

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА С ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ «ГАЛАВИТ» НА ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

© *Архипова С.Н., Стрижова Н.В., Литвицкий П.Ф., Ананченко В.Г.*

Кафедра госпитальной терапии № 2, кафедра патофизиологии лечебного факультета
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва
E-mail: litvicki@mma.ru

Согласно данным экспертов ВОЗ, во многих странах мира, включая Россию, отмечается дальнейший рост заболеваемости различными формами патологии сердечно-сосудистой системы. Основной причиной этого является высокая заболеваемость атеросклерозом и гипертонической болезнью, приводящими к инфаркту миокарда и инсульту. Особое значение в повышении риска возникновения этих осложнений эссенциальной гипертензии имеет ее кризовое течение. Сочетанное применение гипотензивных препаратов и иммуномодулятора «Галавит» у пациентов с артериальной гипертензией позволяет существенно улучшить их самочувствие к 28 суткам лечения в 1,9–2,2 раза; уменьшить время снижения АД с гипертонзивного уровня до 140–130/80 мм рт.ст. (в 1,8–2 раза); сократить сроки пребывания пациентов в стационаре в 1,7–2 раза.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, патогенез, препарат с иммуномодулирующим действием «Галавит».

IMMUNOMODULATING EFFECT OF «GALAVIT» INFLUENCE ON ARTERIAL HYPERTENSION PATHOGENESIS AND CLINICAL PICTURE

Arkhipova S.N., Strizhova N.V., Litvitskiy P.F., Ananchenko V.G.

Department of Hospital Therapy N 2, Pathophysiology Department of the Medical Faculty
of the I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

The case rate of cardiovascular diseases has enlarged in the world greatly, including Russia. Increasing of such diseases as atherosclerosis and arterial hypertension leads to the occurrence of myocardial infarction and insult as a principal cause of mortality. Application of a combination of hypotensive preparations and immunomodulator «Galavit» in complex treatment of patients with arterial hypertension allows to improve the condition to 28 days in 1,9–2,2 times; to reduce the period of depression of arterial pressure to 140–130/80 mm Hg. in 1,8–2 times; to reduce average length of patients' stay in a hospital in 1,7–2 times.

Keywords: essential hypertension, pathogenesis, preparation «Galavit».

Согласно данным экспертов ВОЗ, в России сердечно-сосудистые заболевания уже более 10 лет занимают первое место в структуре смертности трудоспособного населения [3, 8, 16]. Основной причиной этого считается рост заболеваемости населения атеросклерозом и гипертонической болезнью, приводящими к инфаркту миокарда и инсультам [4, 5, 8, 12]. Одним из основных факторов риска этих грозных осложнений является кризовое течение эссенциальной гипертензии [4, 5, 8, 12]. В последнее время отмечается тенденция к усугублению тяжести течения гипертонической болезни в связи с повышением частоты гипертонических кризов [10, 13, 14, 17, 18]. Эти факты делают актуальной задачу поиска препаратов с эффективным гипотензивным действием, а также их различных комбинаций. Такой подход к лечению пациентов с гипертонической болезнью позволил за последние 20 лет в США снизить частоту гипертонических кризов до 1% [13, 17]. Есть фактические основания считать эффективными схемы лечения гипертонических кризов, сочетающие ги-

потензивные препараты и средства, предотвращающие дисфункцию сосудистого эндотелия [8].

Ранее нами выявлена терапевтическая эффективность сочетания гипотензивных препаратов и плазмафереза у пациентов с гипертонической болезнью. При проведении такой терапии течение заболевания становилось более благоприятным, а дозы гипотензивных препаратов уменьшались [2]. Кроме того, плазмаферез оказывал иммуномодулирующее действие [2]. Учитывая этот факт, мы сочли обоснованным включить в схему комплексной гипотензивной терапии препарат с иммуномодулирующим свойством – «Галавит». Известно, что этот препарат оптимизирует состояние системы иммунобиологического надзора человека [9, 15], а также обладает противовоспалительным, антиоксидантным и мягким анксиолитическим действием [6, 9, 11, 15].

