

АНТИПЛАЗМІНОВА СИСТЕМА КРОВІ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ

Л.П. Сидорчук¹

Досліджено зміни антифібринолітичного потенціалу плазми крові у хворих на есенційну гіпертензію (ЕГ) під впливом лікування. У хворих на ЕГ-II і ЕГ-III зростає загальна антиплазмінова активність переважно за рахунок швидкодіючої фракції. Комплексна терапія обстежуваних гідрохлортиазидом, раміприлом, метопрололом та із додатковим використанням небівололу терміном 1 місяць і бактеріальних препаратів (2 тижні) достовірно знижує антифібринолітичний потенціал у хворих на ЕГ-II, сприяючи його нормалізації за загальною активністю антиплазмінів, але не викликає суттєвих змін у пацієнтів із ЕГ-III.

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із провідних факторів ризику розвитку хвороб системи кровообігу (ХСК) та виникнення їх ускладнень. Одними із найбільш небезпечних є тромбоеморагічні. Тому ефективне зниження підвищеного артеріального тиску (АТ) рівнозначне зниженню кардіоваскулярного ризику та смертності [1]. Однак контроль АТ як у всьому світі, так і в Україні сьогодні все ще незадовільний. Продовжує домінувати правило "половини": половина людей з АГ знають про наявність захворювання і тільки половина з них лікуються, з тих, хто лікується, тільки половина досягає цільового АТ. В Україні разючі відмінності результатів статистики серед жителів міст і сіл: у містах ефективно лікується 9% чоловіків і 24,5% жінок, у селах - відповідно 2,7% і 16,8%. Серед них: 50% – це хворі на м'яку АГ, близько 32% мають помірної тяжкості АГ і 17% - тяжку АГ [2,3]. Це означає, що майже половина з них повинні приймати комбіновану терапію для ефективного контролю гіпертензії і припинення прогресування захворювання та попередження розвитку атеротромботичних уражень [4]. Тяжкість АГ, прогресування атеросклерозу, появу тромботичних ускладнень із подальшими фатальними наслідками пов'язують зі зниженням фібринолітичної активності крові і зменшенням вмісту активатора плазміногена в судинній стінці [5, 6, 7].

Метою роботи було вивчення змін параметрів антиплазмінової системи під впливом лікування у хворих на есенційну гіпертензію (ЕГ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилися з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) і Наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

¹ Канд. мед. наук, доцент, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці.

Об'єктом дослідження стали 100 хворих на ЕГ I-III стадій тяжкості, відповідно до класифікації ВООЗ-МОАГ (1999) [8] середнього віку $51,43 \pm 9,62$ років, та 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю ($p > 0,05$).

Обстеження пацієнтів проводили до лікування та після лікування терміном 1 та 6 місяців. Групи дослідження сформовані залежно від тяжкості ГХ: 1-ша група - 15 хворих на ЕГ I стадії; 2-га група - 30 хворих на ЕГ II стадії; 3-тя група - 22 хворих на ЕГ III стадії та хронічним порушенням мозкового кровообігу (ХПМК) - гіпертензивна енцефалопатія II ст.; 4-та група - 33 хворих на ГХ III, СН II (НУНА). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі. Лікування включало призначення низькодозових комбінацій раміприлу ("Egis", Угорщина), гідрохлортиазиду (ГДХТ), метопрололу тартрату ("Egis", Угорщина) чи небівололу ("Berlin Chemie", Німеччина) в індивідуально підібраних дозах 1 раз/добу. Одинадцятьом хворим на ГХ III СН II додатково призначали еубіотик біфіформ ("Ferrosan", Данія) по 2 дози 2 рази/день та пробіотик біоспорин ("Дніпрофарм", Україна) по 2 капсули 3 рази/день, два тижні/квартал. Період спостереження склав 6 місяців.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів [8]. 24-годинне моніторування АТ виконували на апараті "АВРМ" ("Meditech", Угорщина) за стандартним протоколом: активація монітора кожних 15 хв у денний час (06:00-22:00) і кожні 30 хв - у нічний час (22:00-06:00). Аналіз показників проводили за допомогою програмного забезпечення даного апарата. Також всі хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ, Ехо-КГ, РЕГ, УЗД до нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, мікробіологічні дослідження мікробіоценозу кишечника, консультації офтальмолога і невропатолога.

