

Нарушения сердечного ритма у беременных: клиническая эффективность бисопролола

Р.И.Стрюк, Д.У.Шоикимова
ГБОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет»,
Минздравсоцразвития РФ

Проведена оценка клинической эффективности и безопасности кардиоселективного β -адреноблокатора бисопролола у беременных с манифестной аритмией.

Ключевые слова: нарушения сердечного ритма, беременность, клиническая эффективность, бисопролол.

Cardiac rhythm disturbances in pregnancy: clinical efficacy of bisoprolol

R.I.Struk, D.U.Shokiymova
Moscow State University of Medicine
and Dentistry

Data regarding clinical efficacy and safety of cardioselective β -blocker bisoprolol in pregnant with manifest cardiac arrhythmia are presented.

Key words: cardiac arrhythmia, pregnancy, bisoprolol.

Накопленный в настоящее время большой опыт клинической кардиологии показывает насколько многообразными и еще не до конца изученными могут быть причины нарушений сердечного ритма. Повышенный риск развития аритмий имеют пациенты с различными нарушениями гомеостаза (изменения гемодинамики, гормонального статуса, общего метаболизма, водно-солевого обмена), а также с увеличенной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему, все вышесказанное как нельзя более подходит к беременным женщинам [1]. По данным немногочисленных исследований, различные нарушения сердечного ритма и проводимости в период беременности встречаются у 5–15% женщин, чаще они протекают бессимптомно и имеют доброкачественный характер [2, 3]. Однако в некоторых случаях аритмия приводит к нестабильности гемодинамики и может способствовать гипоперфузии плаценты, снижению массы тела

новорожденного и даже представлять угрозу для жизни матери и плода. Так, по данным S. Tateno и соавт., у 24% женщин с нарушениями сердечного ритма при беременности рождаются дети со сниженной массой тела, а в 6,9% случается мертворождение [4]. Учитывая многообразие причин, приводящих к развитию аритмии, особое состояние гестационного периода, а также ограничение медикаментозного воздействия вследствие возможного отрицательного влияния лекарственного препарата на физиологическое течение беременности, состояние плода и новорожденного, вопросы лечения аритмий у данной категории пациенток крайне сложны и до конца не определены. Вместе с тем, в Национальных рекомендациях по «Диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности», принятых ВНОК в 2010 г., в разделе, посвященном лечению аритмий, к препаратам выбора отнесены кардиоселективные бета-адреноблокаторы (БАБ) [5]. Однако в доступной литературе встречается небольшое число работ по применению БАБ у беременных с артериальной гипертензией и еще меньше с нарушениями сердечного ритма. В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка клинической эффективности и безопасности кардиоселективного БАБ бисопролола у беременных с манифестной аритмией.

Материал и методы

В исследование были включены 32 беременные с клинически значимыми нарушениями сердечного ритма во II триместре гестации в возрасте 19–47 лет (средний возраст $27,3 \pm 3,8$ года), давшие информированное согласие на участие в исследовании. У большинства женщин (30 человек) настоящая беременность была 2-й или 3-й по счету, предстоящие роды были вторыми, у одной женщины настоящая беременность и предстоящие роды были первыми и у другой – третья беременность и третьи роды.

Комплексное клинко-лабораторное обследование пациенток наряду с рутинным включало: исследование крови на электролиты – калий и натрий, гормоны щитовидной железы – Т3, Т4, ТТГ радиоиммунным методом, ЭКГ в динамике, Эхо-КГ с доплерографией в непрерывном и импульсном режиме по стандартной методике на аппарате «Acuson 128 XR/10» (США), 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру на аппарате «MedilogPrima», которое осуществляли на момент включения в исследование и через 3 нед лечения бисопрололом.

Активность симпатико-адреналовой системы оценивали по величине β -адренорецепции мембран эритроцитов (β -АРМ) авторским методом, основанном на изменении осморезистентности эритроцитов в присутствии бета-адреноблокатора набором реактивов «АРМ-АГАТ» (ООО «Агат-Мед, Москва») [6]. Все беременные наблюдались акушером.

