

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ю. И. Афанасьев¹, С. Ю. Стороженко², С. Ю. Григорова¹

¹Кафедра внутренних болезней № 1 Белгородского государственного университета; ²Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа

С помощью современных диагностических методов обследования у 72 больных с артериальной гипертензией II—III степени с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений исследовали состояние брахиоцефальных артерий до и после комбинированной антигипертензивной терапии в течение 14 дней. Оценивали скоростные показатели кровотока, индексы периферического сосудистого сопротивления на экстра- и интракраниальном уровне, а также метаболические индексы цереброваскулярной реактивности и коэффициент варибельности как отражение широты цереброваскулярного резерва на фоне проведенной терапии. Использовали 3 варианта антигипертензивной терапии: с применением лизиноприла и индапамида, с включением бисопролола и индапамида и с использованием амлодипина и индапамида. Исследования показали, что применение трех схем оказывает положительное влияние на показатели кровотока и периферического сосудистого сопротивления, однако использование схемы с применением амлодипина и индапамида более равномерно снижает периферическое сосудистое сопротивление и в наибольшей степени увеличивает цереброваскулярный резерв. Доказано, что показатели периферического сосудистого сопротивления и метаболические индексы цереброваскулярной реактивности являются наиболее чувствительными и информативными целевыми точками фармакотерапевтического воздействия на параметры церебральной гемодинамики у больных с артериальной гипертензией II—III степени с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, церебральная гемодинамика, цереброваскулярный резерв, антигипертензивная терапия

POTENTIALITIES OF THE MEDICAMENTAL CORRECTION OF CEREBROVASCULAR DISTURBANCES IN THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Yu.I. Afanasiev, S.Yu. Storozhenko, S.Yu. Grigorova

Department of Internal Diseases No 1, Belgorod State University; Saint Joseph Belgorod Clinical Hospital

The use of up-to-date diagnostic methods for the examination of 72 patients presenting with grade II-III arterial hypertension and high risk of cardiovascular complications made it possible to estimate the state of brachiocephalic arteries before and after combined antihypertensive therapy that continued during 14 days. The following variables were measured: blood flow rate, peripheral vascular resistance indices at the extra- and intracranial levels, metabolic indices of cerebrovascular responsiveness, and coefficient of variability as an indicator of the cerebrovascular reserve capacity under conditions of antihypertensive treatment. Three antihypertensive therapeutic regimens were employed, viz. lisinopril plus indapamide, bisoprolol plus indapamide, and amlodipine plus indapamide. It was shown that all the three regimen resulted in positive changes in the parameters of blood flow and peripheral vascular resistance. At the same time, the use of amlodipine plus indapamide ensured a more gradual reduction of peripheral vascular resistance and the most pronounced increase of cerebrovascular reserve capacity compared with the two remaining regimens. It is concluded that the parameters of peripheral vascular resistance and metabolic indices of cerebrovascular responsiveness are the most sensitive and informative end points for the pharmacotherapeutic treatment of cerebral hemodynamics in the patients presenting with grade II-III arterial hypertension and high risk of development of cardiovascular complications.

Key words: arterial hypertension, cerebral hemodynamics, cerebrovascular reserve capacity, antihypertensive therapy

Превалирующая роль цереброваскулярных событий в структуре сердечно-сосудистых осложнений (ССО) артериальной гипертензии (АГ) определяет актуальность изучения механизмов постоянства мозгового кровотока у больных АГ [12, 14].

Не вызывает сомнения, что проблема оптимизации лечения больных АГ остается актуальной задачей. Очевидно, что чем раньше начата антигипертензивная терапия, тем выше профилактическое воздействие лечения [1, 9, 10, 13]. Восстановление адекватного церебрального кровотока становится невозможным при грубых, далеко зашедших патологических изменениях сосудов головного мозга. Реакция мозговых сосудов на антигипертензивные препараты зависит от исходного состояния гемодинамики, которая у больных АГ варьирует в большом диапазоне. На сегодняшний день в доступной литературе имеются противоречивые данные о воздействии различных групп и отдельных антигипертензивных препаратов на церебральный кровоток [2—4, 6].