В настоящей работе поставлена цель изучить влияние препарата с иммуномодулирующим действием «Галавит» на клиническое течение эссенциальной артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 58 пациентов (30 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 50 до 75 лет, находившихся на лечении в ГКБ № 63 с диагнозом «Гипертоническая болезнь» II стадии с кризовым течением (критерии неосложнённого гипертонического криза по JNC VI, 1997 и JNC VII, 2003) [13, 18]. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Из них 29 человек (основная группа) методом случайной выборки на протяжении 10 суток получали препарат «Галавит» по 100 мг ежедневно (в свечах ректально) в сочетании со стандартной гипотензивной терапией. Эта группа была разделена (в зависимости от особенностей патогенеза гипертензии) на 2 подгруппы. У первой заболевание протекало с признаками преимущественного повышения проницаемости клеточных мембран для катионов, а у второй – активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

В первую подгруппу вошли 14 человек (средний возраст $59,6 \pm 3,2$ лет; длительность заболевания $12,6 \pm 2,7$ лет; среднее систолическое АД при поступлении $200,7 \pm 9,2$ мм рт.ст.). Вторую подгруппу составили 15 пациентов (средний возраст $61,2 \pm 4,4$ лет, длительность заболевания $11,8 \pm 2,9$; среднее систолическое АД при поступлении $204,7 \pm 6,9$ мм рт.ст.). Контрольная группа также была разделена с учетом особенностей патогенеза артериальной гипертензии на две подгруппы: в первую вошли 14 человек (средний возраст $59,9 \pm 3,5$ лет, длительность заболевания $8,9 \pm 2,4$ лет, среднее систолическое АД при поступлении $200,7 \pm 7,3$ мм рт.ст.). Вторую подгруппу составили 15 пациентов (средний возраст $65,5 \pm 3,4$ лет, длительность заболевания $11,5 \pm 3,0$ лет среднее систолическое АД при поступлении $204,7 \pm 7,2$ мм рт.ст.). Пациенты основной и контрольной групп не отличались друг от друга по полу, возрасту, продолжительности заболевания и уровню артериального давления при поступлении в стационар.

Влияние препарата с иммуномодулирующими свойствами «Галавит» на клиническое течение болезни оценивалось по изменению самочувствия пациентов, темпа нормализации артериального давления и продолжительности госпитализации. Для определения самочувствия при поступлении в стационар, а также на 2-й и 4-й неделях исследования пациентам была предложена разработанная нами оригинальная анкета. В ней по 11 критериям оценивалось их самочувствие при поступлении и на фоне лечения по десятибалльной шкале за каждый ответ.

В исследование не включались пациенты, у которых в анамнезе был инфаркт миокарда, инсульт, заболевание почек, эндокринные и системные иммунопатологические заболевания.

Пациентам обеих групп проводилось комплексное лечение, включавшее ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы и тиазидные диуретики.

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с использованием пакета прикладных статистических программ для персонального компьютера – Statistica 6.0. Так как распределение количественных признаков не соответствовало закону нормального распределения, то при анализе данных использовались непараметрические методы анализа. Уровень значимости оценивался по непараметрическому критерию Уилкоксона, t – критерию Стьюдента. Достоверным считалось различие средних показателей при уровне значимости 95% ($p < 0,05$). Корреляции рассчитывались по критерию Спирмена непараметрическим методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Самочувствие больных до исследования. При обследовании пациентов и анализе результатов анкетирования были выявлены различия в сроках госпитализации в стационар от начала гипертонического криза. По этому показателю исследуемые были разделены на две группы: госпитализированные в 1 сутки неосложнённого гипертонического криза (28 человек или 48,3%) и поступившие в стационар на 2-4 сутки неосложнённого гипертонического криза (30 человек, что составило 51,3%).

Из первой группы 7 пациентов жаловались на появление во время криза тупой головной боли, 6 – на мелькание «мушек» перед глазами, 5 – на состояние возбуждения, 3 – на гиперемия лица, 4 – на тахикардию, 3 – на тошноту (рис. 1).

Во второй группе в условиях гипертонического криза развивалась пульсирующая головная боль у 7 пациентов, бледность кожных покровов – у 5, брадикардия – у 5, заторможенность – у 3, тошнота – у 3, рвота – у 2, «мушки» перед глазами – у 3 (рис. 2).

