

Распределение частот генотипов в группах больных гипертонической болезнью и здоровых индивидов в зависимости от пола

Мужчины						
Исследуемые группы	Q192R <i>PON1</i>			S311C <i>PON2</i>		
	192Q/Q	192Q/R	192R/R	311S/S	311S/C	311C/C
Больные ГБ (n=67)	36 (53,7)	26 (38,8)	5 (7,5)	33 (49,3)	31 (46,3)	3 (4,5)
Здоровые (n=84)	47 (56,0)	34 (40,5)	3 (3,6)	39 (46,4)	39 (46,4)	6 (7,1)
Критерий различий, χ^2 (p)	0,07 (0,79)	0,04 (0,83)	0,48 (0,49)	0,12 (0,73)	0,00 (0,98)	0,12 (0,73)
Женщины*						
Больные ГБ (n=136)	78 (57,4)	53 (39,0)	5 (3,7)	84 (62,2)	42 (31,1)	9 (6,7)
Здоровые (n=118)	68 (57,6)	48 (40,7)	2 (1,7)	54 (46,2)	55 (47,0)	8 (6,8)
Критерий различий, χ^2 (p)	0,00 (0,96)	0,08 (0,78)	0,33 (0,56)	6,53 (0,01)	6,69 (0,01)	0,04 (0,84)
* - для полиморфизма S311C <i>PON2</i> : больные ГБ (n=135), здоровые (n=117)						

кого типа 311Ser/Ser *PON2* увеличивал риск возникновения заболевания. Однако установленные ассоциации генотипов *PON2* были характерны только для женщин и не наблюдались у мужчин. В литературе отсутствуют данные по функциональной значимости аллелей гена параоксоназы 2. Интересной находкой было то, что полиморфизмы Q192R *PON1* и S311C *PON2* находились в положительном неравновесии по сцеплению друг относительно друга только у больных ГБ. В этой связи, аллель 311Cyt может быть функционально взаимосвязанным с аллелем 192Arg, что, по-видимому, имеет значение для предрасположенности к ГБ. Из медицинских публикаций известно, что аллель 311Cyt *PON2* ассоциируется с повышенным риском развития коронарного атеросклероза [13]. Возможно фенотипический эффект данного аллеля проявляется по-разному в зависимости от гормонального статуса (в частности от уровня эстрогенов) и может частично объяснять причины проявления полового диморфизма в подверженности как к коронарному атеросклерозу, так и к гипертонической болезни у мужчин и женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Методы геной инженерии. Молекулярное клонирование: (пер. с англ.). – М.: Мир, 1984. – 480 с.
2. Мустафина О.Е., Данилова В.В., Зуева Л.П., Туктарова И.А., Сахаутдинова Г.М., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм Q192R гена параоксоназы 1 в популяции татар: анализ ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями, содержанием липидов в крови и грациями возраста // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4., № 5. – С. 233.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
4. Blatter M.C., James R.W., Messmer S. et al. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45: identity of K-45 with paraoxonase // Eur. J. Biochem. – 1993. – Vol. 211. – P. 871–879.
5. Kelso G.J., Stuart W.D., Richter R.J. et al. Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma // Biochemistry. – 1994. – Vol. 33. – P. 832–839.
6. La Du B.N., Aviram M., Billecke S. et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases //

