

## КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК: 615.036.8

### ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ИБС И АГ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМОЙ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ КАРДИЛА

Светлый Л.И.<sup>1</sup>, Дудакова О.А.<sup>2</sup>, Холименко Н.М.<sup>3</sup>, Годнюк Н.Г.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия,  
e-mail: [larivsvet@mail.ru](mailto:larivsvet@mail.ru)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия,  
e-mail: [angelo4ek572010@mail.ru](mailto:angelo4ek572010@mail.ru)

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия,  
e-mail: [kholimenko@yandex.ru](mailto:kholimenko@yandex.ru)

<sup>4</sup>ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия,  
e-mail: [nelli-sunelli@yandex.ru](mailto:nelli-sunelli@yandex.ru)

Целью исследования явилось оценка антиангинальной и гипотензивной эффективности и безопасности пролонгированного БМКК – кардила при длительной монотерапии у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса и АГ I и II степени повышения АД. Антиангинальная и гипотензивная эффективность изучена у 36 пожилых больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса и 43 пожилых больных АГ I и II степени повышения АД в течение 12 недель. Установлена высокая антиангинальная эффективность кардила. При курсовой фармакотерапии кардила показатели суточного мониторирования свидетельствовали о достоверном снижении среднесуточного, среднедневного и средненочного систолического и диастолического давления, при этом кардил у большинства больных АГ с нарушенным суточным профилем систолического и диастолического давления нормализует основные его параметры. Помимо нормализации АД, кардил 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:** кардил, стабильная стенокардия напряжения, артериальная гипертензия, парные велоэргометрические нагрузки, суточное мониторирование АД, эхокардиографические исследования.

## **STUDY THE FEATURES OF ELDERLY PATIENTS PHARMACOTHERAPY CORONARY ARTERY DISEASE AND HYPERTENSION PROLONGED FORM OF THE ANTAGONIST OF CALCIUM CARDIL**

**Svety L.I.<sup>1</sup>, Dudakova O.A.<sup>2</sup>, Holimenko N.M.<sup>3</sup>, Godnyuk N.G.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>GBOU VPO Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: [larivsvet@mail.ru](mailto:larivsvet@mail.ru)

<sup>2</sup>GBOU VPO Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: [angelo4ek572010@mail.ru](mailto:angelo4ek572010@mail.ru)

<sup>3</sup>GBOU VPO Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: [kholimenko@yandex.ru](mailto:kholimenko@yandex.ru)

<sup>4</sup>GBOU VPO Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: [nelli-sunelli@yandex.ru](mailto:nelli-sunelli@yandex.ru)

**The aim of the study was assessment of antianginal and antihypertensive efficacy and safety of prolonged BCCI - Cardio at long-term monotherapy in patients with ischemic heart disease patients: stable angina II-III functional class and hypertension I and II degree of increase in blood pressure. Antianginal and hypotensive efficacy study was performed at 40 elderly patients with ischemic heart disease (IHD), stable stenocardia of effort (moderate-severe) and 43 elderly patients with arterial hypertension (mild to moderate within 12 weeks. High antianginal efficacy of cardil was stated. The indexes of blood pressure were evidence of reliable decrease of mean 24h - , mean dayly- and mean night blood pressure both systolic and diastolic while at course regimen of cardil. At the same time course regimen of cardil had normalised blood pressure in most cases of abnormal 24h- systolic and diastolic blood pressure profile. Besides of this advantages cardil had significantly improved left ventricle diastolic function but there were no significant change in myocardial mass of left ventricle.**

**Key words:** cardil, stable stenocardia of effort, arterial hypertension, paired veloergometry test, echocardiography, 24h-blood pressure monitoring

### **Введение.**

Кардил является кардиоселективным блокатором медленных кальциевых каналов (БМКК). Препараты группы производных бензотиазепина хорошо себя зарекомендовали при лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) как при монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами. Это подтверждается многочисленными работами, в том числе данными мультицентрового исследования [2, 6], в котором доказана способность препаратов благоприятно влиять на прогноз ИБС за счет уменьшения вероятности развития повторного инфаркта миокарда, а также итогами многоцентровых исследований больных, в которых доказана безопасность длительного применения дилтиазема пролонгированного действия и снижение случаев инсультов. Известно, что