Как следует из рисунков 1 и 2, у пациентов, поступивших в стационар, самыми распространёнными жалобами были головные боли: тупая («ишемическая») или пульсирующая («лижворная») [13]. Указанные разновидности головной боли описаны Г.Ф. Лангом [5]. Он полагал, что характер болей при гипертоническом кризе отражает способность сосудистого русла к адаптации

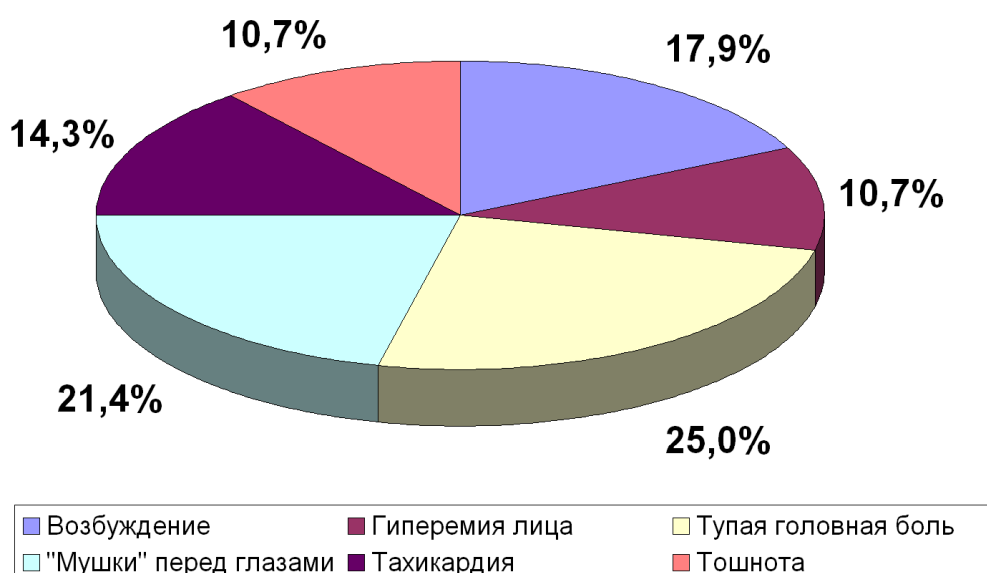


Рис. 1. Жалобы пациентов, поступивших в стационар на 1 сутки гипертензивного криза.

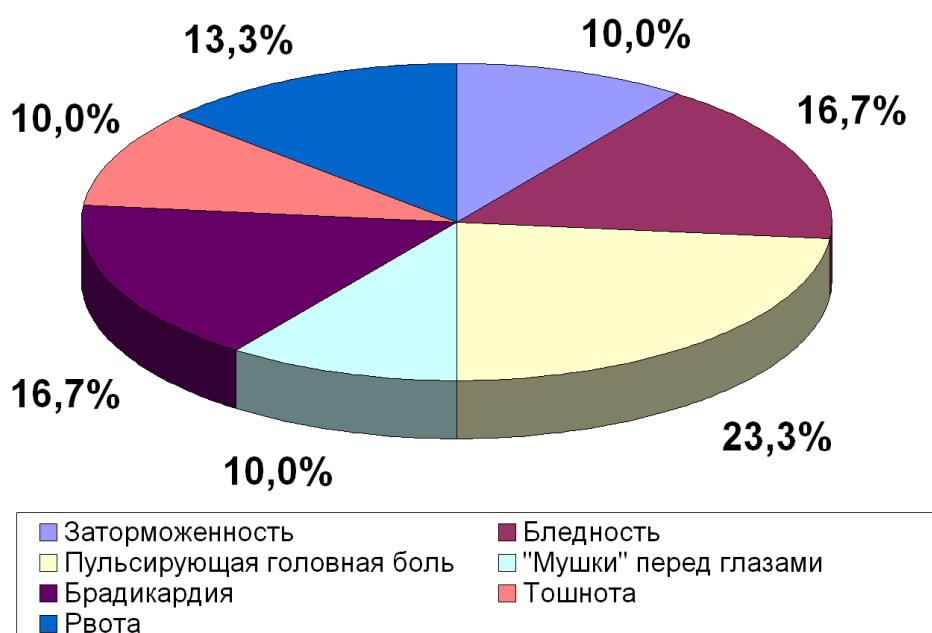


Рис. 2. Жалобы пациентов, поступивших в стационар на 2-4 сутки гипертензивного криза.

