

Эффективность небиволола и амлодипина у больных артериальной гипертензией женщин в постменопаузе с различными типами ремоделирования левого желудочка

В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, М.А. Иванова, С.В. Жмайлова

Институт медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. Великий Новгород, Россия

Nebivolol and amlodipine efficacy in postmenopausal hypertensive women with various variants of left ventricular hypertrophy

V.R. Veber, M.P. Rubanova, M.A. Ivanova, S.V. Zhmaylova

Medical Education Institute, Yaroslav the Wise Novgorod State University. Novgorod the Great, Russia

Цель исследования. Изучение эффективности небиволола и амлодипина у больных артериальной гипертензией (АГ) женщин в постменопаузе с различными типами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. Обследованы 62 женщины, больные АГ II степени, находящиеся в постменопаузе длительностью от 5 до 8 лет; были сформированы 2 группы, рандомизированные по возрасту и тяжести заболевания. В первой группе больные получали β_1 -адреноблокатор – небиволол, во II – антагонист медленных кальциевых каналов, амлодипин. Больные обследовались до лечения, через 15 и 30 дней от начала приема препаратов. Всем женщинам проводили суточное мониторирование артериального давления (АД), тетраполярную грудную реографию, вариационную интервалометрию и доплер-эхокардиографию (Допплер-ЭхоКГ) в стандартных позициях.

Результаты. Небиволол обладал достоверным антигипертензивным эффектом у больных со всеми типами геометрии ЛЖ, но наиболее выраженное снижение среднего АД (АДср) на 21,3% отмечено при нормальной геометрии ЛЖ. Ведущей причиной снижения АДср у больных с нормальной геометрией и концентрической гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) было уменьшение индекса общего периферического сопротивления сосудов (ИОПСС) ($p < 0,05$), с эксцентрической ГЛЖ – уменьшение величины сердечного индекса (СИ) ($p < 0,05$) и ударного индекса (УИ) ($p < 0,05$), а с концентрической перестройкой – снижение и СИ и ИОПСС ($p > 0,05$). Наиболее выраженный антигипертензивный эффект амлодипина отмечен у больных с эксцентрической ГЛЖ (АДср снизилось на 28,2%, $p < 0,005$) и концентрической ГЛЖ – 18,2% ($p < 0,001$). У всех пациентов амлодипин вызывал уменьшение ИОПСС, наиболее выраженное у больных с эксцентрической ГЛЖ – на 40,8% ($p < 0,02$).

Заключение. Эффективность антигипертензивной терапии зависит от типа ремоделирования ЛЖ. При лечении небивололом тип ремоделирования влияет на направленность гемодинамических изменений, а при лечении амлодипином – на выраженность гемодинамических и антигипертензивных эффектов препарата.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, постменопауза, ремоделирование левого желудочка, эффективность небиволола и амлодипина.

Aim. To study nebivolol and amlodipine efficacy in postmenopausal hypertensive women with various variants of left ventricular hypertrophy (LVH).

Material and methods. Sixty-two postmenopausal women (5-8 years of menopause), with Stage I-II arterial hypertension (AH) (by WHO/ISH classification, 1999) were examined. All participants were randomized into two groups by age and AH severity. Group I received beta-1-adrenoblocker nebivolol, Group II – calcium antagonist amlodipine. At baseline, and after 15 and 30 days of the treatment, 24-hour blood pressure (BP) monitoring, tetrapolar chest rheography, variation intervalometry and Doppler echocardiography (Doppler EchoCG) in standard positions were performed.

Results. Nebivolol demonstrated a significant antihypertensive effect in patients with all types of LV geometry, but the greatest decline in mean BP (mBP), by 21.3%, was registered in normal LV geometry. The most common cause

of mBP reduction – both in normal LV geometry and concentric LV hypertrophy (LVH) – was total peripheral vascular resistance index (PVRI) decrease ($p < 0.05$); in eccentric LVH – cardiac index (CI) ($p < 0.05$) and stroke index ($p < 0.05$) decrease; in concentric LV remodeling – CI and PVRI ($p > 0.05$) decrease. Antihypertensive effect of amlodipine was maximal in eccentric LVH (mBP decline by 28.2%, $p < 0.005$) and concentric LVH (18.2%, $p < 0.001$). In all groups, amlodipine decreased PVRI, especially in eccentric LVH (by 40.8%, $p < 0.02$).