- Chem. Biol. Interact. – 1999. – Vol.14, № 119-120. – P. 379-388.
7. Mackness B., Mackness M.I., Arrol S. *et al.* Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification // FEBS Lett. – 1998. – Vol. 423. – P. 57-60.
 8. Marra M., Marchegiani F., Antonicelli R. *et al.* The PON1192RR genotype is associated with a higher prevalence of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – № 7. – P. 1293-1298.
 9. Mochizuki H., Scherer S.W., Xi T. *et al.* Human PON2 gene at 7q21.3: cloning, multiple mRNA forms, and missense polymorphisms in the coding sequence // Gene. – 1998. – Vol. 15. – № 1-2. – P. 149-157.
 10. Ng C.J., Wadleigh D.J., Gangopadhyay A. *et al.* Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein // J. Biol. Chem. – 2001 – Vol. 276. – № 48. – P. 44444-44449.
 11. Ombres D., Pannitteri G., Montali A. *et al.* The Gln-Arg192 polymorphism of human paraoxonase gene is not associated with coronary artery disease in Italian patients // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1998. – Vol. 18. – P. 1611-1616.
 12. Ranade K., Kirchgessner T.G., Iakoubova O.A. *et al.* Evaluation of the paraoxonases as candidate genes for stroke. Gln192Arg polymorphism in the paraoxonase 1 gene is associated with increased risk of stroke // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 2346-2350.
 13. Sanghera D.K., Aston C.E., Saha N., Kamboh M.I. DNA polymorphisms in two paraoxonase gene (PON1 and PON2) are associated with the risk of coronary heart disease // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62. – P. 36-44.
 14. Schmidt H., Schmidt R., Niederkorn K. *et al.* Paraoxonase PON1 polymorphism Leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 2043-2048.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕТАРДНОЙ ФОРМЫ ДИЛТИАЗЕМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

© *Светый Л.И., * Кулес В.Г.*

**Кафедра общей врачебной практики Курского государственного медицинского университета;
* кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва**

Антиангинальная и гипотензивная эффективность исследована у 40 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса и 43 больных АГ I и II степени повышения АД в течение 12 недель в амбулаторных условиях. Установлена высокая антиангинальная эффективность этизема. При курсовой фармакотерапии этиземом показатели суточного мониторинга свидетельствовали о достоверном снижении среднесуточного, среднедневного и средненочного систолического и диастолического давления, при этом этизем у большинства больных АГ с нарушенным суточным профилем систолического и диастолического давления нормализует основные его параметры. Помимо нормализации АД, этизем существенно улучшает диастолическую функцию левого желудочка, однако масса миокарда левого желудочка за этот же период лечения изменяется в незначительных пределах, а динамика цифровых показателей, отражающих данный процесс, статистически недостоверна.

Ключевые слова: этизем, стабильная стенокардия напряжения, артериальная гипертензия, парные велоэргометрические нагрузки, суточное мониторирование АД, эхокардиографические исследования.

APPLICATION OF DILTIAZEM RETARDANT FORM IN TREATING PATIENTS WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION AT AMBULATORY CLINIC

Svety L.I., Kukes V.G.

**The Department of General Practice of the Kursk State Medical University;
the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases of the
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow**

The study of antianginal and hypotensive efficiency was being performed in 40 patients with ischemic heart disease (IHD), stable stenocardia of effort (moderate-severe) and in 43 patients with arterial hypertension (mild to moderate) within 12 weeks at ambulatory clinic. High antianginal efficiency of Etizem was determined. The indices of blood pressure were evidence of reliable decrease in average daily, average day-time and average night-time blood pressure both systolic and diastolic while taking Etizem. At the same time Etizem therapy normalised blood pressure in most cases of abnormal 24-hours' systolic and diastolic blood pressure profile. Along with these advantages Etizem significantly improved the left ventricle diastolic function but there were no significant changes in the myocardial mass of left ventricle.

Key words: Etizem, stable stenocardia of effort, arterial hypertension, paired veloergometry test, echocardiography, 24-hours' blood pressure monitoring.

Дилтиазем является кардиоселективным блокатором медленных кальциевых каналов (БМКК). Препараты группы производных бензотиазепина хорошо себя зарекомендовали при лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертонией (АГ) в амбулаторных условиях как при монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами. Это подтверждается многочисленными работами [1, 2, 14, 15, 16], в которых доказана способность препарата благоприятно влиять на прогноз ИБС

за счет уменьшения вероятности развития повторного инфаркта миокарда, а также итогами многоцентровых исследований больных АГ, в которых доказана безопасность длительного применения дилтиазема пролонгированного действия и снижение случаев инсультов [2, 6, 8, 12].