при повышении АД. Тупая «ишемическая» головная боль возникает в результате меньшей степени сужения внутричерепных артериальных сосудов по сравнению с таковой у периферических артериол. Наличие пульсирующей «ликворной» боли свидетельствует об отсутствии адаптивного сужения внутричерепных артериол (Беилис-феномен) [8, 13, 14]. Позднее это было подтверждено в ряде исследований [5, 8]. М.С. Кушаковский в монографии «Эссенциальная гипертензия» описал взаимосвязь между развитием «ликворной» головной боли и усугублением дисфункции сосудистого эндотелия [8].

Таким образом, наличие симптомов «ликворной» головной боли у пациентов, страдающих

гипертонической болезнью, свидетельствует о существенном поражении сосудистого русла и более тяжелом клиническом течении заболевания, чем у пациентов с признаками «ишемической» головной боли [8, 13].

Для исключения субъективного аспекта ощущения головных болей проявления сосудистого мозгового синдрома при эссенциальной гипертензии дифференцируют на общемозговые и очаговые. К общемозговым относят головные боли, «мушки» перед глазами и тошноту. К очаговым – заторможенность, рвоту, нарушение зрения (отек диска зрительного нерва) [8]. Как видно из рис. 1, для пациентов первой группы свойственно наличие при гипертензивном кризе лишь общемозго-

вых симптомов. У пациентов второй группы при гипертензивном кризе отмечается не только появление очаговых мозговых симптомов (заторможенности и рвоты), но и их преобладание над общемозговыми симптомами по частоте (рис. 2).

Таким образом, есть основания считать, что для пациентов первой группы характерно снижение адаптивных свойств сосудистого русла к резкому повышению АД. При развитии гипертензивного криза это проявляется общемозговыми симптомами [7, 8, 13, 18]. Для второй группы свойственно появление очаговых мозговых симптомов, что связано с истощением адаптивных механизмов стенок артериол к повышенному АД [7, 8, 13, 18]. Отсутствие такой реакции свидетельствует о большей степени поражения сосудов головного мозга и других органов-мишеней у этих пациентов [1, 8, 13, 18], об усугублении у них дисфункции эндотелия и, следовательно, о более тяжелом клиническом течении заболевания [1, 7, 8, 13, 18].

В литературе описано несколько значимых и взаимосвязанных патогенетических звеньев гипертонической болезни: 1) нейрогенное (Ланг Г.Ф.) [5, 8]; 2) «мембраногенное» (нарушение транспорта катионов через клеточную мембрану [8, 13, 14]); 3) «эндокринно-почечное» (активация РААС [5, 8, 13]); 4) дисрегуляторное (доминирование вазопрессорных влияний над депрессорными) [8].

Нейрогенный механизм рассматривался как ведущий в патогенезе гипертонической болезни в 50-60-х годах прошлого столетия. Позднее было установлено, что он характерен в основном для пограничной артериальной гипертензии и гипертензивного криза [5, 8, 13].

Нарушение транспорта катионов через клеточную мембрану является одним из «ранних» патогенетических звеньев развития эссенциальной гипертензии [2, 3, 5, 13]. Некоторые исследователи считают его основным среди факторов наследственной предрасположенности пациентов к артериальной гипертензии [5, 18]. В основе этого механизма лежит повышение проницаемости мембраны клеток (эндотелия, гладкомышечных клеток сосудистой стенки, кардиомиоцитов и др.) не только для ионов Ca^{2+} , но и для Na^+ , K^+ и Cl^- ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ ко-транспорт) [8, 13, 18]. Нарушения структуры клеточной мембраны, а также ионных переносчиков способствуют накоплению избытка ионов кальция и натрия в клетках стенок сосудов, приводящему к существенному увеличению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и гиперактивации симпатoadренальной системы [5, 8, 13, 18]. Для клиники гипертензивного криза при данном патогенетическом меха-

низме характерно доминирование общемозговых симптомов [3, 5, 14, 10].

Активация РААС является наиболее изученным и часто встречающимся патогенетическим звеном гипертонической болезни [4, 5, 10, 13]. Основой этого механизма служит усугубление дисфункции сосудистого эндотелия под воздействием ангиотензина II [8, 14, 18]. Особенностью его является преобразование ангиотензиногена в ангиотензин II не только в плазме крови, но и в миокарде, головном мозге, сосудистых стенках и нейтрофилах [8, 13]. Активация этого механизма при гипертензивном кризе характеризуется развитием очаговых симптомов мозгового синдрома (заторможенности, рвоты) наряду с общемозговыми признаками [4, 8, 13].