При индивидуальном подборе лекарственных препаратов часто возникают трудности, несмотря на широкий

выбор антигипертензивных средств. Это обусловлено наличием противопоказаний, непереносимостью, отсутствием чувствительности к выбранному препарату. Одним из возможных вариантов решения такого рода проблем является поиск новых подходов к оценке терапевтического воздействия при АГ [5, 8, 11, 15]. Целью исследования являлось проведение сравнительной оценки эффективности воздействия медикаментозной антигипертензивной терапии (лизиноприл и индапамид, бисопролол и индапамид, амлодипин и индапамид) на цереброваскулярные параметры у больных АГ II—III степени.

Материал и методы

Под наблюдением находились 72 больных АГ в возрасте от 45 до 56 лет (средний возраст $53,2 \pm 1,4$ года), длительность заболевания составила от 2 до 16 лет (в среднем $9,1 \pm 1,3$ года). Диагноз АГ устанавливали на основании рекомендаций ВОЗ/МОАГ (2008). Исследование проводили на базе кардиологического отделения Белгородской областной клинической больницы Святи-

теля Иоасафа. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (средний возраст $49,4 \pm 1,2$ года). Работа одобрена этическим комитетом учреждения.

Критериями включения в исследование (по классификации ВОЗ/МОАГ, 2004) являлись среднесуточные параметры артериального давления (АД): систолического (САД) и/или диастолического (ДАД) в группе больных АГ II степени — от 160/100 до 179/109 мм рт. ст. и АГ III степени — более 180/110 мм рт. ст. Критериями исключения служили стеноокклюзирующие поражения и гемодинамически значимые деформации экстра- и интракраниальных артерий, наличие аневризм и артериовенозных мальформаций, клинических признаков экстрапирамидного и/или псевдобульбарного синдрома, инсульта, эндартерэктомия сонных артерий, частые гипертонические кризы в анамнезе, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность III—IV функционального класса, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма и проводимости, пороки сердца, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, нарушение функции печени и почек в стадии декомпенсации, заболевания желудочно-кишечного тракта, бронхолегочная патология, сопровождающаяся симптомами дыхательной недостаточности; исключались также симптоматические АГ, связанные с эндокринной и почечной патологией.

У 72 больных, включенных в исследование и имеющих АГ II—III степени (средний возраст $54,3 \pm 1,5$ года, длительность заболевания $8,3 \pm 1,4$ года), проводили динамическое наблюдение параметров центральной и мозговой гемодинамики на фоне антигипертензивной терапии. Больные АГ были рандомизированы на 3 группы. Критериями служили высокий риск ССО (наличие гипертрофии левого желудочка, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), уровень общего холестерина более 5 ммоль/л, липопротеины низкой плотности более 3 ммоль/л, величина КИМ общих сонных артерий (ОСА) более 0,12 см), АД выше 160/100 мм рт. ст. Инструментальные и лабораторные исследования, включающие оценку параметров центральной и мозговой гемодинамики, проводили до начала терапии и после лечения в течение 14 дней.

В 1-ю группу (схема 1) вошли 24 больных (средний возраст $55,8 \pm 1,2$ года, продолжительность заболевания $7,5 \pm 1,1$ года). Все больные 1-й группы получали терапию, включающую лизиноприл в дозе 10 мг/сут и индапамид в дозе 2,5 мг/сут.

Во 2-ю группу (схема 2) включили 24 больных АГ II—III степени (средний возраст $53,5 \pm 1,4$ года, длительность заболевания $8,4 \pm 1,1$ года). Все больные 2-й группы получали бисопролол в дозе 5—10 мг/сут и индапамид в дозе 2,5 мг/сут.

В 3-ю группу (схема 3) вошло 24 больных (средний возраст $54,5 \pm 1,3$ года, продолжительность заболевания $8,9 \pm 1,2$ года). Больные 3-й группы получали амлодипин в дозе 5—10 мг/сут и индапамид в дозе 2,5 мг/сут.

Все группы были сопоставимы по количеству больных, из которых у 12 была АГ II степени и у 12 больных — АГ III степени.

Дополнительно все 72 больных получали ноотропные препараты (пираретам по 400 мг 3 раза в сутки), симвастатин в дозе 20 мг/сут, антиагреганты в дозе 75 мг/сут.

Критериями эффективности терапии считали снижение САД и ДАД на 20 и 15% соответственно, а также достижение целевого уровня АД: САД менее 140 мм рт. ст. и ДАД менее 90 мм рт. ст. [11].