Известно, что у больных с АГ выраженные нарушения суточного профиля артериального давления прогностически неблагоприятны. Например, у больных с отсутствием ночного снижения давления или его недоста-

точным снижением, в 10 раз чаще поражаются органы-мишени, связанные с перегрузкой давлением. У подобных больных нередко гипертрофия миокарда левого желудочка, микропротеинурия, церебральные инсульты [13], а при чрезмерном ночном снижении давления имеют место ишемические нарушения кровообращения: обострение ИБС, ишемические инфаркты мозга [4]. В связи с этим представляется актуальным исследование антиангинальной, гипотензивной эффективности и безопасности препарата этизем ("Этифарма", Франция), который относится к ретардным формам производных бензотиазепина с медленным высвобождением активного вещества, каждая таблетка содержит 180 мг дилтиазема хлорида.

Целью исследования явилась оценка антиангинальной и гипотензивной эффективности и безопасности пролонгированного БМКК – этизема при длительной монотерапии в амбулаторных условиях у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса и АГ I и II степени повышения АД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 40 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (мужчины, средний возраст составлял $55,8 \pm 2,4$ лет), из них у 20 (50%) больных отмечалась АГ I и II степени повышения АД. Обязательным условием включения пациентов в группы явилось их согласие на проведение исследования. Все больные со стабильной стенокардией напряжения, включенные в исследование в ходе выполнения велоэргометрической нагрузки (ВЭН) отмечали развитие классического ангиального приступа, при этом на электрокардиограмме регистрировались "ишемические" изменения конечной части желудочкового комплекса (горизонтальная или медленно косонисходящая депрессия сегмента ST глубиной не менее 1 мм и продолжительностью от точки J ≥ 80 мсек.). Регистрация ЭКГ при проведении ВЭН проводилась на трехканальном электрокардиографе "Кардиостат 3Т" фирмы "Сименс-Элема" (Швеция). Тяжесть заболевания позволяла

превратить прием антиангинальных препаратов (за исключением сублингвального приема нитроглицерина для купирования стенокардии) за 7 дней до начала исследования. За исходный уровень частоты приступов стенокардии и потребления нитроглицерина брались их средние значения за последние три дня перед началом исследования. Всем больным были проведены острые фармакологические пробы с однократным приемом внутрь 180 мг этизема. Интервал между проведением парных ВЭН – до и после приема препарата, составлял 3 часа, плацебо – 1 час. После завершения острых фармакологических проб (ОФП) всем больным проводилось курсовое назначение 180 мг этизема 2 раза в день. Повторные парные ВЭН проводились через 4 недели на фоне курсового лечения этиземом. Исследование также было проведено 43 больным со стабильной АГ I и II степени повышения АД. Средний возраст составил $56,3 \pm 2$ года, из них 19 женщин и 24 мужчины. Давность АГ составила в среднем $12,3 \pm 1,3$ года. За неделю до включения в исследование всем больным отменялась предшествующая гипотензивная терапия. Средняя эффективная доза этизема составила 339,1 мг/сут, 38 больных (88,4%) принимали этизем в дозе 180 мг 2 раза в день, 5 пациентов (11,6%) – 180 мг 1 раз в сутки. Курсовая монотерапия этиземом больных АГ I-II степени в течение 12 недель. Всем больным до и через 6 и 12 недель на фоне курсовой фармакотерапии этиземом проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием комплекса ERGOSCAN-24 ("Ergoline", Германия). Определяли следующие показатели СМАД [7]:

- среднесуточное, среднедневное и средненочное систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД);
- вариабельность САД и ДАД по величине стандартного отклонения в течение суток, дня и ночи;
- нагрузку давлением или индекс времени – ИВ (процент показателей АД более 140/90 мм рт.ст. днем и 120/80 мм рт.ст. ночью);
- показатель, характеризующий суточный профиль АД, определяли по степени ночного снижения САД и ДАД по формуле: $(\text{среднее дневное САД} - \text{среднее ночное САД}) \times 100\%$

среднее дневное САД; (среднее дневное ДАД – среднее ночное ДАД) $\times 100\%$ / среднее дневное ДАД;

- по степени ночного снижения (СНС) у больных определяли тип суточной кривой АД – нормальный суточный ритм – "dipper" (СНС=10-20%); с отсутствием или недостаточным ночным снижением АД – "non-dipper" (СНС<10%); больные с "ночной" гипертонией, у которых ночное АД превышает дневные значения – "night-peaker" (СНС<0%) и больные с чрезмерным ночным снижением АД – "over-dipper" (СНС>20%).