Таким образом, при анализе жалоб пациентов на момент их поступления в стационар, а также клинических проявлений гипертензивного криза есть основания допускать, что у пациентов первой группы (госпитализированных в 1 сутки гипертензивного криза) в патогенезе заболевания преимущественное значение имеет повышение проницаемости клеточных мембран для катионов, а у второй группы (поступивших на 2-4 сутки развития гипертензивного криза) – преимущественная активация РААС. Подтверждением этому служит тот факт, что при уменьшении дозы антагониста кальция пациентам первой группы, или ингибитора АПФ – второй, наблюдалось существенное повышение АД (со 130-140/80 до 160-170/90 мм рт.ст.).

Самочувствие пациентов. При поступлении все больные оценивали своё субъективное состояние на уровне 4 баллов (рис. 3).

Критериями улучшения самочувствия в условиях стационарного лечения являлись восстановление чувства бодрости, повышение физической активности, толерантности к физическим нагрузкам, повышение работоспособности. К 14 суткам исследования у пациентов с артериальной гипертензией, патогенез которой включал механизм повышения проницаемости мембран для ионов, и лечившихся комбинацией гипотензивных средств с иммуномодулятором «Галавит» самочувствие улучшилось по сравнению с поступлением в стационар и составило 6 баллов по 10-балльной шкале. У больных с таким механизмом, но лечившихся по стандартной схеме, улучшение состояния было не столь выраженным и не превышало 5,3 балла по 10-балльной шкале. Пациенты, у которых патогенетической основой развития гипертонической болезни была активация РААС, лечившихся как сочетанием гипотензивных препаратов и галавита, так и по традиционной схеме, оценили своё самочувствие к 14 суткам в среднем

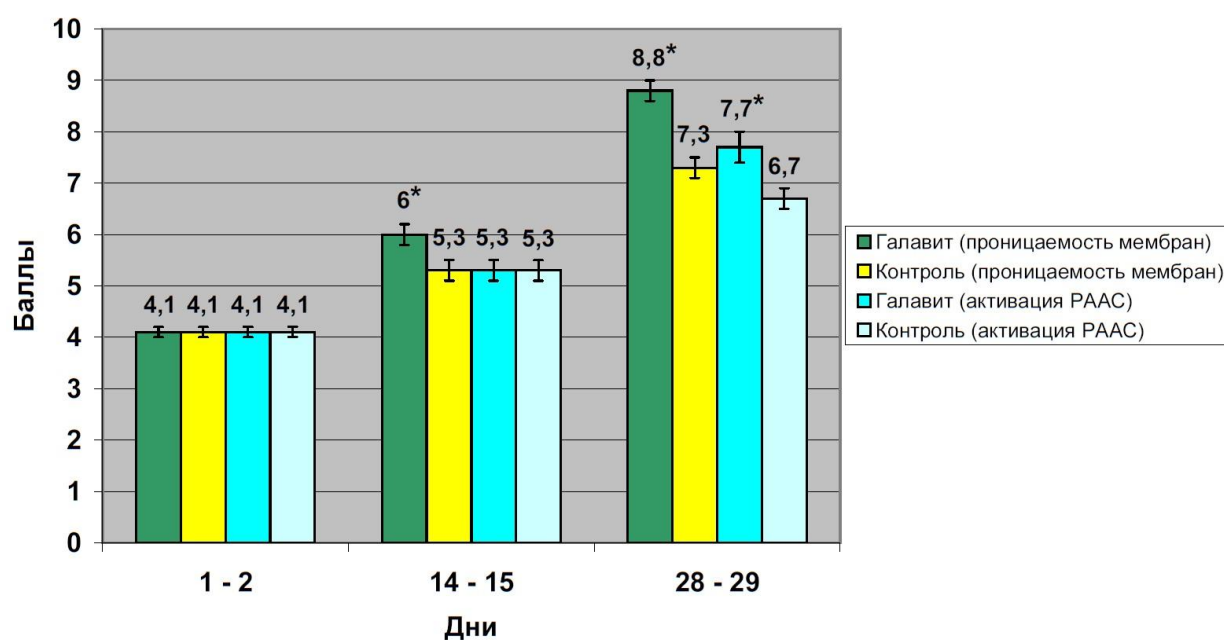


Рис. 3. Субъективная оценка пациентами своего состояния (10-балльная шкала, 4 недели исследования).