Визначення активності плазмової антифібринолітичної системи проводили за показниками рівня антиплазмінів (АП), їх швидко- (ШДАП) та повільнодіючих (ПДАП) фракцій у крові (реактиви фірми "Simko Ltd.", Україна) [9,10].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[®] 2003[™] та Primer of Biostatistics[®] 6.05. Достовірність отриманих даних вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію *Student* та рангової кореляції *Spearman*.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх хворих на ГХ III (33 особи), у 83,33% хворих на ГХ II (25 чоловік) та в 13,33% (2 особи) хворих на ГХ I виявили різні зміни видового складу та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки. Отримані дані свідчать про те, що кишечник стає також органом-мішенню у хворих на ГХ II та III стадій, що це може суттєво погіршити перебіг основного захворювання.

Зміни загальної активності антиплазмінів до лікування наведені в таблиці 1. Відхилення антифібринолітичної активності за АП показало незначні, хоча достовірні зміни цього показника у бік збільшення у крові хворих на ГХ I відносно контролю, так само, як і активності ШДАП та фракції ПДАП відповідно на 8,99% ($p=0,01$), 10,63% ($p=0,006$) і 7,19% ($p<0,01$). При ГХ II та ГХ III (2-ї, 3-ї і 4-ї груп) загальна АП-активність перевищувала контрольні показники на 12,35% ($p=0,001$), на 21,79% ($p<0,001$) та на 28,47% ($p<0,001$) за наявності суттєвої міжгрупової різниці. Відповідні зміни швидкодіючої фракції АП становили: 21,30% ($p<0,001$), 35,39% ($p<0,001$) та 52,03% ($p<0,001$), міжгрупова різниця

також була достовірною із найбільшими значеннями аналізованих показників у хворих на ГХ ІІІ, ускладнену серцевою недостатністю.

Таблиця 1 - Активність антиплазмінів (АП), їх швидко- (ШДАП) і повільнодіючих (ПДАП) фракцій у крові хворих на артеріальну гіпертензію різних стадій (M±m)

Група хворих		АП (%)	ШДАП (%)	ПДАП (%)
Контроль (практично здорові), (n=20)		110,16±6,63	89,06±5,20	95,95±2,01
ГХ І стадії (n=15) 1-ша група		120,06±2,13, p=0,01	98,53±3,5, p=0,006	102,85±1,76, p<0,01
ГХ ІІ стадії (n=30) 2-га група		123,76±5,48, p=0,001	108,03±2,76, p<0,001; p ₁ <0,001	115,59±2,27, p<0,001; p ₁ <0,001
ГХ ІІІ	ХПМК ІІ (n=22) 3-тя група	134,17±4,51, p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,01	120,58±5,44 p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	120,73±4,60, p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ =0,05
	СН ІІ (n=33) 4-та група	141,52±6,09, p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	135,40±4,94, p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001	127,44±4,68, p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁ - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи; p₂ - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи; p₃ - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3-ї групи; n - число спостережень

Звертала на себе увагу збільшена активність повільнодіючих АП у хворих на ГХ ІІ-ІІІ на 20,47% (p<0,001), 25,83% (p<0,001) та 32,82% (p<0,001) відносно контролю із наявністю вірогідної міжгрупової різниці при різних ступенях тяжкості ГХ. При цьому варто зауважити, що активність ШДАП зростала суттєвіше, ніж ПДАП у всіх групах обстежуваних.

Стандартне лікування обстежуваних хворих на ЕГ включало рекомендації з модифікації способу життя, дієту з обмеженням вживання солі, рідини та жирів тваринного походження і комбіновану медикаментозну терапію, починаючи з ІІ стадії захворювання в індивідуально підібраних дозах 1 раз/добу: стандартну - ГДХТ/раміприл і метопролол (30 пацієнтам із ЕГ ІІ – 1-ша група, 22 хворим на ЕГ ІІІ ХПМК ІІ – 2-га група та 11 хворим на ЕГ-ІІІ СН ІІ – 3-тя група), з використанням ГДХТ/раміприлу і небівололу (11 хворим на ЕГ ІІІ СН ІІ – 4-та група) та ГДХТ/раміприлу, небівололу і бактеріальних препаратів (біфіформу і біоспорину) (11 хворим на ЕГ ІІІ СН ІІ - 5-та група).