В качестве антиаритмического препарата использовали бисопролол (Конкор, «Никомед»), лечение начинали с 2,5 мг под контролем АД, ЧСС, ЭКГ и субъективного состояния, при неэффективности дозы ее повышали вдвое, в последующем при необходимости увеличивали до 10 мг/сут. Большинство пациенток принимали 5 мг бисопролола – 28 человек, 4 человека – 10 мг/сут. Эффективность лечения оце-

Сведения об авторах:

Стрюк Раиса Ивановна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и ревматологии Московского государственного медицинского стоматологического университета

Шоикимова Джамила Ульфатшоевна – к.м.н. Кафедра пропедевтики внутренних болезней и ревматологии Московского государственного медицинского стоматологического университета

нивали по субъективным ощущениям и результатам мониторингирования ЭКГ по Холтеру.

Результаты и обсуждение

По данным анамнеза и комплексного клиничко-лабораторного обследования, у половины пациенток имели место органические или функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, которые можно рассматривать в качестве основной причины нарушений сердечного ритма. Так, у 4-х женщин диагностирован корригированный врожденный порок сердца, у 2-х – дилатационная кардиомиопатия, у 1-й – гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выносящего тракта левого желудочка, у 6-и – пролапс митрального клапана с митральной регургитацией II степени и у 2-х – пролапс митрального клапана с митральной регургитацией III степени, у 1-й – постмиокардитический кардиосклероз. Вместе с тем у 16 женщин изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, щитовидной железы и биохимических параметров выявлено не было, и эти аритмии были расценены как идиопатические.

По результатам исследований разных авторов, в 56–80% случаев нарушения сердечного ритма у беременных возникают на фоне органического поражения сердца, и лишь в 20–44% – при их отсутствии [6, 7]. Так, Н. Baumgartner [7] отмечает, что врожденные пороки сердца, как оперированные, так и не оперированные, в той или иной степени увеличивают вероятность возникновения аритмий в период беременности. В качестве проаритмогенного фактора в период гестации может выступать гемодинамическая перестройка сердечно-сосудистой системы и нейрогуморальные качественные и количественные сдвиги, характерные для физиологически протекающей беременности. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, прежде всего, связаны с повышением массы тела за счет роста плаценты и увеличивающейся массы плода, усилением обмена веществ, развитием физиологической гиперволемии, формированием маточно-плацентарного кровотока. В период гестации наступает физиологическая гипертрофия миокарда – масса миокарда возрастает к концу III триместра на 10–31%, и после родов масса миокарда быстро возвращается к исходному уровню. У беременных увеличиваются минутный – на 15–50% и ударный – на 13–29% объемы сердца, скорость кровотока возрастает на 50–83%, ЧСС – на 15–20 уд./мин превышает ЧСС до беременности, снижается общепериферическое сопротивление сосудов в среднем на 12–34% [8, 9].

Кроме того, гестационный период характеризуется физиологическим возрастанием активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует увеличению объема плазмы и общего объема воды в организме беременной. Важным фактором адаптации ССС к беременности является системная вазодилатация, в развитии которой играет роль усиление секреции оксида азота и других вазодилатирующих факторов [10]. Изменение реактивности сосудистого русла в сторону преобладания реакций вазодилатации связано, прежде всего, с возрастанием уровня эстрогенов и прогестерона, которые способствуют повышению чувствительности адренорецепторов к гормонам симпатико-адреналовой системы. Эти условия гипердинамического типа кровообращения и особенности нейрогуморальной регуляции могут выступать в качестве проаритмогенного фактора у лиц, предрасположенных к нарушениям сердечного ритма [11].

Гиперсимпатикотония, как проаритмогенный фактор, подтверждается результатами исследова-

Конкор®
бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Сделай первый шаг
к кардиопротекции



Конкор® Кор –
специальная форма для лечения ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴

Сокращенная информация по назначению: Конкор®/бисопролол. Регистрационный номер: П N012963/01. Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество – бисопролола фумарат (2:1) – 5 мг. Дозировки: 2,5 мг; 5 мг; 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа и свойства:** бета1-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия), хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитоза (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **Способ применения и дозы:** Конкор® следует принимать один раз в сутки. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. **Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия:** начальная доза составляет 5 мг препарата 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг в сутки. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **Побочные действия:** возможно развитие головокружения, головной боли, депрессии, бессонницы, брадикардия, усиление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН, нарушение AV-проводимости; ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, запор, мышечная слабость, судороги мышц, бронхоспазм, реакции гиперчувствительности. **Особые указания:** лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. При прекращении лечения дозу следует снижать постепенно. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

* показание ХСН

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8[suppl 11]: 96-9.
3. Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23:4: 357-362.
4. Инструкция по применению.