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с соответствующим контролем.

на 5,3 балла по 10-балльной шкале. Это было в 1,3 раза выше, чем при поступлении в стационар. Отсюда следует, что к 14 суткам лечения самочувствие существенно улучшилось только у пациентов с механизмом развития артериальной гипертензии, включавшим повышение проницаемости клеточных мембран и принимавших галавит.

При анкетировании на 28 сутки исследования пациенты с механизмом развития артериальной гипертензии в связи с повышением ионной проницаемости мембран, принимавшие галавит, оценили своё самочувствие в среднем на 8,8 балла по 10-балльной шкале (рис. 3). Такая оценка в 2,2 раза выше, чем при поступлении в стационар, и в 1,21 раза выше, чем у больных с аналогичным патогенезом заболевания на фоне только стандартной гипотензивной терапии. Пациенты с таким же патогенезом заболевания, но лечившиеся только гипотензивными средствами, оценили улучшение своего самочувствия не более чем в 7,3 балла (см. рис. 3). Оценка состояния больных, у которых в основе развития эссенциальной гипертензии была активация РААС, и лечившихся в стационаре сочетанно (средствами традиционной терапии в комбинации с иммуномодулятором «Галавит») возросла в среднем до 7,7 балла по 10-балльной шкале. Самочувствие пациентов улучшилось по сравнению с началом лечения в 1,9 раза и было лучше, чем у больных с аналогичным патогенетическим механизмом на фоне традиционного лечения. Пациенты, у которых основой патогенеза гипертонической болезни была активация РААС, и принимавшие в стационаре только гипотензивные средства ощутили улучшение общего самочувствия только к концу четвертой

недели (рис. 3). Оценки состояния этой категории больных оказались равными в среднем 6,7 балла по 10-балльной шкале.

Таким образом, наиболее выраженное улучшение самочувствия наблюдалось у пациентов с гипертонической болезнью, патогенез которой включал в качестве основного механизма повышение проницаемости клеточных мембран для катионов, и лечившихся гипотензивными средствами в сочетании с иммуномодулятором «Галавит». Следует отметить, что повышение оценки самочувствия у этих больных проходило в более короткие сроки, чем у пациентов, лечившихся по той же схеме, но у которых основой патогенеза заболевания являлась активация РААС. Кроме того, эти пациенты отметили улучшение самочувствия только к 28 суткам после начала терапии.

Для исключения субъективного аспекта оценки пациентами своего состояния на фоне проводимой терапии, у них была изучена динамика двух объективных показателей: артериального давления и продолжительность их госпитализации.

Артериальное давление. Как видно из рис. 4, на фоне терапии больных с гипертонической болезнью, патогенез которой включал в качестве основного звена патогенеза повышение проницаемости клеточных мембран для катионов, и лечившихся гипотензивными средствами в сочетании с иммуномодулятором «Галавит» артериальное давление (АД) стабилизировалось на уровне $137,5 \pm 3,7$ мм рт.ст. уже на 6-е сутки после начала лечения. Это статистически достоверно быстрее (в 2 раза), чем у пациентов с аналогичным патогенезом болезни, но в условиях стандартной ги-

потензивной терапии (систолическое давление в группе контроля составляло $172,5 \pm 5,9$ мм рт.ст.).

У пациентов с гипертонической болезнью, в качестве основного звена патогенеза которой являлось повышение проницаемости клеточных мембран для катионов, и лечившихся гипотензивными средствами в сочетании с иммуномодулятором «Галавит», отмечалось сохранение статистически достоверной разницы между значениями АД на 9-е и 12-е сутки исследования. На 16-е сутки у этих больных отмечалось максимальное снижение АД: если у пациентов основной группы систолическое АД снизилось до $120,7 \pm 2,7$ мм рт.ст., то в контрольной группе до $128,6 \pm 5,0$ мм рт.ст. ($p > 0,001$) (рис. 4). На 28-е сутки исследования у больных артериальной гипертензией с повышением проницаемости мембран для катионов АД было на уровне 130 мм рт.ст. ($p > 0,001$) (см. рис. 4). При этом у пациентов, получавших только гипотензивные препараты, среднее АД становилось нестабильным уже на 10–11 день после выписки из стационара.