Антиплазміновий потенціал крові після застосування стандартного лікування терміном 1 місяць характеризувався (табл.2) нормалізацією загальної антиплазмінової активності у хворих на ЕГ ІІ, хоча її фракції продовжували все ще перевищувати показники групи контролю відповідно на 11,7% (p<0,05) і 13,7% (p<0,01) при вагомому зменшенні

відносно лікування на 7,9% ($p < 0,01$) за ШДАП і 5,6% ($p < 0,05$) - за ПДАП. У хворих на ЕГ ІІІ (2-га, 3-тя групи) стандартне лікування не привело до суттєвих змін у антифібринолітичній системі відносно групи контролю, особливо у хворих на ЕГ ІІІ СН ІІ, однак викликало достовірне покращання стану в порівнянні до лікування: АП зменшився у хворих на ЕГ ІІІ ХПМК ІІ на 5,9% ($p < 0,05$), без вагомих зрушень у пацієнтів із ЕГ ІІІ СН ІІ, ШДАП зменшилися відповідно на 6,4% ($p = 0,05$) і 7,7% ($p < 0,01$), ПДАП – на 6,9% ($p < 0,01$) і 6,8% ($p < 0,01$). Комплексне лікування з додатковим використанням небівололу викликало більш суттєве зниження активності всіх антиплазмінів відповідно на 8,4% ($p < 0,01$), 13,9% ($p < 0,001$) і 11,0% ($p < 0,001$), але не нормалізувало останні. Аналогічну тенденцію спостерігали в змінах даних показників після терапії терміном 1 місяць із застосуванням ГДХТ/раміприлу, небівололу і бактеріальних препаратів зі збереженням міжгрупової різниці відносно пацієнтів того самого ступеня тяжкості, котрі отримували стандартне лікування ($p < 0,01$).

Таблиця 2 - Вплив комплексного лікування тривалістю 1 місяць на активність антиплазмінів (АП), їх швидко- (ШДАП) і повільнодіючих (ПДАП) фракцій у крові хворих на есенційну гіпертензію різних стадій ($M \pm m$)

Група хворих	АП (%)	ШДАП (%)	ПДАП (%)
Контроль (практично здорові), (n=20)	110,16±6,63	89,06±5,20	95,95±2,01
ЕГ ІІ (n=30), 1-ша група	118,24±2,05	99,45±2,87, $p < 0,05$; $p_5 < 0,01$	109,12±2,68, $p < 0,01$; $p_5 < 0,05$
ЕГ ІІІ ХПМК ІІ (n=22), 2-га група	126,25±2,34, $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$; $p_5 < 0,05$	112,82±3,15, $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$; $p_5 = 0,05$	112,42±2,14, $p < 0,001$; $p_5 < 0,01$
ЕГ ІІІ СН ІІ (n=11) після стандартного лікування, 3-тя група	134,63±3,51, $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$	124,90±2,58, $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,003$; $p_5 < 0,01$	118,75±2,26, $p < 0,001$; $p_1 < 0,03$; $p_2 < 0,05$; $p_5 < 0,01$
ЕГ ІІІ СН ІІ (n=11) з використанням небівололу, 4-та група	129,66±3,02, $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_5 < 0,01$	116,62±3,04, $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,01$; $p_5 < 0,001$	113,41±2,48, $p < 0,001$; $p_3 < 0,05$; $p_5 < 0,001$
ЕГ ІІІ СН ІІ (n=11) з використанням небівололу і бактеріальних препаратів, 5-та група	125,23±3,16, $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$; $p_3 < 0,01$; $p_5 < 0,001$	113,81±4,20 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$; $p_3 < 0,01$; $p_5 < 0,001$	110,12±2,25, $p < 0,01$; $p_3 < 0,01$; $p_5 < 0,001$

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи; p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3-ї групи; p_4 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 4-ї групи; p_5 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів того самого ступеня тяжкості до лікування; n – число спостережень

Зміни антифібринолітичної активності під впливом довготривалої стандартної терапії терміном 6 місяців (табл.3) характеризувалися нормалізацією антиплазмінової активності (загальної та її фракцій) у хворих на ЕГ II та ЕГ III СН II, які додатково приймали небіволол (4-та група) і бактеріальні препарати (5-та група). Комплекс стандартної терапії у пацієнтів із ЕГ III ХПМК II призвів до вірогідного зниження всіх показників антиплазмінової системи відносно лікування відповідно на 11,9% ($p=0,007$) за АП, на 16,2% ($p=0,002$) - за ШДАП і 16,3 ($p<0,001$) - за ПДАП та після лікування терміном 1 місяць – на 6,3% ($p<0,05$), 10,5% ($p<0,01$) і 10,1% ($p<0,01$) відповідно. При цьому, на відміну від загальних АП, показники швидко- та повільнодіючих фракцій продовжували все ще вірогідно відрізнятися від контрольних значень ($p<0,05$).