На правах рекламы. Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625; www.bisoprolol.ru; www.nycomed.ru.

Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011

Takeda

NYCOMED

Nycomed: a Takeda Company

ния показателя адренореактивности организма по величине β -АРМ, который выявил значительные его колебания у пациенток с аритмией – от 25 до 85,5 усл. ед., в среднем составив $39,1 \pm 2,8$ усл. ед. По условиям метода величины β -АРМ, превышающие 20 усл. ед., свидетельствуют о десенситизации адренорецепторов под действием повышенной концентрации эндогенных катехоламинов у лиц с высокой активностью САС [12]. Обнаруженные нами высокие величины β -АРМ не противоречат результатам исследований других авторов, показавших, что гестационный период характеризуется физиологической гиперсимпатикотонией [13]. Вместе с тем, у части пациенток этот показатель значительно превышал средние физиологические нормы, а у 3-х женщин достигал 70–80,5 усл. ед.

Препаратами выбора при лечении экстрасистолии на фоне гиперсимпатикотонии, как уже было сказано выше, являются БАБ. В экспериментальных работах по оценке эмбриотоксического и тератогенного эффектов БАБ показано, что в дозах, в 25 раз превышающих максимально рекомендуемую дозу человека, все БАБ не вызывают структурных аномалий у беременных крыс и кроликов, но при этом наблюдается дозозависимая резорбция препарата эмбрионом и плодом [14]. Данные немногочисленных рандомизированных исследований по использованию БАБ при лечении АГ и аритмии во время беременности показали их большую клиническую эффективность, безопасность для плода и новорожденного и отсутствие отрицательного влияния на физиологическое течение беременности и роды [15, 16].

Предпочтение при назначении препаратов этой группы в период беременности рекомендуют отдавать кардиоселективным БАБ, так как они вызывают меньше побочных эффектов, связанных с блокадой β_2 -адренорецепторов – повышение тонуса миометрия и нарушение периферического кровообращения. К кардиоселективным БАБ без внутренней симпатомиметической активности относится биспролол, который в экспериментальных исследованиях по изучению репродуктивных особенностей животных не оказывал тератогенного действия в дозе в 375 и 77

раз, превышающей МРД, в зависимости от массы и площади поверхности тела, соответственно, но была отмечена его фетотоксичность в этих сверхмаксимальных дозах (возрастание числа поздних резорбций плода). Препарат зарекомендовал себя как активное антигипертензивное и антиаритмическое лекарственное средство у больных гипертонической болезнью и аритмиями органического генеза.

Результаты нашего исследования показали, что в исходном состоянии, по данным мониторингирования ЭКГ по Холтеру, у всех обследованных имела место частая желудочковая экстрасистолия, количество экстрасистол за сутки колебалось от 8 тыс до 50 тыс, у 6 пациенток зафиксированы куплеты (от 13 до 80 за сут) и у 4-х – триплеты (от 3 до 150 за сутки), у 5 женщин были пробежки желудочковой тахикардии (от 1 до 5 за сутки) с ЧСС от 156 до 229 в уд/мин. Данные нарушения ритма соответствовали III–IV классу по классификации B.Lown и N.Wolff (1971). Аритмия у всех пациенток проявлялась выраженными субъективными ощущениями – чувством перебоев и замирания в работе сердца, сердцебиением, иногда сопровождающимся страхом, слабостью. Следует отметить, что в большинстве случаев (26 человек) аритмия появилась в период беременности, реже она была до беременности, но с ее наступлением и увеличением срока гестации субъективная переносимость аритмии стала хуже.