Conclusion. Antihypertensive therapy efficacy varied in different LV remodeling types. During nebivolol treatment, remodeling type defined hemodynamics changes, and during amlodipine therapy – the size of medication's hemodynamic and antihypertensive effects.

Key words. Arterial hypertension, postmenopause, left ventricular remodeling, nebivolol and amlodipine efficacy.

Артериальная гипертония (АГ) – наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы (ССС) [1,2]. Распространенность АГ среди взрослого населения России составляет около 40% [3]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди женщин до 50 лет значительно ниже, чем у мужчин того же возраста [4]. После 60 лет ССЗ становятся главной причиной смерти среди женщин [5,6].

Ранними признаками повреждения сердца при АГ служат ремоделирование и диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ). В настоящее время гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) рассматривается не только как специфическое поражение сердца при АГ, но и как фактор риска (ФР) развития сердечной недостаточности (СН) и внезапной смерти (ВС), что в значительной мере определяет прогноз заболевания. Отсюда, большую роль играет динамический контроль за процессами ремоделирования ЛЖ для оценки эффективности антигипертензивной терапии [7].

Большинство патологических изменений со стороны сердца, относящихся к ремоделированию, так или иначе связано с понятием "диастолическая дисфункция". Известно, что не все препараты, достоверно снижающие АД, улучшают диастолическую функцию (ДФ) сердца, так как высокое АД, хотя и существенный, но не единственный фактор, вызывающий ремоделирование сердца. Остается не до конца ясным вопрос о влиянии типов ремоделирования ЛЖ на эффективность антигипертензивных препаратов с различными механизмами действия.

Цель настоящего исследования – изучение эффективности небиволола и амлодипина у больных АГ женщин в постменопаузе с различными типами ремоделирования ЛЖ.

Материал и методы

Обследованы 62 женщины, больные АГ II степени (по классификации ВОЗ/МОГ, 1999), в возрасте 50-59 лет (средний возраст $54,4 \pm 2,6$), находящиеся в постменопаузе

длительностью от 5 до 8 лет, без сопутствующих заболеваний, способных оказать влияние на структурное и функциональное состояние миокарда. Больные АГ женщины были разделены на 2 группы, рандомизированные по возрасту и тяжести заболевания. В первую группу вошли 24 женщины (средний возраст $54,9 \pm 1,9$), им проводилось лечение селективным β_1 -адреноблокатором небивололом; во вторую – 21 больная (средний возраст $53,8 \pm 2,7$), они получали антагонист медленных кальциевых каналов, амлодипин. Отбор больных в группы осуществлялся двойным слепым методом с маскировкой вмешательства.

Все больные АГ были обследованы по общепринятой методике в условиях специализированного кардиологического отделения с целью исключения симптоматической АГ. За две недели до начала исследования отменялись все антигипертензивные препараты. Больные обследовались исходно до лечения, через 15 и 30 дней от начала приема препарата. Доза препаратов подбиралась индивидуально титрованием, начиная с минимальной. С целью исключения влияния биоритмов на вегетативные и гемодинамические показатели больные обследовались в одно и то же время в первой половине дня.

Всем женщинам выполняли суточное мониторирование артериального давления (СМАД) в условиях свободного двигательного режима. Интервал между измерениями АД составлял 30 минут в период бодрствования и 60 минут во время ночного сна. Анализировались следующие показатели: среднее АД (АД_{ср}) систолическое и диастолическое в дневное и ночное время (САД_д и ДАД_д, САД_н и ДАД_н), частота сердечных сокращений (ЧСС), а также вариабельность АД, которая рассчитывалась как среднеквадратичное отклонение от средних величин в течение соответствующего периода времени. За норму принимали значения $AD \leq 140/90$ мм рт.ст. в дневное время и $AD \leq 120/80$ мм рт.ст. в ночные часы; вариабельность для САД – 15 мм рт.ст. днем и 15 мм рт.ст. ночью, для ДАД – 14 и 12 мм рт.ст. соответственно.