У всех включенных в исследование проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включающее ЭКГ, рентгенографическое обследование, суточное мониторирование АД — СМАД, ЭхоКГ, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА) и транскраниальную доплерографию (ТКДГ) сосудов головного мозга с функциональными нагрузочными пробами.

СМАД проводили на системе BR-102 Schiller (Швейцария). ЭхоКГ-исследование, БЦА и ТКДГ проводили общепринятым методом на аппарате экспертного класса Vivid 7 (США).

При исследовании БЦА изучали структурно-морфологические параметры, количественные показатели кровотока: пиковую систолическую скорость кровотока (V_{ps}), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMX, см/с) и индексы сосудистого сопротивления (индекс Pourcelot, Ri) и пульсационный индекс (Gosling, Pi), косвенно характеризующие состояние периферического сопротивления в исследуемом сосудистом бассейне. При проведении ТКДГ, кроме определения скоростных показателей кровотока и индексов периферического сосудистого сопротивления, дополнительно проводили функциональные нагрузочные пробы с расчетом производных параметров. Индекс реактивности (IR) рассчитывался по формулам:

Гипокапническая проба: $IR1 = TAMX$ до пробы/ $TAMX$ после пробы;

Гиперкапническая проба: $IR2 = TAMX$ после пробы/ $TAMX$ до пробы.

Рассчитывали также коэффициент варибельности, равный отношению $IR2$ к $IR1$ и характеризующий варибельность ответа на метаболические тесты вазодилаторной и вазоконстрикторной направленности ($KB = IR2/IR1$) [7].

Для оценки эффективности схем стандартной антигипертензивной терапии больных обследовали дважды: в исходном состоянии и после лечения в течение 14 дней.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2003, Statistica (v. 6.0) SPSS for Windows (v. 13.0) и компьютерной программы R×S (Rows×Columns). Для обработки все данные были преобразованы в электронные таблицы в формате Excel. Достоверность различий дисперсии оценивали непараметрическим критерием Фишера. Для статистической проверки гипотез различий средних независимых выборок с одинаковыми и различными дисперсиями использовали соответствующий двухвыборочный параметрический критерий Стьюдента (t). Для сравнения зависимых (связанных) выборок применяли парный двухвыборочный t -тест для средних. В зависимости от формы распределения признаков для оценки значимости различий применяли критерий t Стьюдента, Манна—Уитни и в связанных группах критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Представлялось целесообразным оценить эффективность воздействия трех вариантов стандартной антигипертензивной терапии на показатели церебральной артериальной гемодинамики у больных АГ II—III степени с высоким риском ССО. Первая схема включала в себя лизиноприл и индапамид, вторая — бисопролол и индапамид, третья — амлодипин и индапамид. Оценка эффективности проводили через 14 дней.

Анализируя полученные результаты, выявили, что все три изучаемые схемы стандартной антигипертензивной терапии оказали благоприятное влияние на показатели СМАД, что выражалось достоверным снижением среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей АД. Выявлена положительная динамика в характеристике суточного профиля АД, зарегистрировано снижение общего периферического сосудистого сопротивления.

На фоне применения схемы 1 (лизиноприл и индапамид) в ОСА зафиксировано увеличение пульсационного индекса (Pi) с обеих сторон и снижение индекса резистентности (Ri) слева ($p < 0,05$). На уровне внутренних сонных артерий (ВСА) выявлено аналогичное снижение

Чувствительность показателей церебральной артериальной гемодинамики на фоне применения трех схем антигипертензивной терапии у больных с АГ II—III степени с высоким риском ССО

Показатель, Δ, %	Схема 1 (лизиноприл и индапамид; n = 24)		Схема 2 (бисопролол и индапамид; n = 24)		Схема 3 (амлодипин и индапамид; n = 24)	
	слева	справа	слева	справа	слева	справа
Общие сонные артерии						
V_{ps}						
TAMX						
Pi	+	+	+	+	+	+
Ri	+			+	+	+
Внутренние сонные артерии						
V_{ps}	+	+	+	+	+	+
TAMX	+	+			+	+
Pi					+	+
Ri	+	+	+	+	+	+
Средние мозговые артерии						
V_{ps}				+		+
TAMX						+
Pi			+	+	+	+
Ri	+	+			+	+

Примечание. Знак (+) соответствует значению $p < 0,05$ и характеризует различия показателей в группах сравнения.