у больных с артериальной гипертензией выраженные нарушения суточного профиля артериального давления прогностически неблагоприятны. Например, у больных с отсутствием ночного снижения давления или его недостаточным снижением, в 10 раз чаще поражаются органы-мишени, связанные с перегрузкой давлением. У подобных больных нередко гипертрофия миокарда левого желудочка, микропротеинурия, церебральные инсульты. При чрезмерном ночном снижении давления имеют место ишемические нарушения кровообращения: обострение ИБС, ишемические инфаркты мозга [1, 7]. В связи с этим представляется актуальным исследование антиангинальной, гипотензивной эффективности и безопасности препарата кардил (ORION CORPORATION, Финляндия), который относится к пролонгированным формам производных бензотиазепина с медленным высвобождением активного вещества, каждая таблетка содержит 120 мг дилтиазема хлорида.

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

**Материал и методы исследования.** В исследование было включено 36 пожилых больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (мужчины, средний возраст составлял  $63,8 \pm 2,4$  лет), из них у 18 (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 ангинального 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  $\geq 80$  мсек.). Тяжесть заболевания позволяла прервать 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

внутри 120 мг кардила. 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 120 мг кардила 2 раза в день. Повторные парные ВЭН проводились через 4 недели на фоне курсового лечения кардиллом.

Исследование также было проведено 43 пожилых больным со стабильной АГ I и II степени повышения АД. Средний возраст составил  $63,2 \pm 2,1$  года, из них 23 женщины и 20 мужчин. 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 кардила составила 210 мг/сут., 38 больных (88,4%) принимали кардил в дозе 120 мг 2 раза в день, 5 пациентов (11,6%) – 120 мг 1 раз в сутки. Курсовая монотерапия кардиллом больных АГ I-II степени в течение 12 недель.

Всем больным до и через 6 и 12 недель на фоне курсовой фармакотерапии кардиллом проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Определяли следующие показатели СМАД [1, 7, 6]:

- 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:  $(\text{среднее дневное САД} - \text{среднее ночное САД}) \times 100\% / \text{среднее дневное САД}$ ;  $(\text{среднее дневное ДАД} - \text{среднее ночное ДАД}) \times 100\% / \text{среднее дневное ДАД}$ ;
- 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 кардилом на аппарате Aloka- $\alpha$ -5 (Япония). Измерения осуществлялись в М-, В-, постоянно-волновом и импульсном доплеровском режимах. Конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР) определялся в М-режиме из парастернального 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 парастернального 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.

Итоговая статистическая обработка полученных результатов проводилась на компьютере фирмы "Hewlett-Packard", модель HP-41 C, по специальной программе с использованием стандартных методов вариационной статистики, корреляционного и регрессивного анализа. Оценку достоверности различий между парными и независимыми выборками проводили с использованием «критерия "t"» Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** При анализе динамики показателей толерантности к физической нагрузке (ТФН) после однократного приема 120 мг кардила наблюдался достоверный ( $p < 0,05$ ) рост времени физической нагрузки (ВФН) и времени появления депрессии сегмента ST (ВПД) в среднем на  $2,5 \pm 0,6$  мин. и  $2,3 \pm 0,2$  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 кардила 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 повышалась ( $p < 0,05$ ), ДАД достоверно понижалось (-6,1%). Достоверного влияния кардила на САД и ДП в конце ВЭН не отмечалось ( $p > 0,05$ ).

Антиангинальная эффективность при курсовом применении кардила 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 кардила. Глубина депрессии сегмента ST в конце нагрузки уменьшилась на -16,7%. Таким образом, кардил обладает выраженным антиангинальным эффектом, что согласуется с данными других авторов [3, 8, 6].

Направленность влияния кардила 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 кардила на атриовентрикулярную проводимость. На фоне курсовой фармакотерапии кардилем 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 действие кардила выражено весьма умеренно, что также отмечают другие авторы исследований пролонгированных форм дилтиазема [8, 5, 9].

При проведении оценки показателей СМАД после проведенного курсового лечения в течение 12 недель больных АГ кардилем 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 средненочные - 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. Не отмечено достоверного уменьшения вариабельности АД ( $p>0,05$ ).