Для исследования центральной гемодинамики был использован метод тетраполярной грудной реографии по Kubicek WG, отличающийся достаточными чувствительностью и специфичностью. Обследование проводилось в положении больной лежа, непрерывно в течение 1 минуты в состоянии покоя. Запись результатов производилась с использованием компьютерной программы "Валента" (г. Санкт-Петербург, 1999). Определялись следующие показатели: ударный и сердечный индексы крови (УИ, мл/м²; СИ, л/мин/м²), индекс общего периферического сопротивления сосудов (ИОПСС, дин.с⁻¹см⁻⁵/м²).

Для исследования функции вегетативной нервной системы (ВНС) был использован метод вариационной интервалометрии. Оценивались следующие параметры: мода (Мо, сек) – наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала; амплитуда моды (АМо, %) – число зна-

чений интервалов R-R, соответствующих M_o ; вариационный размах (ВР, сек) — разница между максимальным и минимальным значением кардиоинтервалов. Коэффициент монотонности (КМ) рассчитывался по формуле: $KM = AMo(\%) / BP$; индекс напряжения (ИН) — по формуле: $IN = AMo(\%) / M_o \cdot BP$, где AMo отражает состояние симпатического отдела ВНС; BP — парасимпатического отдела ВНС; KM характеризует соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС; IN оценивает степень напряжения регуляторных механизмов, состояние центрального контура регуляции.

Всем пациентам выполняли доплер-эхокардиографию (Доплер ЭхоКГ) в М-модальном и двухмерном режимах, в стандартных позициях. Определялись: ударный объем (УО, мл) и минутный объем (МО, мл) сердца, фракция выброса (ФВ, %), конечно-диастолический, конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР в мм), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ (КДО и КСО в мл). Измерялись толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, мм). Рассчитывалась относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ: $OТС = (MЖП + ЗСЛЖ) / КДР$. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле (Devereux R, et al, 1977):

$$MMLЖ = 1,04 \cdot [(MЖП + ЗСЛЖ + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6$$

Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) оценивался по отношению ММЛЖ к площади поверхности тела. ММЛЖ считали нормальной при значении менее 215 г [8], ИММЛЖ — менее 110 г/м².

ДФ ЛЖ определялась в режиме импульсного метода Допплера из верхушечной позиции. Время изоволюмического расслабления (ВИР) ЛЖ составило менее 65 мсек. Контрольный объем располагался в полости ЛЖ на уровне окончания створок митрального клапана. По характеру трансмитрального потока определялись: максимальная скорость кровотока в период раннего наполнения ЛЖ (Е, м/сек) и максимальная скорость кровотока в период позднего наполнения ЛЖ за счет систолы предсердий (А, м/сек). За основу взято их отношение (Е/А).

Расчеты показателей систолической (СФ) и ДФ ЛЖ осуществлялись по среднеарифметической сумме трех последовательных измерений. При статистической обработке результатов использовалась программа "Statistica 5.5".

Результаты и обсуждение

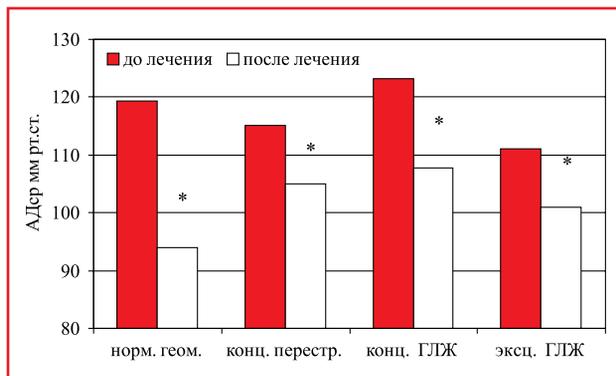
На фоне лечения небивололом в целом по группе наблюдалось достоверное снижение АДср; целевое АД было достигнуто у 69,2% больных АГ. Аналогичный антигипертензивный эффект небиволола получен и в других клинических исследованиях [9,10]. Небиволол имел достоверный антигипертензивный эффект (рисунок 1) у больных со всеми типами геометрии ЛЖ, но наиболее выраженное снижение АДср на 21,3% в группе больных с нормальной геометрией ЛЖ.

У больных с нормальной геометрией и концентрической ГЛЖ ведущей причиной снижения АДср (таблица 1) было уменьшение ИОПСС ($p < 0,05$). У больных с эксцентрической ГЛЖ достоверно уменьшались величины

СИ на 16,5% ($p < 0,05$) и УИ на 28,6% ($p < 0,05$), при этом несколько возрастал ИОПСС на 9,6% ($p > 0,05$). У больных с концентрической перестройкой ЛЖ наблюдалось незначительное снижение СИ на 6% и ИОПСС на 7,6%.