Ri с обеих сторон ($p < 0,05$). Скоростные показатели кровотока в ОСА достоверно не изменялись, в ВСА отмечено увеличение TAMX на $31,6 \pm 2,9\%$ слева и на $41,1 \pm 2,8\%$ справа ($p < 0,001$) и V_{ps} на $28,4 \pm 2,2\%$ слева и на $29,3 \pm 2,1\%$ справа ($p < 0,05$). Подобные эффекты свидетельствуют об уменьшении сосудистого сопротивления в экстракраниальных артериях (см. таблицу).

На интракраниальном уровне скоростные показатели кровотока V_{ps} и TAMX не изменялись. Отмечено снижение Ri с обеих сторон ($p < 0,05$). Существенных изменений Pi не зарегистрировано. При анализе цереброваскулярной реактивности отмечена положительная динамика в виде увеличения способности к нормальной вазоконстрикции и вазодилатации, что проявлялось снижением IR1 слева и справа на $10,7 \pm 1,1$ и $10,8 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$), и увеличением IR2 слева и справа на $29,6 \pm 3,1$ и $22,9 \pm 2,7\%$ ($p < 0,001$). Зарегистрировано повышение коэффициента варибельности (КВ) с обеих сторон на $44,9 \pm 3,6\%$ слева ($p < 0,0005$) и на $34,5 \pm 2,4\%$ справа ($p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о расширении цереброваскулярного резерва на фоне антигипертензивной терапии с лизиноприлом. Несимметричные изменения скоростных показателей кровотока и индексов периферического сосудистого сопротивления в БЦА свидетельствуют о недостаточном воздействии схемы 1 антигипертензивной терапии (лизиноприл и индапамид) на показатели церебральной артериальной гемодинамики на экстракраниальном уровне.

На фоне применения схемы 2 (бисопролол и индапамид) выявлен положительный эффект в отношении показателей церебральной артериальной гемодинамики. Зарегистрировано симметричное повышение скоростных показателей кровотока (V_{ps}) в ВСА на $30,6 \pm 3,2\%$ слева и на $29,7 \pm 2,8\%$ справа ($p < 0,001$), а также Pi в ОСА и в средних мозговых артериях (СМА) с обеих сторон ($p < 0,05$). Выявлено двустороннее снижение Ri в ВСА, а также снижение Ri справа в ОСА ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об уменьшении пе-

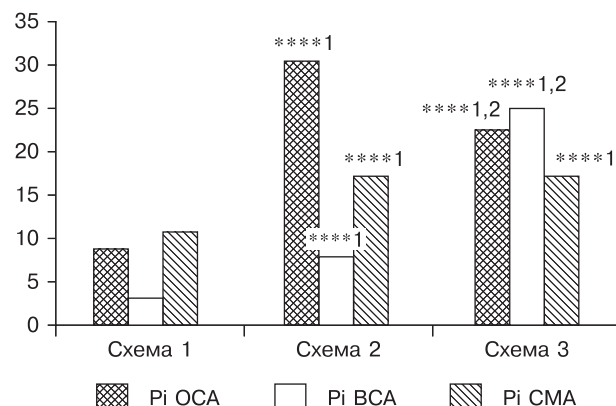


Рис. 1. Значения показателя ΔPi на экстра- и интракраниальном уровне в группах сравнения.

Здесь и на рис. 2 и 3: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$; **** — $p < 0,00005$; 1, 2 — достоверность различий показателей в группах сравнения.

риферического сосудистого сопротивления на экстра- и интракраниальном уровне.

При анализе показателей цереброваскулярной реактивности обнаружено расширение цереброваскулярного резерва преимущественно за счет увеличения способности к нормальной вазоконстрикции, что проявлялось в виде симметричного снижения IR1 слева и справа на $15,8 \pm 1,3$ и $8,9 \pm 0,78\%$ ($p < 0,05$). Также произошло и достоверное симметричное повышение КВ, характеризующее цереброваскулярный резерв, на $32,5 \pm 3,1\%$ слева и на $25,8 \pm 2,3\%$ справа ($p < 0,001$).