У больных артериальной гипертензией с активацией РААС и лечившихся сочетанно, АД стабилизировалось на уровне $139 \pm 3,3$ мм рт.ст. на 9 сутки, что статистически достоверно ($p < 0,001$) быстрее (в 1,8 раза), чем у пациентов с таким же патогенезом, но лечившихся только гипотензивными препаратами (систолическое АД в группе контроля составляло $159,3 \pm 6,1$ мм рт.ст.).

Из полученных данных также следует, что у больных артериальной гипертензией с активацией РААС, принимавших как галавит, так и гипотензивные препараты, отмечалось сохранение статистически достоверной разницы между значениями АД на 9-е, 12-е и 16-е сутки лечения. На 16-е сутки у больных с таким патогенезом заболевания

отмечалось максимальное снижение АД (в основной группе АД снизилось до $124,7 \pm 4,2$ мм рт.ст., а в контрольной до $138,7 \pm 3,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). На 28-е сутки у больных артериальной гипертензией с активацией РААС АД было на уровне 140–145 мм рт.ст. ($p > 0,05$). При этом у пациентов с таким патогенезом болезни, получавших только гипотензивные препараты, стабильные цифры АД сохранялись лишь в течение 5-7 суток после госпитализации.

Длительность госпитализации. Больные артериальной гипертензией, у которых основой ее развития было преимущественное повышение проницаемости мембран для катионов, принимавшие галавит, находились на стационарном лечении в среднем $8 \pm 0,8$ суток. Это в 2 раза меньше, чем у пациентов с аналогичным патогенезом, принимавших только гипотензивные средства ($p < 0,001$). Длительность госпитализации в группе контроля составила $15,3 \pm 0,8$ суток) (рис. 5). У больных артериальной гипертензией с активацией РААС и получавших иммуномодулятор срок госпитализации в среднем достигал $10,7 \pm 0,7$ суток. Это в 1,7 раза меньше, чем у пациентов с аналогичным патогенезом, но лечившихся только гипотензивными препаратами ($p < 0,001$).

Таким образом, введение препарата с иммуномодулирующим действием «Галавит» в схему комплексного лечения пациентов с гипертонической болезнью позволяет, в зависимости от варианта ее патогенеза, существенно сократить время достижения нормализации АД (почти в 2 раза), сроки госпитализации больных (в 1,7-2 раза), а также ускорить процесс улучшения их самочувствия (в 1,9-2,2 раза).

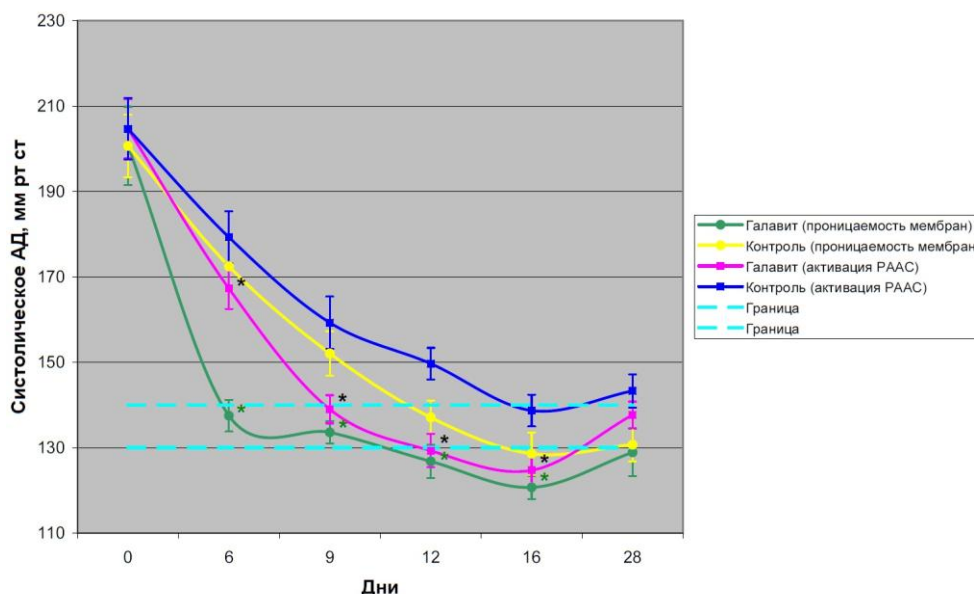


Рис. 4. Динамика АД у пациентов, участвовавших в исследовании.