Таблиця 3 - Вплив комплексного лікування тривалістю 6 місяців на активність антиплазмінів (АП), їх швидко- (ШДАП) і повільнодіючих (ПДАП) фракцій у крові хворих на есенційну гіпертензію різних стадій ($M\pm m$)

Група хворих	АП (%)	ШДАП (%)	ПДАП (%)
Контроль (практично здорові), (n=20)	110,16±6,63	89,06±5,20	95,95±2,01
ЕГ II (n=30), 1-ша група	112,64±2,85, $p_5<0,001$; $p_6<0,05$	94,90±3,77, $p_5<0,001$	95,89±4,72, $p_5=0,004$; $p_6<0,05$
ЕГ-III ХПМК II (n=22), 2-га група	118,25±2,25, $p_1<0,05$; $p_5=0,007$; $p_6<0,05$	101,03±4,18, $p<0,05$; $p_5=0,002$; $p_6<0,01$	101,02±1,33, $p<0,05$; $p_5<0,001$; $p_6<0,01$
ЕГ III СН II (n=11) після стандартного лікування, 3-тя група	120,99±2,86, $p<0,01$; $p_1<0,01$; $p_5<0,001$; $p_6<0,001$	113,60±3,94, $p<0,001$; $p_1<0,001$; $p_2=0,004$; $p_5<0,001$; $p_6<0,001$	105,96±2,80, $p<0,001$; $p_1=0,003$; $p_5<0,001$; $p_6<0,001$
ЕГ III СН II (n=11) з використанням небівололу, 4-та група	114,64±3,42, $p_3<0,05$; $p_5<0,001$; $p_6<0,001$	96,24±2,78, $p_3<0,001$; $p_5<0,001$; $p_6<0,001$	99,94±2,92, $p_3=0,007$; $p_5<0,001$; $p_6<0,001$
ЕГ III СН II (n=11) з використанням небівололу і бактеріальних препаратів, 5-та група	112,93±4,78, $p_3=0,009$; $p_5<0,001$; $p_6<0,001$	92,16±5,71, $p_3<0,001$; $p_5<0,001$; $p_6<0,001$	96,63±2,08, $p_2<0,05$; $p_3=0,001$; $p_5<0,001$; $p_6<0,01$
<i>Примітки:</i> p –ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи; p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3-ї групи; p_4 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 4-ї групи; p_5 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів того самого ступеня тяжкості до лікування; p_6 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів того самого ступеня тяжкості після лікування терміном 1 місяць; n – число спостережень.			

Стандартна терапія впродовж 6 місяців хворих на ЕГ III СН II характеризувалася вагомим зниженням загальної активності антиплазмінів та її фракцій, однак ці показники все ще залишалися вищими за контроль відповідно на 9,8% ($p < 0,01$), 27,5% ($p < 0,001$) і 10,4% ($p < 0,001$) та за такі у пацієнтів із ЕГ II (від $p < 0,01$ до $p < 0,001$). Призначення хворим до терапевтичного комплексу додатково небівололу зменшувало активність загальних антиплазмінів відносно лікування на 18,9% ($p < 0,001$), швидкодіючої фракції - на 28,9% ($p < 0,001$), повільнодіючої - на 21,6% ($p < 0,001$) зі збереженням міжгрупової різниці відносно пацієнтів того ж ступеню тяжкості, котрі приймали стандартну терапію (від $p < 0,01$ до $p < 0,001$). Вагоме зниження за даними показниками спостерігали і відносно лікування терміном 1 місяць відповідно на 11,6% ($p < 0,001$), 17,5% ($p < 0,001$) і 11,9% ($p < 0,001$).

Комплексне лікування з використанням ГДХТ, раміприлу, небівололу і біфіформу з біоспорином також призводило до нормалізації активності загальних, швидко- і повільнодіючих антиплазмінів із дещо більш вираженим зниженням, ніж у попередній групі обстежуваних, відповідно на 20,2% ($p < 0,001$), 31,9% ($p < 0,001$) і 24,2% ($p < 0,01$).