Однако, следует отметить, что воздействие на показатели периферического сосудистого сопротивления на экстра- и интракраниальном уровнях было неоднородным и однонаправленным, в СМА — преимущественно за счет повышения Pi, в ВСА — за счет снижения Ri, в ОСА — за счет повышения Pi и снижения Ri справа. Расширение цереброваскулярного резерва произошло в основном за счет увеличения способности к нормальной вазоконстрикции; воздействие на способность к вазодилатации слева было недостаточным.

Результаты, полученные при применении схемы 3 (амлодипин и индапамид), свидетельствуют о симметричном двустороннем снижении периферического сосудистого сопротивления на экстракраниальном уровне. В ОСА зарегистрировано двустороннее симметричное снижение Ri ($p < 0,05$) и повышение Pi ($p < 0,01$).

На уровне ВСА выявлено аналогичное таковому в ОСА двустороннее снижение Ri и повышение Pi ($p < 0,05$). Повышение скоростных показателей кровотока зарегистрировано на уровне ВСА с обеих сторон: V_{ps} — на $20,6 \pm 2,1\%$ слева и $18,8 \pm 1,3\%$ справа ($p < 0,05$) и TAMX — на $19,1 \pm 1,8\%$ слева и $16,8 \pm 1,1\%$ справа ($p < 0,05$).

Подобная динамика показателей наблюдается и на интракраниальном уровне и проявляется в виде прироста скоростных показателей кровотока V_{ps} и TAMX справа на $15,6 \pm 1,4$ и $31,3 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$) соответственно, а также в виде симметричного двустороннего снижения Ri и повышения Pi (рис. 1 и 2).

При оценке показателей цереброваскулярной реактивности зарегистрировано расширение цереброваскулярного резерва за счет как увеличения способности к нормальной вазоконстрикции, так и увеличения способности к нормальной вазодилатации, что проявлялось в виде достоверного снижения IR1 на $13,8 \pm 1,1\%$ слева и $19,3 \pm 0,19\%$ справа ($p < 0,05$) и повышения IR2 слева и справа на $30,7 \pm 3,1\%$ ($p < 0,005$) и $12,7 \pm 0,81\%$ ($p < 0,05$).

Выявленное достоверное повышение КВ слева и справа на $56,2 \pm 4,7\%$ ($p < 0,0005$) и $39,6 \pm 3,4\%$ ($p < 0,005$), характеризующее цереброваскулярный резерв, в данной группе превышало значения этого показателя

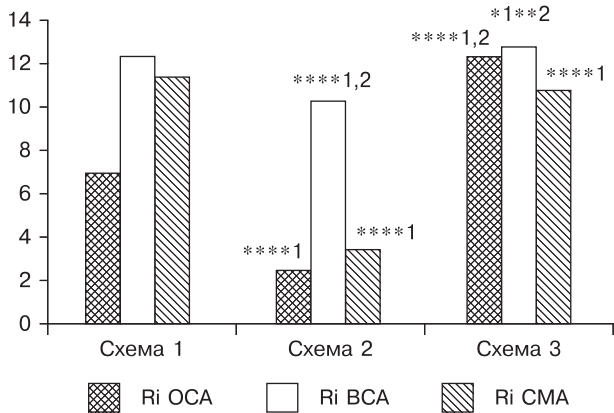


Рис. 2. Значения показателя ΔRi на экстра- и интракраниальном уровне в группах сравнения.

в группах «лизиноприл и индапамид» и «бисопролол и индапамид» (рис. 3).

При сравнительном анализе эффективности трех схем антигипертензивной терапии, помимо других показателей церебральной гемодинамики, получены данные, отражающие более равномерное и симметричное снижение периферического сосудистого сопротивления на экстра- и интракраниальном уровне при применении схемы 3 (амлодипин и индапамид), чем в группах антигипертензивной терапии с использованием схемы 1 (лизиноприл и индапамид) и схемы 2 (бисопролол и индапамид). Зарегистрировано наибольшее снижение индекса вазоконстрикции IR1 справа и увеличение индекса вазодилатации IR2 слева на интракраниальном уровне при использовании схемы 3 (амлодипин и индапамид). Из результатов сравнительного анализа следует, что у больных с АГ II—III степени с высоким риском ССО применение схемы 3 (амлодипин и индапамид) предпочтительнее для коррекции цереброваскулярных нарушений по сравнению со схемой 1 (лизиноприл и индапамид) и схемой 2 (бисопролол и индапамид).