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с соответствующим контролем.

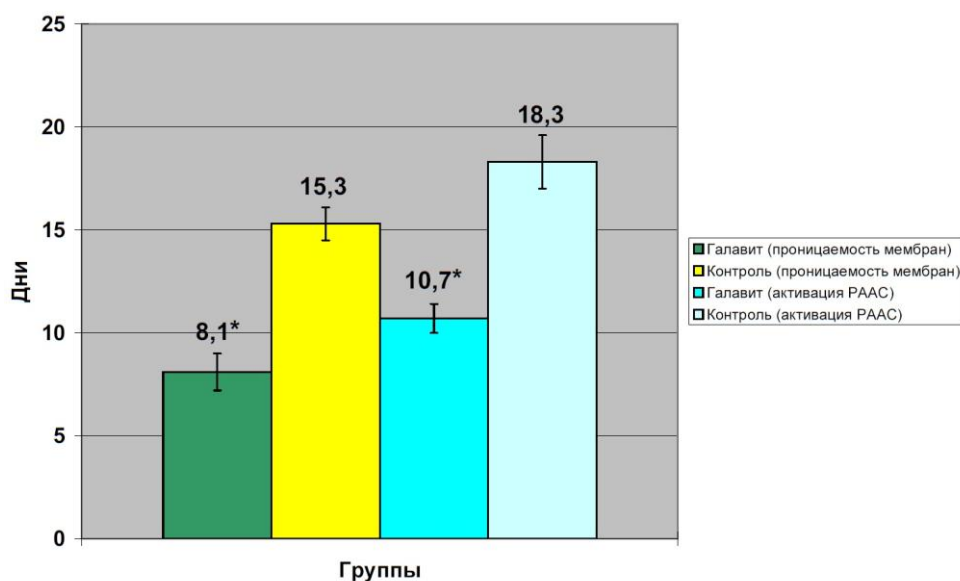


Рис. 5. Длительность госпитализации.

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с соответствующим контролем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананченко В.Г., Стрижова Н.В., Архипова С.Н. Перспективы применения иммуномодуляторов в комплексной терапии гипертонической болезни. – Росс. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 48–51.
2. Ананченко В.Г., Кузнецов С.В., Стрижова Н.В. Лечение больных гипертонической болезнью с помощью плазмафереза // Клиническая медицина. – 1989. – № 7. – С. 40–42.
3. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 1232 с.
4. Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии // CONSILIUM medicum. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 16–22.
5. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 16–20.
6. Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г., Хаитов Р.М. Иммунология. – М.: Медицина. – 2000. – 430 с.
7. Кедров А.А., Кедрова А.Н., Макеева Т.Н. Гемодинамика головного мозга (экспериментальное исследование) // Сборник научных работ к 100-летию кафедры им. Г.Ф. Ланга. – СПб: Феникс. – 2000. – С. 50–56.
8. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия. – СПб: «Фолиант». – 2002. – 417 с.
9. Латышева Т.В., Щербакова О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит» // Российский аллергологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 77–81.
10. Лилеева Е.Г., Хохлов А.Л. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения и профилактики гипертонических кризов на догоспитальном этапе // Качественная клиническая практика. – 2006. – № 1. – С. 46–50.
11. Лусс Л.В. Вторичные иммунодефициты и принципы назначения иммуномодулирующей терапии // Качество жизни. Медицина. – 2005. – № 4. – С. 73–76.
12. Маколкин В.И., Благодар В.П., Петрий В.В. Антиишемический эффект ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 1. – С. 32–37.
13. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. – М.: БИНОМ-Пресс. – 2003. – 862 с.
14. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы, современные принципы терапии // Системные гипертензии. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 12–18.
15. Хаитов Р.М. ГАЛАВИТ. Клинические исследования. – 2002. – М.: Медицина. – 76 с.
16. Хамитов Ф.Ф., Лукьянчикова О.В., Майборода Е.Л. Медикаментозная коррекция артериальной гипертензии у хирургических больных с мультифокальным атеросклерозом // Consilium medicum. Хирургия. – 2009. – № 1. – С. 25–27.
17. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication. – 2003. – 5233 p.
18. Yukihiro Momiyama, Ryuichi Kato, Zahi A. Fayad and all. A Possible Association Between Coronary Plaque Instability and Complex // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 903–909.