По результатам лечения, у 26 женщин отмечено значительное улучшение клинического состояния, которое проявилось достоверным снижением количества экстрасистол за сутки, по данным мониторингирования ЭКГ по Холтеру (таблица). Важно подчеркнуть, что парные экстрасистолы – дуплеты и триплеты – полностью исчезли у 4-х или достоверно уменьшились у 3-х пациенток по сравнению с исходным уровнем, не было зарегистрировано пробежек желудочковой тахикардии. Значительного снижения систолического (АДс) и диастолического (АДд) артериального давления мы не выявили.

Лечение биспрололом оказалось неэффективным у 6 пациенток, у 1-й из них с гипертрофической кардиомиопатией, у 2-х с пролапсом митрального клапа-

Информация о препарате

ФАРМАКОДИНАМИКА

Селективный β_1 -адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Снижает активность ренина плазмы крови, уменьшает потребность миокарда в кислороде, уменьшает частоту сердечных сокращений (в покое и при нагрузке). Оказывает гипотензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Блокируя в невысоких дозах β_1 -адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (угнетает проводимость и возбудимость, замедляет атриовентрикулярную проводимость). При увеличении дозы выше терапевтической оказывает β_2 -адреноблокирующее действие. Общее периферическое сосудистое сопротивление в начале применения препарата, в первые 24 ч, несколько увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов), которое через 1–3 сут возвращается к исходному, а при длительном назначении снижается.

Гипотензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большое значение для больных с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности в ответ на снижение артериального давления (АД) и влиянием на центральную нервную систему (ЦНС). При артериальной гипертензии эффект наступает через 2–5 дней, стабильное действие – через 1–2 мес. Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности мио-

КОНКОР® (Мерк КГаА, Германия)
биспролол
Таблетки п/о, 5 мг, 10 мг

карда в кислороде в результате урежения ЧСС, незначительного снижения сократимости, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением атриовентрикулярного (AV) проведения (преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через атриовентрикулярный узел) и по дополнительным путям. При применении в средних терапевтических дозах, в отличие от неселективных β -адреноблокаторов, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие β_2 -адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки), и на углеводный обмен, не вызывает задержки ионов натрия (Na^+) в организме.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии.
- хроническая сердечная недостаточность.

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, Способ применения и дозы, Побочные действия, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Уровень АД и показатели мониторингирования ЭКГ по Холтеру у беременных на фоне лечения биспрололом		
Показатель	Величина показателя (М±m)	
	исходная (n=26)	после лечения (n=26)
АДс, мм рт. ст.	125,6±3,4	115,3±4,2
АДд, мм рт. ст.	75,4±2,8	70,2±2,4
ЧСС макс. уд/мин	152,3±4,1	144,1±2,3
ЧСС мин. уд/мин	68,7±2,0	64,4±2,6
Количество ЖЭ (за сутки)	21350,6±258,4	860,3±52,2*
Количество дуплетов (за сутки)	56,2±2,6	9,1±1,6*
Количество триплетов (за сутки)	68,5±12,4	3,2±1,2*
Количество эпизодов ЖТ (за сутки)	4,0±0,9	0*
Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с исходными данными (p<0,01–0,001). ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, ЖТ – желудочковая тахикардия.		

на с митральной регургитацией III степени и у 3-х женщин с идиопатической аритмией с величинами β -АРМ, превышающими 70 усл.ед. Отсутствие клинического эффекта при лечении биспрололом больных с высокими величинами β -АРМ, на наш взгляд, не явилось неожиданностью, так как такие показатели β -АРМ свидетельствуют о выраженной десенситизации адренорецепторов, вследствие которой «точки приложения» для БАБ на клеточной мембране отсутствуют. Аналогичные данные были получены в экспериментальных исследованиях и ранее в нашей работе, в которой было показано отсутствие гипотензивного эффекта бетаксолола у больных гипертонической болезнью с высокими величинами β -АРМ [17].

После трехнедельного курсового приема биспролола всем 26 пациенткам, у которых был зафиксирован клинический эффект был рекомендован этот препарат в индивидуально подобранной клинически эффективной дозе на весь период беременности.