Эхокардиографические (ЭхоКГ) исследования проводились до и через 12 недель курсового лечения всем больным АГ этизмом на аппарате LOGIQ 400 SM датчиком 2,4 МГц в положении больного лежа на левом боку. Измерения осуществлялись в М-, В-, постоянно-волновом и импульсном доплеровском режимах. Конечнo-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) определялся в М-режиме из парастерального доступа по продольной оси и корригировался по режиму в В-режиме из 4-х камерного апикального доступа. Поперечный размер левого предсердия (ЛП) определялся из 4-х камерной апикальной позиции. Ударный объем (УО) ЛЖ определялся по интегральной скорости на аортальном клапане и площади отверстия клапана, рассчитанной по измерению интегральной скорости на уровне отверстия клапана и в выводящем тракте ЛЖ. Рассчитывались ударный и сердечный индексы (УИ и СИ). Фракция выброса (ФВ), степень передне-заднего укорочения (dS), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась в М-режиме из парастерального доступа по продольной оси (по Teichholz). Определялось время изоволюмического расслабления (ВИР) ЛЖ, время замедления скорости раннего диастолического наполнения (ВЗ) ЛЖ, соотношение пиковых скоростей раннего диастолического и предсердного наполнения Е/А. Измерения проводились в 5 последовательных сердечных циклах с вычислением среднего значения [11].

Итоговая статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартных методов вариационной

статистики, корреляционного и регрессивного анализа. Оценку достоверности различий между парными и независимыми выборками проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе динамики показателей толерантности к физической нагрузке (ТФН) после однократного приема 180 мг этизема наблюдался достоверный ($p<0,05$) рост времени физической нагрузки (ВФН) и времени появления депрессии сегмента ST (ВПД) в среднем на $2,5\pm0,6$ мин и $2,3\pm0,2$ мин (на 41,7% и 57,9%) соответственно по сравнению с исходными показателями. Плацебо достоверного антиангинального действия не оказывал. При оценке гемодинамических показателей в покое после однократного приема этизема выявлено достоверное ($p<0,05$) снижение ЧСС на 7,5%, систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) на 9,2% и 10,9% соответственно, а также достоверное ($p<0,001$) изменение двойного произведения (ДП) на 15,8% по сравнению с исходными данными. При сравнимых нагрузках были выявлены аналогично направленные сдвиги гемодинамики. Так, отмечено уменьшение ЧСС на 6%, САД на 6,7%, ДАД на 5% и ДП на 11,3%. В конце физической нагрузки уровень ЧСС незначительно повышался ($p<0,05$), ДАД достоверно понижалось (-6,1%). Достоверного влияния этизема на САД и ДП в конце ВЭН не отмечалось ($p>0,05$). Как видно из данных таблицы 1 антиангинальная эффективность при курсовом применении этизема достоверно ($p<0,05$) проявлялась в урежении приступов стенокардии и уменьшении потребления нитроглицерина на 69,4% и 71,3% соответственно. Увеличилось время физической нагрузки на 43,3% и время появления депрессии сегмента ST глубиной в 1 мм на 72,8% по сравнению с этими показателями до проведения лечения, что свидетельствует о хорошем антиангинальном эффекте этизема. Глубина депрессии сегмента ST в конце нагрузки уменьшилась на – 16,7%. Таким образом, этизем обладает выраженным антиан-

гинальным эффектом, что согласуется с дан- ны-

Таблица 1

Антиангинальная эффективность этизема на фоне курсового применения

	ПНГ	ЧПС	ВФН	ВПД	DST
До лечения	8,0±1,2	6,2±0,8	6,0±0,3	3,8±0,3	1,8±0,2
На фоне курсового лечения этиземом	-5,7±1,1*	-4,3±0,7*	2,6±0,2*	2,8±0,3*	-0,3±0,1*

Примечание:

ПНГ – потребление нитроглицерина для купирования приступов стенокардии в среднем за день, ЧПС – частота приступов стенокардии в день, ВФН – времена физической нагрузки (мин), ВПД – времени появления депрессии сегмента ST глубиной в 1 мм (мин), DST – глубина депрессии сегмента ST в конце нагрузки (мм).

