективність лікування, якщо 60-80% клінічну ефективність лікування визнають доброю, якщо 40-60% - задовільною, та незадовільною, якщо значення $K_{ел}$ становить менше 40%.

Таким чином, завдяки способу оцінки ефективності лікування СН у хворих на ГХ у сполученні з ІХС, що заявляється, підвищується вірогідність комплексної оцінки клінічної ефективності лікування СН у даній групі хворих. Зіставлення власти-

востей прототипу з об'єктом, що заявляється, дозволило дійти висновку, що підвищення вірогідності комплексної оцінки клінічної ефективності лікування СН у даної групи хворих сягає 20%

Приклад 1

Хворий А, 48 років, ліквідатор аварії на ЧАЕС, потрапив до кардіологічного відділення з діагнозом Гіпертонічна хвороба III стадії, кризовий перебіг з частими гіпертензивними кризами, ІХС стабільна стенокардія напруження III функціонального класу, серцева недостатність ІІА стадії, III функціонального класу. Було призначено комплексне лікування препаратами із груп інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), блокаторів α_1 - адренорецепторів, нитратів та діуретиків. Через 21 день стаціонарного періоду лікування клінічний стан хворого суттєво не змінився, артеріальний тиск залишався на тому ж рівні 220 та 120 мм рт.ст. При аналізі клінічної ефективності лікування по окремих показниках жоден не набув позитивного значення, $K_{\text{ЕЛ}}$ склала 0%, що свідчить про незадовільну ефективність лікування та про необхідність зміни терапевтичної схеми.

Через деякий час той же хворий знов потрапив до кардіологічного відділення (див. наступний приклад).

Приклад 2

Хворий А, 49 років, ліквідатор аварії на ЧАЕС, потрапив до кардіологічного відділення з діагнозом Гіпертонічна хвороба III стадії, кризовий перебіг з частими гіпертензивними кризами, ІХС стабільна стенокардія напруження III функціонального класу, серцева недостатність ІІА стадії, III функціонального класу. Проведене комплексне лікування інгібітором АПФ, блокатором кальцевих каналів, діуретиком, метаболічним та психотичними засобами. Через 30 днів оцінили клінічну ефективність лікування за такими показниками: покращення клінічного стану хворого об'єктивно - 1 бал, суб'єктивно - 1 бал, покращення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка - 1 бал, зниження артеріального тиску з 230 та 140 мм рт.ст. до 175 та 100 мм рт.ст. (приблизно на 20%) - 2 бали, покращення фізичної працездатності - 0,5 бали, покращення функції ендотелію - 1 бал, покращення фази реполяризації на ЕКГ - 0,5 бали, зниження функціонального класу стенокардії - 0,5 бали (у хворого спостерігали тимчасове погіршення болювого синдрому у зв'язку зі зменшенням перфузії міокарду внаслідок незвичного для нього зниження артеріального тиску), зменшення функціонального класу серцевої недостатності з III до II та тенденція до зменшення стадії СН - 1,5 бали. Підраховували $K_{\text{ЕЛ}}$.

$$K_{\text{ЕЛ}} = (1+1+1+2+0,5+1+0,5+0,5+1,5) / (1+1+1+3+1+1+1+2+2) \cdot 100 = 61,5\%$$

Клінічна ефективність лікування добра. Хворий може продовжувати прийом препаратів призначеної терапевтичної схеми.

Тож порівняння прикладів 1,2 дозволяє у кожному випадку оцінити клінічну ефективність лікування за індивідуально призначеною схемою та зробити обґрунтований вибір терапевтичної тактики з підвищенням вірогідності оцінки на 20% по відношенню до прототипу.

Таким чином, після проведення клінічного ви-

пробування запропонованого способу оцінки ефективності лікування серцевої недостатності у хворих на гіпертонічну хворобу, сполучену з ішемічною хворобою серця, заявником встановлено, що заявлений спосіб може бути широко використаний в практичній терапії та кардіології, для заявляемого об'єкту у тому вигляді, як він схарактеризований у незалежному пункті формули, підтверджена можливість його здійснення за допомогою вказаних у заявці або відомих до дати пріоритету діагностичних приладів і методів, спосіб, що втілює заявляємий винахід при здійсненні, забезпечує досягнення позитивного результату, а саме підвищення вірогідності комплексної оцінки ефективності лікування серцевої недостатності у хворих на гіпертонічну хворобу, сполучену з ішемічною хворобою серця по відношенню до прототипу.

