

ПРИМЕНЕНИЕ ФИЗИОТЕНЗА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В., Баграмова Ю.А., Рыбкина Т.Е., Гедгафова С.Ю., Кузьмичев И.А.

Кафедра внутренних болезней N1 (зав. каф.- акад. РАМН, проф.А.И. Мартынов) Московского государственного медико - стоматологического университета

В многочисленных популяционных исследованиях установлено, что распространенность артериальной гипертензии (АГ) увеличивается с возрастом, и у лиц старше 60 лет ее частота превышает 50% [13]. Наличие АГ оказывает существенное влияние на продолжительность и качество жизни пожилых пациентов, поскольку она является фактором риска развития таких сердечно-сосудистых заболеваний, как инсульт, ишемическая болезнь сердца, а также преждевременной смерти. У пациентов с АГ выявлено повышение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний - в 2-5 раз [13]. Поэтому выработка тактики лечения АГ является одной из наиболее важных проблем гериатрической кардиологии.

Большое количество гипотензивных препаратов различных групп создает определенные трудности при выборе оптимального медикамента для коррекции артериального давления (АД). Особенно сложен выбор гипотензивного препарата у пожилых больных в связи с наличием множественной сопутствующей патологии, возрастными особенностями фармакодинамики лекарственных препаратов и большим числом побочных эффектов.

Одними из наиболее часто используемых медикаментозных препаратов для лечения АГ в настоящее время являются гипотензивные средства центрального действия или симпатолитики. К препаратам нового, третьего, поколения лекарственных средств центрального действия относится моксонидин (физиотенз). Физиотенз обладает селективностью и высоким сродством к имидазолиновым рецепторам подтипа 1. Физиотенз занимает участки связывания имидазолина, что ведет к снижению симпатической активности и последующему снижению периферического сопротивления в артериолах без изменения объема сердечного выброса и легочной гемодинамики. Показано, что физиотенз обладает относительно слабым сродством к α_2 -адренорецепторам, поэтому такие побочные эффекты, как сухость во рту и седативный эффект, менее выражены. Это способствует более хорошей переносимости данного препарата [20].

Около 80-90% пероральной дозы физиотенза всасывается и не подвергается значительной первичной деградации в печени [21]. Биодоступность составляет 88%. Около 10% получаемой дозы претерпевает химические превращения, в результате которых образуется 4,5-дегидромоксонидин и производное гуанидина, обладающие слабым антигипертензивным действием [21]. Пик концентрации физиотенза в плазме наблюдается через

60 минут после приема, а среднее значение периода полувыведения из плазмы составляет, примерно, 2 часа [22]. Несмотря на относительно короткий период полувыведения, по данным ряда авторов, АД эффективно регулируется однократным приемом препарата [23]. Это можно объяснить достижением эффективной концентрации физиотенза в тканях-мишенях (ростро-вентrolатеральной области продолговатого мозга), которая не отражается на уровне препарата в плазме. Более 90% дозы физиотенза выводится с мочой [21]. У больных с нарушениями функции почек период полувыведения увеличивается и наблюдается снижение общего клиренса. Физиотенз противопоказан больным с серьезными нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин) [21].

Стандартные токсикологические исследования не выявили тератогенного, мутагенного или канцерогенного потенциала физиотенза [16]. Также не выявлено серьезного побочного действия препарата на органы или системы органов. Первые открытые клинические испытания показали значительное снижение систолического и диастолического АД под влиянием физиотенза [20, 11, 15, 19]. После прекращения лечения физиотензом «синдрома отмены» не наблюдали.

Однако, в доступной литературе практически отсутствуют данные об эффективности и безопасности физиотенза у больных АГ старше 60 лет, что и определило цель настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование включены 10 больных (6 мужчин, 4 женщины) в возрасте 60-75 лет (средний возраст $66,4 \pm 3,7$ лет) с нелеченной или неэффективно леченной АГ I-II степени (систолическое артериальное давление (САД) более 140, но менее 180 мм рт. ст. и/или диастолическое (ДАД) более 90, но менее 110 мм рт. ст.) по классификации ВОЗ [10]. Средняя длительность АГ составила $17 \pm 5,3$ года. Из 10 пациентов 8 имели изолированную систолическую АГ, 2 - систоло-диастолическую АГ. Критериями исключения являлись зависимость от алкоголя, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда в течение 3 месяцев до исследования, сердечная недостаточность II-IV фазы по NYHA, стеноз аорты, двухсторонний стеноз почечных артерий, нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения III-IV функционального класса, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, хронические заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы в стадии обострения,

значительно влияющие на оценку исследуемых параметров, почечная или печеночная недостаточность, злокачественные, аутоиммунные и эндокринные (кроме инсулиннезависимого сахарного диабета II типа в стадии компенсации) заболевания, выраженное ожирение (индекс массы тела выше 40 кг/м²), гиперкалиемия (калий в сыворотке крови выше 5,5 ммоль/л).