Перинатальные исходы удалось оценить у 20 из 26 пациенток. У всех пациенток были срочные роды через естественные родовые пути в сроки 39–40 нед беременности доношенным плодом с оценкой по шкале Апгар на 5-й мин жизни – 8–9 баллов. Масса новорожденных была от 2300 г (у женщины с дилатационной кардиомиопатией) до 3200–4300 г у всех остальных женщин. Известно, что у детей, матери которых принимали БАБ, могут возникнуть симптомы β -адреноблокады в виде дистресса плода, брадикардии, гипогликемии и задержка внутриутробного развития плода. В нашем наблюдении подобных или каких-либо иных осложнений со стороны плода и новорожденного отмечено не было.

Таким образом, применение биспролола (Конкор «Никомед») у беременных со сложными нарушениями сердечного ритма на фоне органических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и идиопатической аритмией, в генезе которой можно рассматривать гиперсимпатикотонию, вызывает выраженный антиаритмический эффект, не влияет на физиологическое течение беременности и родов и не оказывает отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного.

Выводы

1. Сложные нарушения сердечного ритма во время беременности могут быть обусловлены не только органическими изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, но и выраженной гиперсимпатикотонией, что проявляется высокими величинами показателя адренореактивности (β -АРМ).
2. Биспролол (Конкор) является эффективным антиаритмическим препаратом при лечении сложных нарушений сердечного ритма у беременных с органическими заболеваниями сердечно-сосуди-

стой системы и идиопатической аритмией, не влияет на физиологическое течение беременности и родов и не оказывает отрицательного действия на состояние плода и новорожденного.

3. У пациенток с величинами показателя адренореактивности (β -АРМ) 70 усл. ед. и более биспролол неэффективен вследствие выраженной десенситизации адренорецепторов в условиях высокой активности симпатико-адреналовой системы.

Литература

1. Стрюк Р.И. Нарушения сердечного ритма при беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 128.
2. Дидина Н.М., Ефимочкина В.И. Структура заболеваний сердца у беременных в современных условиях. Экстрагенитальная патология и беременность. М.: 1986; 44–9.
3. Смирнова Л.М. Беременность и роды при нарушениях ритма сердца. Вопросы охраны материнства и детства. 1971; 4: 62–5.
4. Tateno S., Niwa K., Nakazawa M., Akagi T., Shinohara T., Yasuda T. Arrhythmia and conduction disturbances in patients with congenital heart disease during pregnancy: multicenter study. Circ J. 2003; 67: 992–7.
5. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6: Приложение 2.
6. Meller J., Collaman M.E. Rhythm disorder sand pregnancy. In Gleicher N. ed. Cardiac problems in pregnancy: diagnosis and management of maternal and fetal disease. New York: Alarm R Liss. 1987; 167.
7. Baumgartner H. Reproductive issues in adults with congenital heart disease: arrhythmias during pregnancy: importance, diagnosis and therapy. Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 49 (2): 94–7.
8. Минкин Р.И. Состояние гемодинамики у беременных с артериальной гипертонией и ее коррекция. Автореф. дис...к.м.н. Уфа. Башкирский мед. Институт. МЗ РФ. 1993; 24.
9. Simmons L.A., Gillin A.G., Jeremy R.W. Structural and functional changes in left ventricular during normotensive and preeclamptic pregnancy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002; 283(4): 1627–1633.
10. Зозуля О.В. Течение гипертонической болезни у беременных. Механизмы развития, ранняя диагностика и профилактика осложнений. Автореф. дис... д.м.н. М.: ММА им. И.М.Сеченова. 1997; 45.
11. Poppas A , Shroff S G , Korcars C.E. et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. Circulation. 1997; 95 (10): 2407–2015.
12. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003; 14–18.
13. Абрамченко В.В. Фармакотерапия гестоза. СПб: СпецЛит, 2005; 477.
14. Product information. Tenormin. Zeneca Pharmaceuticals, 2003.
15. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. М.: 2004; 244.
16. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk by Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman and Sumner J. Yaffe. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 1858.
17. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Новый метод прогнозирования и оценки эффективности бета-адреноблокаторов у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 1997; 37 (8): 10–13.