У всех больных повысился тонус симпатического отдела ВНС, наиболее значимо в группе с эксцентрической ГЛЖ. У этих больных КМ увеличился на 127,3%, с $150,0 \pm 44,8$ до $341,0 \pm 51,7$ ($p < 0,05$); ИН на 103,3%, с $90,0 \pm 24,3$ до $183,0 \pm 25,8$ ($p < 0,05$). У больных с концентрической ГЛЖ и концентрической перестройкой ЛЖ изменения этих показателей были незначительными. У больных с нормальной геометрией ЛЖ, несмотря на некоторое увеличение КМ на 11,3%, наблюдалось снижение ИН на 5,1%. Таким образом, у больных с нормальной геометрией ЛЖ, несмотря на выраженное снижение АДср и ИОПСС, отсутствовала выраженная компенсаторная активация симпатoadренальной системы; имело место некоторое уменьшение напряжения регуляторных механизмов.

У больных с концентрической ГЛЖ препарат вызывал достоверное снижение ИММЛЖ на 29%, с $140,6 \pm 11,1$ до $100,8 \pm 10,5$ г/м² ($p < 0,03$) и ОТС на 9,6%, с $0,52 \pm 0,01$ до $0,47 \pm 0,02$ ($p < 0,03$). Изменения структуры миокарда ЛЖ сопровождалась у большинства (60%) больных трансформацией концентрической ГЛЖ в концентрическую перестройку ЛЖ. У части больных (20%) после лечения диагностировалась нормальная геометрия ЛЖ. У больных с концентрической перестройкой ЛЖ ИММЛЖ снизился на 11,8%, ОТС на 13,5%, с $0,52 \pm 0,02$ до $0,45 \pm 0,01$ ($p < 0,03$), что привело к восстано-



Примечание: * — достоверные различия по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$); норм.геом. — нормальная геометрия ЛЖ; конц.перестр. — концентрическая перестройка; эксц. — эксцентрическая.

Рис. 1 Изменение АДср до и после лечения небивололом при различных типах ремоделирования ЛЖ.

Показатели центральной гемодинамики у женщин больных АГ до и после лечения небивололом

Показатель	Нормальная геометрия	Концентрическая перестройка	Концентрическая ГЛЖ	Эксцентрическая ГЛЖ
СИ, л/мин/м ²	3,13 ± 0,31	4,18 ± 0,36	3,34 ± 0,48	3,27 ± 0,11
	3,92 ± 0,48	3,93 ± 0,17	3,29 ± 0,39	2,73 ± 0,15*
УИ, мл/м ²	49,4 ± 7,4	65,3 ± 5,5	53,3 ± 6,1	46,7 ± 3,6
	60,0 ± 7,4	66,6 ± 3,5	59,5 ± 7,9	33,3 ± 4,0*
ИОПСС, дин.·с ⁻¹ ·см ⁻⁵ /м ²	939,4 ± 86,2	849,8 ± 68,0	998,8 ± 63,5	813,3 ± 42,6
	660,6 ± 78,5*	785,0 ± 65,2	819,4 ± 54,6*	891,0 ± 50,5

Примечание: * — достоверные различия по сравнению с исходными данными (p<0,05).

лению у большей части больных нормальной геометрии ЛЖ после короткого курса лечения небивололом. У больных с эксцентрической ГЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ изменения ИММЛЖ и ОТС были незначительными.

Замечено, что при лечении небивололом у части больных препарат вызывал небольшое снижение АДср и значительное уменьшение ИММЛЖ. Этот факт возможно, свидетельствует о том, что при лечении небивололом обратное развитие ГЛЖ происходит не столько за счет снижения АДср, сколько в результате непосредственного влияния препарата на структуру миокарда.

Лечение небивололом сопровождалось улучшением ДФ ЛЖ. Показатель Е/А возрастал у больных с концентрической ГЛЖ на 14,6%, у больных с концентрической перестройкой ЛЖ на 47,4%, с 0,97±0,11 до 1,43±0,13 (p<0,05) и у больных с нормальной геометрией на 12,4%. У больных с эксцентрической ГЛЖ значимых изменений показателя Е/А не произошло.