Больным, получавшим ранее гипотензивную терапию, за 2 недели до включения в исследование отменяли все гипотензивные препараты. Пациенты продолжали получать все другие медикаментозные средства, необходимые для лечения сопутствующих заболеваний.

После проведения первичного обследования (суточное мониторирование артериального давления, лабораторные исследования - холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, глюкоза, креатинин, калий сыворотки крови, эхокардиография (ЭхоКГ), исследование качества жизни (КЖ), нейро-психологическое обследование) всем пациентам был назначен физиотенз в качестве монотерапии в начальной дозе 0,2 мг один раз в сутки для больных с мягкой АГ и 0,4 мг один раз в сутки - для пациентов с умеренной АГ. На 4-й неделе лечения (Н4) определяли уровень АД (по данным суточного мониторирования) и КЖ пациентов. В том случае, если не были достигнуты критерии эффективности (среднесуточное АД по данным мониторирования менее 135/85 мм рт.ст.), дозу физиотенза увеличивали в 2 раза. При этом, при повышении АД в ночные часы (среднедневное АД по данным мониторирования более 120/80 мм рт.ст.) режим дозирования физиотенза изменяли: препарат назначали 2 раза в сутки (утро, вечер). Если при контрольном мониторировании отмечалось повышение лишь среднедневного АД (более 140/90 мм рт.ст.) удвоенную дозу физиотенза назначали один раз в сутки утром. Тем пациентам, которым после второго обследования (Н4) потребовалось увеличение дозы препарата, на 7-й неделе лечения проводили повторное суточное мониторирование АД. При отсутствии критериев эффективности дозу физиотенза увеличивали до максимальной (0,4 мг/сут.). Окончательной считали либо максимальную дозу препарата (0,4 мг/сут.), либо ту максимальную дозу физиотенза, при приеме которой у больного не возникали побочные эффекты, либо дозу препарата, на которой были достигнуты критерии эффективности коррекции АГ. После достижения окончательной дозы препарата она оставалась неизменной до конца исследования, т.е. до 24-й недели лечения (Н24). На 24 неделе исследования при финальном визите пациенту повторно проводили суточное мониторирование АД, ЭхоКГ, лабораторные исследования, нейро-психологическое обследование, определение КЖ.

Регистрацию побочных эффектов производили на всех этапах исследования.

АД-мониторирование осуществляли с использованием комплекса АВРМ-04 фирмы "Mediteck" (Венгрия) в течение 24-х часов с 15-минутными интервалами в дневное и 20-минутными интервалами в ночное время [5]. Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке было исключено не более 20% изме-

рений.

При трансторакальной эхокардиографии в одно- и двухмерном режимах на аппарате "Toshiba-140A" (Япония) измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки (ТЗС) левого желудочка. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux и N. Reichek [9]. Вычисляли индекс ММЛЖ как ММЛЖ/площадь поверхности тела.

Нейропсихологическое обследование проводили всем пациентам по схеме А.Р. Лурия, включавшее, в частности, субтесты по произвольному запоминанию (слухоречевая и зрительная память) и мышлению [1,2]. Качество жизни (КЖ) определяли на основании результатов самооценки пациентов по шкалам VAS (Visual Analog Scale) и DISS (Disability Scale). Шкала VAS представляет собой линию длиной 100 мм, на которой больной точкой отмечал свое представление о самочувствии в начале и конце 6-месячного курса лечения, причем второй раз - не имея перед глазами результатов первой самооценки. Шкала DISS включала три подраздела: работа, социальная (общественная) и семейная (личная) жизнь, и имела 10-балльную систему оценки: 0 - нарушений нет, 1-3 балла - минимальные нарушения, 4-6 - умеренные, 7-9 - тяжелые и 10 - несостоятельность.