При проведении анализа суточного профиля АД у 43 больных АГ I-II степени повышения АД было выявлено, что до назначения лечения кардиллом нормальный суточный профиль САД и ДАД отмечен у 25,6% и 30,2% больных соответственно (dipper). Отсутствие или недостаточное ночное снижение САД и ДАД было определено у 58,1% и 51,2% пациентов соответственно (non-dipper). Больные с “ночной” гипертонией для САД и ДАД составили соответственно 16,3% и 11,6%. У трех больных (7,0%) отмечалось чрезмерное ночное снижение ДАД (over-dipper).

Кардилл незначительно оказывал влияние на степень ночного снижения (СНС) САД у больных с нормальным суточным профилем САД (dipper), который снижался с 14,5% до 7,4% (недостоверно) и почти у половины больных сохранялся нормальный суточный профиль САД.

У больных с отсутствием или при недостаточном ночном снижении САД (non-dipper) в случаях лечения кардиллом повышались показатели СНС САД с 4,7% до 6,0% ( $p>0,05$ ) в среднем по группе. У четверти этих больных циркадный ритм САД (СНС $>10\%$ ) нормализовывался ( $p<0,05$ ).

В группе больных с “ночной” гипертонией курсовое применение кардила приводило к недостоверному увеличению СНС САД в среднем от – 5,1% до 1,4%.

У больных с нормальным суточным профилем ДАД (dipper) на фоне гипотензивного действия кардила СНС ДАД недостоверно снижался с 13,5% до 9,8%.

У пациентов с отсутствием или недостаточным ночное снижение ДАД (non-dipper) кардилл практически нормализовал показатель СНС ДАД (до 10,5%) и у большинства больных (83,6%) отмечалось восстановление нормального суточного ритма ДАД, то есть они характеризовались как dipper.

В группе больных с “ночной” гипертонией курсовое применение кардилл приводило к достоверному увеличению СНС ДАД в среднем от –3,6,0% до 6,8%, что способствовало достоверному улучшению суточного профиля ДАД.

Кардилл 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-dipper), что приводило к нормализации суточного ритма ДАД у данной группы пациентов.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что кардил у большинства больных артериальной гипертензией с нарушенным суточным профилем систолического и диастолического давления нормализует основные его параметры.

При эхокардиографическом исследовании больных АГ I-II степени до назначения лечения кардилом признаки гипертрофии миокарда ЛЖ отмечались у 29 больных (67,4%): утолщение МЖП - у 17 больного, утолщение МЖП и ЗСЛЖ - у 7 больных, увеличение размера ЛП отмечалось у 35 больных. У всех 43 больных было изменение диастолической функции ЛЖ по «гипертрофическому» типу (с увеличением предсердного вклада). Результаты динамического наблюдения показали, что на фоне проводимой длительной монотерапии кардилом отмечалось достоверное улучшение диастолических показателей – укорочение ВИР и ВЗ, увеличение соотношения пиковых скоростей Е\А (т.е. уменьшение предсердного вклада). Улучшение диастолического расслабления ЛЖ снизило нагрузку на левое предсердие, что привело к достоверному ( $p < 0,05$ ) уменьшению его размеров у большинства больных ( $4,4 \pm 0,35$  против  $4,1 \pm 0,42$  соответственно, что составило  $-6,9\%$ ). Отмечается также недостоверное снижение ММЛЖ и толщины ЗСЛЖ, т.е. наблюдается тенденция к уменьшению ММЛЖ, что, вероятно связано с небольшой продолжительностью лечения. На фоне проводимой курсовой фармакотерапии кардилом больных АГ не определялось значимой динамики со стороны систолических показателей, хронотропный эффект был выражен умеренно.

Проведенная нами трехмесячная терапия кардилом больных с АГ I-II степени дала основание полагать, что, помимо нормализации АД, существенно улучшается диастолическая функция левого желудочка. Улучшение диастолического расслабления ЛЖ снижает нагрузку на левое предсердие, что приводит к достоверному уменьшению его размера. При этом масса миокарда левого желудочка за этот же период лечения изменяется в незначительных пределах, а динамика цифровых показателей, отражающих данный процесс, статистически недостоверна.

Следует подчеркнуть, что при применении других гипотензивных средств достоверное уменьшение массы миокарда левого желудочка происходило только к концу 6-го месяца лечения [6, 9]. Но ряд авторов отмечали достоверное уменьшение ММЛЖ уже через 12 недель от начала курсового лечения больных с АГ на фоне сахарного диабета. Однако, при этом назначалась ретардная форма дилтиазема – «Алтиазем-PP» производства фирмы «Берлин-Хеми» [4, 5].