Таким образом, антигипертензивная эффективность небиволола, направленность и выраженность гемодинамических и вегетативных нарушений, структурных изменений миокарда находятся в тесной связи с типами ремоделирования ЛЖ. Полученные данные свидетельствуют о нецелесообразности применения препарата для лечения АГ у женщин в поздней постменопаузе, имеющих эксцентрический тип ГЛЖ.

Анализ антигипертензивной эффективности амлодипина показал, что через 30 дней лечения препаратом в целом по группе наблюдалось достоверное снижение АДср на 17,4%; уровень целевого АД был достигнут у 61,5% больных. По данным других авторов [11] хороший антигипертензивный эффект амлодипина зафиксирован у 61-91% больных АГ. Наиболее выраженный антигипертензивный эффект ам-

лодипина отмечен у больных с эксцентрической ГЛЖ на 28,2% (p<0,005) и концентрической ГЛЖ на 18,2% (p<0,0001), тогда как у больных с концентрической перестройкой и нормальной геометрией ЛЖ антигипертензивный эффект был минимальным (рисунок 2).

У всех больных, кроме пациентов с концентрической перестройкой ЛЖ, амлодипин уменьшил ИОПСС и повысил СИ (таблица 2). У больных с концентрической перестройкой ЛЖ лечение амлодипином сопровождалось лишь умеренным снижением ИОПСС на 6,9%, величина СИ при этом практически не менялась. Значительное снижение ИОПСС на 40,8% (p<0,02) наблюдалось у больных с эксцентрической ГЛЖ, что приводило к наиболее выраженному антигипертензивному эффекту. У больных с нормальной геометрией ЛЖ снижение ИОПСС на 27,6% (p<0,01) сопровождалось значительным повышением величины СИ на 34,6% (p<0,05), что не позволяло развиваться у этих пациентов антигипертензивному эффекту препарата.

Изменения вегетативной регуляции проявлялись повышением тонуса симпатического отдела ВНС у всех больных. Наиболее заметное усиление симпатических влияний наблюдалось у больных с эксцентрической ГЛЖ (ΔКМ +141,3%; ΔИН +140,8%), наименьшие изменения у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (ΔКМ +35,8%; ΔИН +31,4%).

У всех больных, кроме пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, амлодипин уменьшал ИММЛЖ. У пациентов с эксцентрической ГЛЖ наблюдалось достоверное снижение ИММЛЖ на 21,6%, с 144,4±1,2 до 113,1±1,8г/м² (p<0,01). У больных с концентрической ГЛЖ также произошло достоверное снижение ИММЛЖ на 13,5%, с 151,5±11,6 до 131,1±15,2 г/м² (p<0,02). Такое изменение структуры миокарда после короткого курса лечения амлодипином



Примечание: * — достоверные различия по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$); норм.геом. — нормальная геометрия ЛЖ; конц.перестр. — концентрическая перестройка; эксц. — эксцентрическая.

Рис. 2 Изменение АДср до и после лечения амлодипином при различных типах ремоделирования ЛЖ.

уменьшило количество больных с концентрической ГЛЖ с 53,8% до 23% случаев. У больных с концентрической перестройкой ЛЖ произошло падение ИММЛЖ на 11,3%, с $96,6 \pm 11,1$ до $85,9 \pm 15,3$ г/м² и ОТС на 14,3%, с $0,49 \pm 0,02$ до $0,42 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), что привело к восстановлению нормальной геометрии ЛЖ. Значимых изменений ИММЛЖ у больных с нормальной геометрией ЛЖ не произошло.

После курса лечения амлодипином у всех больных наблюдалось улучшение ДФ ЛЖ. Наиболее заметно оно было выражено у больных с нормальной геометрией ЛЖ, где Е/А увеличилось на 40,7%, с $0,86 \pm 0,20$ до $1,21 \pm 0,18$ ($p < 0,03$). У больных с концентрической ГЛЖ показатель Е/А увеличился на 13,5%, а при концентрической перестройке ЛЖ на 18,2%. У пациентов с эксцентрической ГЛЖ Е/А увеличилось незначительно, что, по-видимому, связано с относительно высокими его исходными значениями.