* – изменения достоверны по сравнению с периодом до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика показателей СМАД на фоне лечения этиземом больных АГ

Показатели СМАД	Уровень АД, мм рт.ст.	Нагрузка давлением (%)	Вариабельность АД (%)
Среднее суточное САД	<u>154, 2 ±4,2</u> 136,7±3,6**	<u>86,31±4,5</u> 59,12±4,0**	<u>14,98±1,6</u> 13,92±1,2
Среднее суточное ДАД	<u>94,8±5,6</u> 83,0±4,8**	<u>75,51±2,7</u> 44,13±2,1***	<u>11,93±0,9</u> 10,67±0,5
Среднее дневное САД	<u>155,4±8,4</u> 137,2±7,3**	<u>83,0±4,8</u> 47,0±4,3***	<u>15,7±2,1</u> 13,85±1,6
Среднее дневное ДАД	<u>97,6±3,4</u> 85,1±2,8**	<u>74,53±5,0</u> 38,31±3,6***	<u>11,83±0,7</u> 10,31±0,4
Среднее ночное САД	<u>146,5±4,9</u> 132,0±4,4*	<u>90,32±3,0</u> 73,4±2,1*	<u>14,25±1,4</u> 14,03±0,8
Среднее ночное ДАД	<u>89,3±3,6</u> 79,0±3,1*	<u>70,45±2,9</u> 49,27±2,3*	<u>12,13±1,1</u> 11,09±0,5

Примечание:

числитель – до лечения, знаменатель – на фоне лечения (через 12 недель).

* – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения, ** – $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения,

*** – $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения.

ми других авторов [1, 2, 15]. Направленность влияния этизема на гемодинамику на фоне курсового применения была такой же, как и при однократном приеме. У 33% больных реакция сердечно-сосудистой системы на нагрузку стала по нормотоническому типу. При курсовом лечении больных ИБС изучалось влияние этизема на атриовентрикулярную проводимость. На фоне курсовой фармакотерапии этиземом не отмечалось удлинение интервалов P-Q и Q-T на ЭКГ, т.е. препарат не вызывал отрицательный дромотропный эффект. При анализе ЧСС определено достоверное ($p < 0,05$) снижение данного показателя (на 10,1%). Следовательно, препарат не вызывает отрицательный дромотропный эффект, а отрицательное хронотропное дей-

ствие этизема выражено весьма умеренно, что также отмечают другие авторы исследований пролонгированных форм дилтиазема [1, 2]. При проведении оценки показателей СМАД после проведенного курсового лечения в течение 12 недель больных АГ этиземом отмечалось достоверное снижение среднесуточного САД и ДАД на 11,3% и 12,4% соответственно. Среднедневные и показатели САД и ДАД уменьшились на 13,3% и 12,8%, а среднечасовые – на 9,9% и 11,5% соответственно. При этом цифровые величины нагрузки систолическим и диастолическим давлением (индекс времени) в течение суток достоверно уменьшились с 86,31 % до 59,12% и с 75,51% до 44,13%, соответственно, преимущественно за счет дневных показателей,

которые снизились с 83,0% до 47,0% и с 74,53% до 38,31%, соответственно (табл. 2). Оценка суточного профиля АД у больных АГ показала, что до назначения лечения этизем нормальный суточный профиль САД и ДАД отмечен у 25,6% и 30,2% больных соответственно (dippers). Отсутствие или недостаточное ночное снижение САД и ДАД было определено у 58,1% и 51,2% пациентов соответственно (non-dippers). Больные с "ночной" гипертонией для САД и ДАД составили соответственно 16,3% и 11,6% (night-peakers), а с чрезмерным ночным снижением ДАД – 7,0% (over-dippers). В результате анализа показателей СМАД выявлено, что этизем при курсовом применении не оказывал достоверного влияния на суточный профиль САД.