При применении препарата были выявлена следующая частота и характер побочных реакций: аллергический дерматит отмечался у четырех больных (4,8%); осложнения, вызванные вазодилатацией; у пяти больных отмечалась отечность голеней (6,0%). Головные боли были отмечены у шести больных (7,2%).

#### **Выводы.**

Кардил является эффективным антиангинальным и гипотензивным средством для лечения пожилых больных со стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. Препарат характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов, что свойственно препаратам из группы дилтиазема. Полученные нами результаты дают основание полагать, что кардил эффективен и как профилактическое средство, снижающее риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных артериальной гипертензией.

#### Список литературы.

1. Идрисова Е.М. Результаты суточного мониторирования артериального давления / Е.М. Идрисова, А.А. Бощенко, Н.В. Боровкова, Е.В. Воробьева, Т.В. Гузеева, И.В. Демешева, А.А. Шишкина, Ю.С. Попонина, А.В. Халзанова // Тез. докл. 6-го ежегодного Всероссийского научного форума «Кардиология». – М., 2004. – С. 21.
2. Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение / Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 16. – С. 1445 – 1457.
3. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. - 2006. – № 3 . – С. 48 - 61.
4. Максимов М.Л. Эффективность блокаторов медленных кальциевых каналов в лечении артериальной гипертензии / М.Л. Максимов, А.К. Стародубцев, Л.И. Светый // Русский медицинский журнал. - 2006. - Т. 14, № 2. - С. 132 – 136.
5. Моисеева В. С. / // Клиническая фармакология и терапия. — 2010. — № 4. — С. 5 — 10.
6. Светый Л.И. Блокаторы медленных кальциевых каналов: монография. – Курск, КГМУ. - 2006. – 88 с.

7. Светый Л.И. Сравнительная оценка эффективности антагонистов кальция при лечении пожилых больных с артериальной гипертонией / Л.И. Светый, В.А. Лопухова, И.В. Тарасенко // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. - 2013. - Т. 11, № 4. – С. 98 - 102.
8. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2005. — С. 515 — 531.
9. Cifkova R. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines / R. Cifkova, S. Erdine, R. Fagard, C. Farsang, A.M. Heagerty, W. Kiowski, S. Kjeldsen, T. Lüscher, J.M. Mallion., G. Mancia., N. Poulter, K.H. Rahn, J.L. Rodicio, L.M. Ruilope, P. van Zwieten, B. Waeber, B. Williams, A. Zanchetti // J.Hypertens. —2006. — № 10. – P.1779 - 1786.

#### References.

1. Idrisova E.M., Boshhenko A.A., Borovkova N.V., Vorob'eva E.V., Guzeeva T.V., Demesheva I.V., Shishkina A.A., Poponina Ju.S., Halzanova A.V. Tez. dokl. 6-go ezhegodnogo Vserossijskogo nauchnogo foruma «Kardiologija» (Tez. of reports. 6th annual All-Russian Scientific Forum "Cardiology"). М., 2004. 21 p.
2. Karpov Ju.A. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2008, no. 16, pp. 1445 – 1457.
3. Lankin V.Z., Tihaze A.K., Belenkov Ju.N. *Kardiologija*. 2006, no. 3 , pp. 48 - 61.
4. Maksimov M.L., Starodubcev A.K., Svetyj L.I. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2006, Vol. 14, no. 2, pp. 132 – 136.
5. Moiseeva V. S. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2010, no. 4, pp. 5 — 10.
6. Svetyj L.I. *Blokatory medlennyh kal'cievyh kanalov: monografija* [Blockers slow calcium channels: Monograph]. Kursk, KGMU, 2006. 88 p.
7. Svetyj L.I., Lopuhova V.A., Tarasenko I.V. *Vestn. Novosib. gos. un-ta*. 2013, Vol. 11, no. 4, pp. 98 - 102.
8. Habriev R.U. *Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv* [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. М., 2005, pp. 515 — 531.
9. Cifkova R., Erdine S., Fagard R., Farsang C., Heagerty A.M., Kiowski W., Kjeldsen S., Lüscher T., Mallion J.M., Mancia G., Poulter N., Rahn K.H., Rodicio J.L., Ruilope L.M., van Zwieten P., Waeber B., Williams B., Zanchetti A. *J.Hypertens*. 2006, no. 10, pp. 1779 - 1786.