Выводы

- ✓ Антигипертензивный эффект небиволола максимально выражен у больных с нормальной геометрией ЛЖ. При всех других типах ремоделирования препарат вызывает умеренный, но достоверно значимый антигипертензивный эффект. У больных с нормальной геометрией и концентрической ГЛЖ небиволол уменьшает ИОПСС, у больных с эксцентрической ГЛЖ — СИ, у пациентов с концентрической перестройкой ЛЖ — ИОПСС и СИ одновременно. Небиволол не вызывает значимого уменьшения ММ и улучшения ДФ только у больных с эксцентрической ГЛЖ. Регрессия ГЛЖ не зависит от антигипертензивного эффекта небиволола.
- ✓ При лечении амлодипином тип геометрии ЛЖ влияет не на направленность, а на выраженность гемодинамических и антигипертензивных эффектов препарата, степень изменения структуры и ДФ ЛЖ. Амлодипин вызывает выраженное антигипертензивное действие лишь у больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ. При всех типах ремоделирования ЛЖ препарат уменьшал ИОПСС, снижал ММ, улучшал ДФ ЛЖ, повышал тонус симпатического отдела ВНС.
- ✓ Определение типа ремоделирования ЛЖ до начала антигипертензивной терапии позволяет максимально индивидуализировать подбор препарата, значительно повысить эффективность монотерапии небивололом и амлодипином у больных АГ женщин в поздней постменопаузе. Небиволол эффективен при всех типах геометрии ЛЖ, кроме случаев эксцентрической ГЛЖ. Амлодипин наиболее эффективен у больных с ГЛЖ, независимо от ее типа.

Таблица 2

Показатели центральной гемодинамики у женщин больных АГ до и после лечения амлодипином

Показатель	Нормальная геометрия	Концентрическая перестройка	Концентрическая ГЛЖ	Эксцентрическая ГЛЖ
СИ, л/мин/м ²	$2,46 \pm 0,34$	$4,46 \pm 0,02$	$2,62 \pm 0,17$	$2,71 \pm 0,39$
	$3,31 \pm 0,44^*$	$4,44 \pm 0,06$	$3,09 \pm 0,28$	$3,42 \pm 0,37$
УИ, мл/м ²	$32,2 \pm 3,1$	$67,0 \pm 7,0$	$42,9 \pm 3,5$	$47,0 \pm 6,9$
	$45,0 \pm 3,0^*$	$74,3 \pm 12,8$	$50,2 \pm 6,4$	$51,3 \pm 7,1^*$
ИОПСС, дин.·с ⁻¹ ·см ⁻⁵ /м ²	$1256,0 \pm 50,0$	$1138,0 \pm 119,8$	$1241,8 \pm 94,1$	$1083,1 \pm 94,1$
	$909,6 \pm 47,6^*$	$1090,1 \pm 171,5$	$890,0 \pm 87,5^*$	$641,5 \pm 67,5^*$

Примечание: * — достоверные различия по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Литература

1. Бритов А.Н. Современные проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология 1996; 3: 18-22.
2. Calhoun DA, Oparil S. High blood pressure in women. Int J Fertil Women Med 1997; 42: 198-205.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. Кардиология 2000; 6: 4-9.
4. D'Amelio R, Anelli G, Pancbianco A. Malattie cardiovascolari ed estrogeni in menopausa. Patol Clin Ostetr Ginecol 1987; 3: 169-82.
5. Distler W. Klimakterium — Physiologie oder Pathologie? Arch Ginecol 1989; 1-4 (Bd 25): 947-52.
6. American Heart Association: Heart and stroke facts statistical supplement. — Dallas: American Heart Association 1993.
7. Мартынов А.И., Степура О.Б., Иванова С.В. и др. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка сердца у больных с артериальной гипертензией (по материалам XVII — XXI конгрессов Европейского Общества кардиологов). Кардиология 2001; 41(7): 67-70.
8. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1999; 2: 49-55.
9. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А., Вартанова О.А. Базальная и стимулированная активность гуанилатциклазы у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией: влияние долгосрочной терапии β-адреноблокатором небивололом. Кардиология 2000; 8: 8-12.
10. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая эффективность нового β-адреноблокатора небиволола у больных артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования). Кардиология 2000; 9: 27-32.
11. Карпов Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса. Кардиология 2000; 10: 52-5.

Поступила 04/07-2003