Вышеуказанные лабораторные исследования проводили с использованием общепринятых методик и повторяли их в конце лечения.

Переносимость лечения оценивали по следующим критериям: отсутствие побочных эффектов - «отличная», нерезко выраженные побочные эффекты, не требующие коррекции дозы - «хорошая», побочные эффекты, проходящие после коррекции дозы - «удовлетворительная» и тяжелые побочные эффекты, требующие отмены препарата - «неудовлетворительная» [6].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «STATGRAPHICS 3,0» на компьютере IBM PC/AT-386. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и 95%-й доверительный интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ) или по t-критерию Стьюдента. Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности χ^2 -квадрат по Пирсону. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты

Через 24 недели на фоне лечения физиотензом в окончательной дозе (0,2 мг/сут - 4 пациента, 0,4 мг/сут - 6) было отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение САД в дневное и ночное время (табл.1). Достоверного изменения средней ЧСС, как в дневные, так и в ночные часы, не отмечено (табл.1).

При анализе данных эхокардиографии через 24 недели лечения физиотензом установлено достоверное снижение ММЛЖ (в среднем на 13%), а также толщины стенок левого желудочка (в среднем на 7%) (табл.2).

Таблица 1

**Динамика АД (мм рт.ст.) через 24 недели лечения
Физиотензом пожилых больных с эссенциальной АГ
($M \pm m$; $n=10$)**

	H0	H24
Среднее САД (день)	154,4 $\pm$ 3,6	147,2 $\pm$ 2,5*
Среднее ДАД (день)	88,0 $\pm$ 2,4	83,3 $\pm$ 3,6
Среднее САД (ночь)	148,0 $\pm$ 4,1	135,4*
Среднее ДАД (ночь)	78,8 $\pm$ 2,7	72,7 $\pm$ 2,6
Среднее ЧСС (день)	152,2 $\pm$ 3,5	150,2 $\pm$ 3,1
Среднее ЧСС (ночь)	83,2 $\pm$ 3,0	82,2 $\pm$ 2,2

Примечание. * - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с H0.

При исследовании памяти больных установлено, что данный препарат оказывает положительное воздействие на различные составляющие мнестического процесса. Так, через 24 недели лечения в 2 раза (с 50 до 25 %) уменьшилось количество пациентов, допускавших ошибки в виде парафазий (т.е., когда больной при воспроизведении слов по памяти заменял их другими, близкими по смыслу или по звучанию), что свидетельствует о возрастании точности запоминания. Анализ данных, полученных при исследовании различных компонентов мыслительной деятельности у пациентов, принимавших физиотенз, позволяет говорить об улучшении операциональной стороны мышления. Так, если при первичном обследовании задания на уровень обобщения в наглядно-образной сфере правильно выполняли 50% больных, то через 24 недели лечения их количество возросло до 62,5%.

Анализ КЖ у пожилых больных АГ показал, что большая часть пациентов (60%) расценивали свое состояние по шкалам опросника DISS как умеренные нарушения, 20% - как легкие нарушения, 10% - как тяжелые. Отсутствие каких-либо нарушений отметили 10% больных. Через 4 недели лечения препаратом физиотенз достоверно улучшились КЖ больных по шкале "работа" и "социальная жизнь" (табл.3). При этом по шкале "работа" уменьшилось количество пациентов с умеренными нарушениями и увеличилось - с минимальными. По шкалам "общее самочувствие" и "личная жизнь" достоверных изменений не выявлено (табл.3).

Через 24 недели лечения достоверно улучшились все анализируемые показатели КЖ: "общее самочувствие" (+12,8%), "работа" (-32,4%), "социальная жизнь" (-48,5%), "личная жизнь" (-31,3%) (табл.3). При этом никто

Таблица 2

**Изменение ММЛЖ и толщины стенок левого
желудочка через 24 недели лечения физиотензом
пожилых больных с эссенциальной АГ ($M \pm m$, $n=10$)**

Показатель	H0	H24	$\Delta\%$
ММЛЖ (г)	225,6 $\pm$ 21,4	195,4 $\pm$ 13,3*	-13,3 $\pm$ 4,6*
ТМЖП (см)	1,1 $\pm$ 0,56	1,04 $\pm$ 0,24	-5,45 $\pm$ 2,9
ТЗС (см)	0,88 $\pm$ 0,03	0,8 $\pm$ 0,03	-9,09 $\pm$ 2,8

Примечание. * - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с H0.