Отже, зниження загального фібринолітичного потенціалу у хворих на ЕГ (за рахунок сумарного та ферментативного фібринолізу) із підвищенням показників неферментативного фібринолізу зумовлюється зростанням антиплазмінової активності (загальної та її фракцій, особливо швидкодіючих антиплазмінів). Стандартна терапія та із додатковим використанням небівололу терміном 1 місяць і бактеріальних препаратів (2 тижні) призводить до вагомого зниження антифібринолітичного потенціалу у хворих на ЕГ II, сприяючи його нормалізації за загальною активністю антиплазмінів, але не викликає суттєвих змін у пацієнтів із ЕГ-III. Комплексне лікування хворих на ЕГ III впродовж 6 місяців за стандартною схемою не призвело до нормалізації антиплазмінової активності, хоча достовірно її покращило. Застосування терапевтичного комплексу ГДХТ, раміприлу і небівололу із дещо вагомим покращанням при приєднанні бактеріальних препаратів виявилось найбільш ефективним для корекції зсувів у антиплазміновій системі крові хворих на ЕГ III СН II.

ВИСНОВКИ

1 Зміни в антифібринолітичній активності плазми крові у хворих на ЕГ-II і ЕГ-III характеризуються зростанням загальної антиплазмінової активності переважно за рахунок її швидкодіючої фракції.

2 Комплексна терапія обстежуваних ГДХТ, раміприлом, метопрололом та із додатковим використанням небівололу терміном 1 місяць і бактеріальних препаратів (2 тижні) достовірно знижує антифібринолітичний потенціал у хворих на ЕГ II, сприяючи його нормалізації за загальною активністю антиплазмінів, але не викликає суттєвих змін у пацієнтів із ЕГ III.

3 Комплексне лікування хворих на ЕГ-III впродовж 6 місяців за стандартною схемою не призвело до нормалізації антиплазмінової активності, хоча достовірно її зменшило.

4 Терапевтичний комплекс ГДХТ, раміприлу і небівололу терміном 6 місяців та із дещо вагомим покращанням при приєднанні біфіформу і біоспоринолу (2 тижні/квартал) виявився найбільш ефективним у корекції зсувів антиплазмінової системи крові хворих на ЕГ III СН II.

Перспектива даного дослідження полягає у розробленні та аналізі ефективності патогенетично обґрунтованого лікування змін рівнів месенджерних посередників регуляції коагуляційного гемостазу, фібринолізу і протеолізу у хворих на ЕГ залежно від генетичного поліморфізму та з урахуванням чутливості до обраної терапії.

SUMMARY

Antifibrinolytic plasma activity changes in essential hypertensive patients (EH) under treatment were investigated. In EH-II and EH-III patients increase total antiplasmin activity due to mostly of transient fraction. Complex of treatment with Hydrochlorothiazide, Ramipril, Metoprolol and additionally Nebivolol during 1 month and bacterium drugs (2 weeks) administration significantly decrease antifibrinolytic plasma potential in EH-II patients assisting its' total antiplasmin activity normalization, but don't cause reliable changes in EH-III patients.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова К.М. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2006.- №1.- С.19-25.
2. Сиренко Ю.М., Горбась І.М., Смирнова І.П. Динаміка статистико-епідеміологічних показників реалізації Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Укр. кардіол. журн. – 2006.- №1.- С.9-13.
3. Сиренко Ю.Н. Сартаны и их роль в лечении артериальной гипертензии // Здоров'я України.- 2006.- №21(154).- С.14-15.
4. Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension.- 2003.- Vol.21.- P.1011-1053.
5. Malyszko J., Tymcio J., Malyszko J.S. et al. Endothelial function and some haemostatic parameters in treated and untreated patients with Essential Hypertension // J.Hypertension. – 2006.- Vol. 24 (suppl. 4).- P.15.25. – S.315.
6. Lowe G.D. Haemostatic risk factors for arterial and venous thrombosis // Recent advances in blood coagulation / Ed. L. Poller, C.A. Ludlam.- Edinburg: Churchill Livingstone, 1997.- P.69-96.
7. Ridker P.M., Vaughan D.E., Stampfer M.J. et al. Endogenous tissue type plasminogen activator and risk of myocardial infarction // Lancet.- 1993.- Vol.341.- P.1165-1168.
8. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization – International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertension.- 1999.- Vol.17.- P.151-183.
9. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 280с.
10. Магальяс В.М., Міхеев А.О., Роговий Ю.С., Щербініна А.В., Турчинець Т.Г., Чіпко Т.М. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: Методичний посібник. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42с.

Надійшла до редакції 26 січня 2007 р.