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

Джерела інформації

1 Гейченко В.П., Мужиль О.В. Клиническая эффективность комплексного лечения сердечной недостаточности с использованием милдроната у больных гипертонической болезнью в сочетании с ИБС // Вісник Вінницького державного медичного університету - 2002 - Т.6, №1 - С.147-148.

2 А.с. №1709993 СССР Способ прогнозирования эффективности лечения гипертонической болезни / Гейченко В.П., Крыжановская И.И., Короленько С.С., Карапетян К.Г., Курята А.В. (Украина) - №4745313, заяв. 10.10.89, опубл. 8.10.91.

3 Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность. Пособие для кардиологов в таблицах и схемах - К. Изд-во ТОВ "Инфо-Ф" - 2002 - с.136.

4 Недостаточность кровообращения. Методическое пособие в таблицах и схемах / Дзяк Г.В., Дрыновец И., Васильева Л.И., Ханюков А.А. - Днепропетровск, 1999 - с.270.

5 Трансторакальная эхокардиография: методика исследования и клиническая интерпретация / Бобров В.А., Чубучный В.Н., Иванов Ю.А., Павлюк В.И. - К, 1998 - с.80.

6 Амосова Е.Л. Клиническая кардиология. К. Здоров'я, Книга-плюс, 1998 - Т.1 - с.712.

7 Воронков Л.Г., Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения / Под ред. В.Н. Коваленко - К. Морион, 1999 - с.128.

8 1999 World Health Organisation - International Society of Hypertension for the Management of Hypertension // Journal of Hypertension, 17:151-183, 1999.

9 Дзяк Г.В., Васильева Л.И. Артериальная гипертензия. Современные представления о патогенезе и лечении. Таблицы и схемы - Днепропетровск, 1998 - с.151.

10 Амосов Н.М., Бендет Я.А. Физическая активность и сердце - К. Здоров'я - 1984 - с.232.

11 Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы - Х. Торсинг, 2000 - с.432.

12 Визир В А, Березин А Е Применение ко-верекса (периндоприла) в целях восстановления функции эндотелия у больных сердечной недостаточностью // Укр кардіол журн - 1999 - №4 - С 53-56

13 Затеищикова А А, Затеищиков Д А Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса методы исследования и клиническое значение // Кардиология - 1998 - №9 - С 68-80

14 Изменение эластических свойств артериальных сосудов у больных гипертонической болезнью / Поливода С Н, Черепок А А, Сычев Р А, Трофименко В В // Врачебное дело - 2001 - №1 - С 139

15 Born G, Rabelink T, Smith T Clinician's manual on endothelium and cardiovascular disease - London Science Press Ltd, 1998 - 50p

16 Нижегородцева О А Состояние системы оксида азота при артериальной гипертензии Збірник тез III Міжнародної конференції студентів та молодих учених "Медицина - Здоров'я - XXI сторіччя", 26-28 вересня 2002, Д - С 88-89

17 Пат 31600 А України, МПК 6G01N 33/52 Спосіб кількісного визначення нітрит-аніону в біологічній рідині / Коцюруба А В, Семикопна Т В, Вікторов О П, Митченко О І, Буханевич О М, Гула Н М (Україна) - №98095152, заявл 30 09 1998, опубл 15 12 2000 Бюл №7-11

18 Применение антагонистов кальция и изме-

нение состояния NO - системы у больных с артериальной гипертензией / Митченко Е И, Гулая Н М, Вікторов А П и др // Укр кардіол журн - 2000 - №1-2 - С 49-55

19 Свищенко Е П, Коваленко В Н, Артериальная гипертензия Практическое руководство / Под ред В Н Коваленко - К Морион, 2001 - с 528

20 Малая Л Т, Горб Ю Г, Рачинский И Д Хроническая недостаточность кровообращения - К Здоров'я - 1994 - с 624

21 Денисенко И Л, Акимова Л Н, Абисова Т О Определение почечного функционального резерва // Клиническая лаб диагностика - 2000, №1 С 17-18

22 Раков С С, Бехетина В А Белковые маркеры оценки нефропротективного действия гипотензивных средств у больных с артериальной гипертензией // Клиническая лаб диагностика - 2000 - №7 - С 3-7

23 Нетяженко В З Класифікації внутрішніх хвороб Діагностичні заходи та алгоритми лікування Частина 1 Кардіологія, ревматологія - К, 2001 - с 271

24 Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids / Green L C, David A W, Glogowski J et al // Anal Biochem - 1982, - Vol 126, N1 - P 131-138