из больных не расценил свои нарушения по этим шкалам как "тяжелые", уменьшилась группа пациентов с умеренными нарушениями (до 30%), возросло количество обследуемых лиц с отсутствием (20%) и/или легкими нарушениями (40%).

У 8 больных (80%) при лечении физиотензом побочных эффектов не зарегистрировано - отличная переносимость. Хорошая переносимость установлена у 2 пациентов (20%). Тяжелых побочных эффектов, требующих отмены препарата (неудовлетворительная переносимость), не зарегистрировано. У одного больного выявлена дневная сонливость, у другого - диспептические явления после приема препарата.

Достоверных изменений биохимических показателей (холестерин, триглицериды, ЛПВП, глюкоза, креатинин, калий) выявлено не было.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у пожилых больных с АГ I-II степени монотерапия физиотензом в течение 24 недель приводит к достоверному снижению САД в дневные и в ночные часы.

Как известно, актуальной проблемой фармакотерапии в кардиологии является поиск более индивидуальных подходов к лечению больных АГ. В настоящее время терапию, имеющую целью только снижение уровня АД, вряд ли можно назвать адекватной.

Наиболее характерным поражением сердца при АГ является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Выявление ГМЛЖ имеет важное клиническое значение, поскольку ее наличие оказывает существенное влияние на характер течения и прогноз заболевания. Доказано, что развитие ГМЛЖ у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности по сравнению с больными без ГМЛЖ, сопоставимых по уровню АД [12]. Так, риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и ГМЛЖ (по данным ЭхоКГ) увеличен в 2-6 раз по сравнению с пациентами с нормальной ММЛЖ. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с АГ при наличии ГМЛЖ в 25 раз выше, чем при ее отсутствии [14]. Показано, что увеличение индекса ММЛЖ на 50 г/м² сопровождается увеличением риска ишемической болезни сердца на 50%. Относительный риск смерти при увеличении ММЛЖ на 100 г возрастает в 2,1 раза, а при увеличении толщины задней стенки левого желудочка на 0,1 см - приблизительно в 7 раз [18]. Поэтому одним из основных критериев при выборе гипотензивного препарата является его способность вызывать обратное развитие ГМЛЖ.

В литературе представлены результаты значительного количества исследований, посвященных изучению динамики ММЛЖ под влиянием терапии разными группами гипотензивных препаратов. Литературные данные свидетельствуют о неоднозначном влиянии гипотензивных препаратов центрального действия или симпатолитиков на ММЛЖ. Противоречивость резуль-

татов проведенных исследований можно объяснить различиями в продолжительности лечения, методах диагностики ГМЛЖ и исходных значениях ММЛЖ [8]. Кроме того, симпатолитики разных поколений могут оказывать неодинаковое действие на ММЛЖ вследствие особенностей влияния на параметры симпатической активности. В доступной литературе мы не нашли данных о влиянии физиотенза на ММЛЖ у пожилых пациентов с АГ.

По нашим результатам, 6-месячная терапия физиотензом у пациентов старше 60 лет с длительно существующей (средняя длительность $17 \pm 3,4$) мягкой и умеренной эссенциальной АГ привела к достоверному снижению индекса ММЛЖ на $13,3 \pm 4,6\%$. При этом уменьшились толщина стенок: межжелудочковой перегородки на $-5,45\%$, а задней стенки - на $9,1\%$.

Таким образом, у пожилых больных с мягкой и умеренной эссенциальной АГ терапия физиотензом обуславливает снижение ММЛЖ, что может оказывать благоприятное влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность этих пациентов.

Анализ полученных данных позволил выявить у пожилых больных с мягкой и умеренной эссенциальной АГ некоторые закономерности воздействия длительной (в течение 24 недель) гипотензивной терапии физиотензом. Так, в области интеллектуальной деятельности наблюдалась положительная динамика - повысились возможности больных в выполнении действий, требующих более высокого уровня обобщения в наглядно-образной сфере. Кроме того, на фоне лечения физиотензом возросла точность припоминания, поскольку пациенты стали допускать меньше ошибок по типу парафазий при воспроизведении запоминаемого материала.