При изучении влияния этизема на суточный профиль ДАД у больных АГ было отмечено, что препарат достоверно не оказывал влияние на СНС ДАД у больных с нормальным суточным профилем ДАД (dippers). У больных с отсутствием или при недостаточном ночном снижении ДАД (non-dippers) показатель СНС ДАД практически нормализовался (до 10,5%) и у большинства больных (83,6%) отмечалось восстановление нормального суточного ритма ДАД, то есть они характеризовались как dippers. В группе больных с "ночной" гипертонией этизем также достоверно улучшал только суточный ритм

ДАД ($p < 0,05$). Этизем оказывал положительный эффект на динамику показателя СНС ДАД (снижение с 23,6% до 12,6%, $p < 0,05$) у больных с чрезмерным ночным снижением ДАД (over-dippers), что приводило к нормализации суточного ритма ДАД у данной группы пациентов (рис. 1). Таким образом, выявленные особенности влияния этизема на суточный ритм АД необходимо учитывать при дифференцированном назначении фармакотерапии больных АГ.

В результате изучения динамики вариабельности АД на фоне курсового лечения этиземом отмечено достоверное уменьшение исходно повышенной вариабельности ДАД (среднесуточной и в период бодрствования) при $p < 0,05$. В целом по группе антигипертензивная терапия этиземом снижала скорость утреннего подъема САД на 24,7% и ДАД на 32,9% ($p < 0,05$). Через 12 недель монотерапии этиземом нормализация САД в течение периода бодрствования достигнута у 61%, в период сна – у 50%, за сутки – у 55,5%. Нормализация ДАД достигнута у 66% больных во все указанные периоды.

При эхокардиографическом исследовании больных АГ I-II степени до назначения лечения этиземом признаки гипертрофии миокарда ЛЖ отмечались у 29 больных (67,4%): утолщение МЖП – у 17 больного, утолщение МЖП и ЗСЛЖ – у 7 больных, увеличение размера

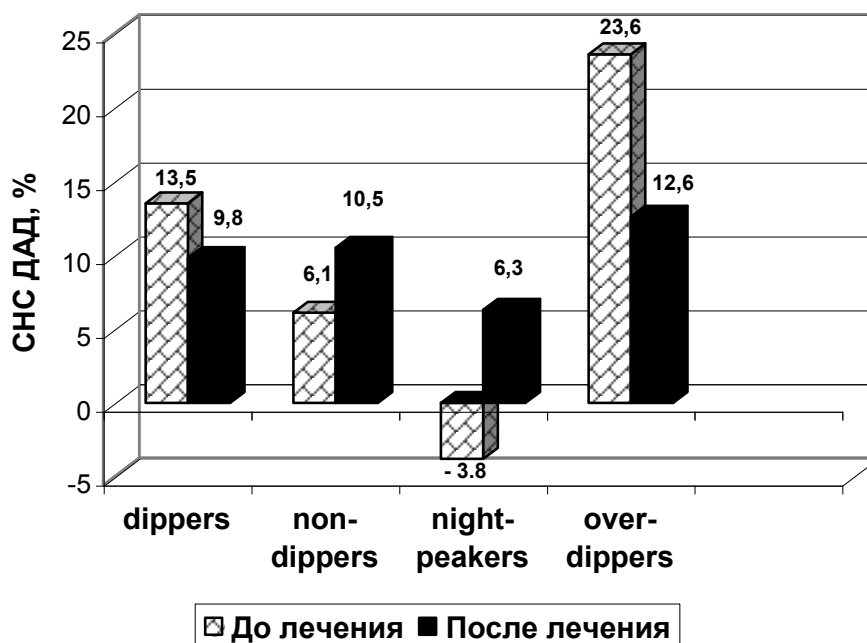


Рис. 1. Влияние этизема на степень ночного снижения ДАД до и после курсового применения.