Выводы

1. Схемы гипотензивной терапии с применением лизиноприла в дозе 10 мг/сут и индапамида в дозе 2,5

Сведения об авторах:

Афанасьев Юрий Иванович — д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней мед. фак-та.

Стороженко Светлана Юрьевна — канд. мед. наук, врач отд-ния функциональной диагностики; e-mail: ss.swetlana@mail.ru

Григорова Светлана Юрьевна — канд. мед. наук, ст. преподаватель каф. внутренних болезней № 1

ЛИТЕРАТУРА

- Беленков Ю. Н., Чазова И. Е., Рагова Л. Г. Российское исследование по оптимальному снижению артериального давления (РОСА-2) два года наблюдения. Что в итоге? Кардиоваск. тер. и профилактика. 2005; 4 (6, ч. 1): 4—14.
- Войцеховский Д. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии: акцент на небиволол. Рос. кардиол. журн. 2008; 4: 43—52.
- Волков А. В. Лизиноприл: универсальный препарат в арсенале врача-кардиолога. Рус. мед. журн. 2010; 18 (3): 145—149.
- Гиляревский С. Р. Современная тактика гипотензивной терапии, основанная на применении дигидропиридиновых антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Фарматека 2005; 20: 115.
- Карпов Ю. А. Больные с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений: роль ингибиторов АПФ. Рус. мед. журн. 2008; 16 (21): 1396—1402.
- Латифуллин И. А. Бета-блокаторы. О чем умалчиваем? Рос. кардиол. журн. 2008; 5: 90—92.
- Лелюк В. Г. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время; 2007.
- Могутова П. А., Пашаев Р. З. Некоторые аспекты применения β -блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Рус.

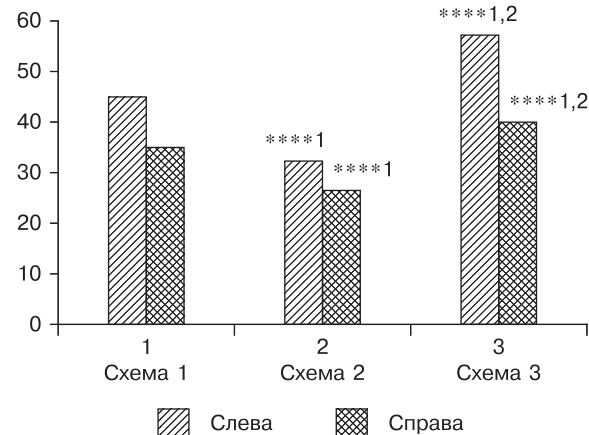


Рис. 3. Изменения показателя KV (Δ , %) у больных с АГ II—III степени после 14-дневного применения трех схем антигипертензивной терапии.

мг/сут, бисопролола в дозе 5—10 мг/сут и индапамида в дозе 2,5 мг/сут, амлодипина в дозе 5—10 мг/сут и индапамида в дозе 2,5 мг/сут оказывают положительное влияние на показатели цереброваскулярной реактивности и периферического сосудистого сопротивления.

2. Применение схемы с использованием амлодипина и индапамида в большей степени увеличивает резервы церебральной циркуляции (на 56,2% слева и на 39,6% справа), более равномерно снижает периферическое сосудистое сопротивление в сравнении со схемами с включением лизиноприла и индапамида, бисопролола и индапамида.

3. Наиболее чувствительными и информативными целевыми точками фармакотерапевтического воздействия на параметры церебральной гемодинамики у больных с АГ II—III степени с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений являются показатели периферического сосудистого сопротивления и метаболические индексы цереброваскулярной реактивности, оценка которых значительно расширяет диагностические возможности в верификации вариантов течения артериальной гипертензии.

мед. журн. 2010; 18 (5): 240—243.

- Олейникова Г. Л. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Рус. мед. журн. 2008; 16 (21): 1470—1474.
- Отчет о проведении Российского национального конгресса кардиологов (7—9 октября 2008 г.; Москва). Рос. кардиол. журн. 2008; 5: 93—95.
- Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ВНОК и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2008; 7 (6, прил.):
- Чазова И. Е., Рагова Л. Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика; 2005.
- Lindholm L. H. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545—1553.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2007; 25: 1105—1187.
- Verdecchia P. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. Hypertension 2005; 46: 386—392.

Поступила 17.06.10