Сопоставление полученных данных с представлениями о вкладе дифференцированных зон мозга в обеспечение различных параметров памяти и мышления позволяет высказать предварительное предположение об избирательном влиянии гипотензивной терапии моксонидином на уровень функционирования различных структур мозга. Так, повышение возможностей выполнения заданий на уровень обобщения в наглядно-образной сфере и точности припоминания свидетельствует об улучшении деятельности конвекситальных префронтальных отделов лобных долей [2,3].

Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что гипотензивная терапия оказывает общее положительное влияние на адаптивные возможности ста-

реющих пациентов, уменьшая патогенное влияние повышенного АД на функционирование префронтальных структур мозга, ответственных за программирование, регуляцию и контроль психической деятельности. Снижение этого патогенного воздействия ведет к стабилизации происходящих при старении изменений и повышает возможности овладения приспособительными стратегиями, что является одним из самых важных условий так называемого благополучного старения, повышает социальную адаптацию и КЖ пожилых людей.

Таким образом, монотерапия физиотензом в течение 24 недель оказывает положительное влияние на точность запоминания и мышление, что свидетельствует об улучшении функционирования лобных долей головного мозга.

Литературные данные свидетельствуют об ухудшении КЖ у пациентов с АГ, при этом выявлена корреляционная зависимость уровня АД и ряда показателей, характеризующих КЖ [4]. Как известно, в 90-95% случаев наличие АГ обуславливает необходимость пожизненного приема гипотензивных медикаментов [17]. В связи с этим, встает вопрос о необходимости подбора таких препаратов, которые будут не только эффективно стабилизировать АД, но и не ухудшат КЖ больного, а, по возможности, и улучшат его. В последние годы этой проблеме уделяют внимание многие исследователи. При определении тактики лечения больных с АГ особого внимания заслуживают пожилые пациенты, поскольку преклонный возраст, сопутствующие хронические заболевания, социальные и материальные проблемы способствуют более значительному снижению их КЖ, по сравнению с лицами молодого возраста. В то же время, данные о влиянии медикаментозной коррекции повышенного АД на КЖ гериатрических пациентов малочисленны. В некоторых работах сообщается об отсутствии отрицательного влияния гипотензивной терапии на КЖ пожилых пациентов с АГ. Данных о влиянии физиотенза на КЖ пожилых пациентов с АГ в доступной литературе мы не встретили.

В результате нашего исследования через 4 недели лечения физиотензом выявлено достоверное улучшение КЖ пожилых больных с АГ по шкалам "общее самочувствие" и "работа", а через 24 недели - по всем анализируемым параметрам КЖ. При этом пациенты с исходно умеренными нарушениями в работе, социальной и личной жизни, через 6 месяцев расценили их как "начальные", а больные, которые в начале лечения оценивали свои нарушения как начальные, констатировали

Таблица 3

Динамика показателей качества жизни у пожилых больных мягкой и умеренной АГ на фоне лечения физиотензом ($M \pm m$, $n=10$)

Показатель	H0	H4		H24	
		Абс.	$\Delta\%$	Абс.	$\Delta\%$
Самочувствие (мм)	$48,6 \pm 2,3$	$50,5 \pm 3,2$	+3,9	$54,8 \pm 3,4$	+12,8*
Работа (баллы)	$3,4 \pm 0,2$	$2,9 \pm 1,2$	-14,7*	$2,3 \pm 0,4$	-32,4*
Социальная жизнь (баллы)	$3,3 \pm 0,7$	$2,8 \pm 0,3$	-15,2*	$1,7 \pm 1,0$	-48,5*
Личная жизнь (баллы)	$3,2 \pm 1,1$	$3,1 \pm 0,9$	-3,1	$2,2 \pm 0,7$	-31,3*

Примечание * - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными.

отсутствие нарушений по анализируемым параметрам КЖ. Следовательно, физиотенз существенно улучшает КЖ пожилых больных с мягкой и умеренной АГ, что соответствует результатам единичных исследований о благоприятном влиянии препаратов центрального действия на КЖ пациентов данной возрастной группы [7].

Существенное улучшение КЖ при лечении физиотензом, установленное в настоящем исследовании, можно объяснить также его хорошей переносимостью (100% пациентов - "отличная" или "хорошая") и положительным влиянием на память и мышление пожилых больных.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости физиотенза у пожилых больных с эссенциальной АГ.

ВЫВОДЫ

1. Длительная терапия физиотензом пожилых больных с мягкой и умеренной АГ обеспечивает снижение АД в дневное и ночное время, а также вызывает обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка.
2. Лечение физиотензом уменьшает патогенное влияние АГ на функционирование префронтальных структур мозга, что проявляется в улучшении памяти (точность запоминания) и параметров мышления.
3. Терапия физиотензом улучшает качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией.
4. У пожилых пациентов с мягкой и умеренной АГ отмечена хорошая переносимость физиотенза, благодаря сравнительно низкой частоте и незначительной выраженности побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики. С.-Петербург, 1997г.
2. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М., МГУ. 1962г.
3. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М., МГУ. 1979г.
4. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В. Качество жизни больных с эссенциальной артериальной гипертензией // Международный медицинский журнал. - 1999. - N.2. - С. 11-15.
5. Ощепкова Е.В., Рогозова А.Н., Варакин Ю.А. и др. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторинга) при мягкой артериальной гипертонии // Тер. арх. 1994; № 8:70-73.
6. Э.Б. Тхостова, А.Ю. Прошин, Ю.Б. Белоусов. Гипотензивная эффективность Цинта (моксонидина) у больных с мягкой и умеренной гипертонией по данным суточного мониторинга артериального давления. // Клин. фарм. и тер. - 1998. - N.1. - С. 36-38.
7. Benetos A., Albaladejo P., Levy B.J. Acute and long-term of angiotensin-converting enzyme on larger arteries and cardiac hypertrophy: mechanical and structural parameters // J. Hypertens. 1994;12:Suppl 4:21-29.
8. Cooper R. S., Simmons B., Castaner A. et al. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent of left ventricular function and coronary arteries severely narrowed // Am. J. Cardiol. 1990;65:441-445.
9. Devereux R. и Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man // Circulation. - 1977. - Vol.55. - P.613-618.
10. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. - 1999. - N.17 (2). - P. 151-183.
11. Hamilton C.A. Chemistry, mode of action and Experimental pharmacology of moxonidine. In: Van Zwieten P.A., et al, editors. The putative 11- Imidazoline Receptor Agonist Moxonidine/2nd Edition. London: Roy Soc. Med. 1996. № 7. P: 30.
12. Hanson L. Left ventricular hypertrophy // High Blood Pressure. - 1993. - N. 2, Suppl 1. - P. 2-4.
13. The Merck Manual of Geriatrics / Ed. Abrams W.B., Beers M.H., Berkow R. - N.J., USA. - 1995. - P. 494-513.
14. Kannel W.B. In: Left ventricular hypertrophy and regression. Eds. J. M. Cruickshank, F.H. Messerli. London 1992;359:1600-1603.
15. Kirch W., Hutt H.-J., Planitz V. The influence of renal function on clinical pharmacokinetics of moxonidine // Clin. Pharmacokinet. 1988. № 15. P:245-253.
16. Koppers H.E., Jager B.A., Luszick J.H., et al. Placebo controlled comparison of the efficacy and tolerability of one-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension // J Hypertension. 1997. № 15. P: 93-97.
17. Leonetti G., Comerio G., Cuspidi C. et al. Evaluating quality of life in hypertensive patients // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994; 23 Suppl 5. - P.45-47
18. Levy D., Savage D., Garrison K. et al. Echocardiographic criteria for the left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study // Am. J. Cardiol 1987;59:956-960.
19. Mitrovic V., Patyna W., Huting J., Schlepper M. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther. 1991. №5. P: 967-972.
20. Reid J. L., Wing L.M., Dargie H. J., et al. Clonidine withdrawal in hypertension: changes in blood-pressure and plasma and urinary noradrenaline // Lancet. №1. 1977. P. 1171-1174.
21. Schwarz W., Kandziora J. Langzeiterfahrungen mit moxonidin, einem neuen antihypertensivum // Fortschr Med. 1990. №32. P: 616-620.
22. Theodor R., Weimann H.-J., Weber W., et al. Absolute bioavailability of moxonidine // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1991. №16(2). P: 153-159.
23. Trenk D., Wagner F., Jahnchen E., et al. Pharmacokinetics of moxonidine after single and repeated daily doses in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. 1987. №27. P: 988-993.

Поступила 27.02.2001

* * *