ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАЗОАКТИВНЫХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

О.В. Федоришина^{1*}, А.А. Дзизинский¹, К.В. Протасов¹, В.А. Протасова², Т.И. Кучерова², Е.Г. Захарова², Д.Д. Басхаева², Т.С. Сухорослова², О.В. Перкова²

¹ Кафедра терапии и кардиологии Иркутского государственного института усовершенствования врачей. 664079 Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100

² Городская больница №1 г. Ангарска. 665813 Иркутская область, г. Ангарск, ул. Файзулина, д. 27, (86 квартал)

Эффективность и безопасность вазоактивных бета-адреноблокаторов в условиях острой фармакологической пробы у больных артериальной гипертензией разного возраста

О.В. Федоришина^{1*}, А.А. Дзизинский¹, К.В. Протасов¹, В.А. Протасова², Т.И. Кучерова², Е.Г. Захарова², Д.Д. Басхаева², Т.С. Сухорослова², О.В. Перкова²

¹ Кафедра терапии и кардиологии Иркутского государственного института усовершенствования врачей. 664079 Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100

² Городская больница №1 г. Ангарска. 665813 Иркутская область, г. Ангарск, ул. Файзулина, д. 27, (86 квартал)

Цель. Оценить краткосрочную эффективность и безопасность небиволола и карведилола у больных артериальной гипертензией (АГ) разного возраста в условиях острой фармакологической пробы (ОФП).

Материал и методы. Обследовано 119 пациентов с АГ 2-3 степени в возрасте от 33 до 89 лет в двух подгруппах: молодого и среднего (30-59 лет) и пожилого и старческого возраста (≥60 лет). Проводили 48-часовое суточное мониторирование артериального давления (СМАД). По окончании первых суток исследования перорально назначали карведилол в дозе 12,5 мг/сут или небиволол 5 мг/сут. Сравнивали показатели СМАД в первые (до начала приема препаратов) и вторые сутки СМАД на фоне приема первой дозы.

Результаты. В ОФП с карведилолом и небивололом у пациентов молодого и среднего возраста выявлено значимое снижение систолического (-6,9 и -6,0 мм рт.ст., соответственно), диастолического (-4,6 и -4,7 мм рт.ст.) и пульсового (-1,7 и -1,4 мм рт.ст.) артериального давления (АД). В старшем возрасте прием первой суточной дозы небиволола не влиял на систолическое и пульсовое АД (-2,73 и +0,50 мм рт.ст., соответственно; $p>0,05$), в отличие от карведилола (-5,27 и -1,43 мм рт.ст., соответственно; $p<0,05$). Карведилол и небиволол увеличивали индекс времени гипотонии диастолического АД в первой подгруппе на 7,6 и 7,7%, соответственно, во второй - на 11,0% и 8,3%, соответственно.

Заключение. У больных АГ в возрасте старше 60 лет депрессорное влияние стартовой дозы карведилола на систолическое и пульсовое АД более выражено по сравнению с небивололом. Выявленное увеличение индекса времени гипотонии диастолического АД под влиянием обоих препаратов может ограничивать их использование у лиц с исходно низким диастолическим АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, карведилол, небиволол, суточное мониторирование артериального давления, острая фармакологическая проба.

РФК 2009;5:41-45

Efficacy and safety of vasoactive beta-blockers in acute pharmacological test in hypertensive patients of different ages

O.V.Fedorishina^{1*}, A.A.Dzizinsky¹, K.V.Protasov¹, V.A.Protasova², T.I.Kucheroval², E.G.Zakharova², D.D.Baskhaeva², T.S.Sukhoroslova², O.V.Perkova²

¹ Chair of Therapy and Cardiology, Irkutsk State Medical Institute for Postgraduate Education. Yubileyniy mikrorayon 100, Irkutsk, 664079 Russia

² Angarsk city hospital №1. Fayzullina ul. 27 (quartal 86), Angarsk, Irkutsk Region, 665813 Russia

Aim. To evaluate a short-term efficacy and safety of nebivolol and carvedilol in hypertensive patients of different ages in acute pharmacological test (APT).

Material and methods. 119 patients with arterial hypertension (HT) 2-3 degrees aged 33-89 y.o. were involved into the study. Patients were split into 2 groups according to age: young and middle-aged patients (30-59 y.o.); elderly and senile patients (≥60 y.o.). All patients were randomized for carvedilol (12.5 mg once daily) or nebivolol (5 mg once daily) therapy after wash-out period (3-10 days). Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed one day before and one day after first drug taking and ABPM indices were compared.

Results. APT with carvedilol and nebivolol in patients of young and middle age showed significant antihypertensive effect on systolic (-6.9 and -6.0 mm Hg, resp.), diastolic (-4.6 and -4.7 mm Hg, resp.) and pulse (-1.7 and -1.4 mm Hg, resp.) blood pressure (BP). In patients of elderly and senile age the first daily dose of nebivolol did not have influence on systolic and pulse BP (-2.73 and +0.50 mm Hg, resp., $p>0.05$), unlike carvedilol (-5.27 and -1.43 mm Hg, resp. $p<0.05$). Carvedilol and nebivolol increased of hypotension time index for diastolic BP in younger (7.6 and 7.7%, resp.) and elder (11 and 8.2% resp.) patients.

Conclusion. Carvedilol in initial dose reduces systolic and pulse BP more significantly than nebivolol does in hypertensive elderly and senile patients. Increase of hypotension time index for diastolic BP revealed for both drugs can limit their use in patients with initially low diastolic BP.

Key words: arterial hypertension, carvedilol, nebivolol, ambulatory blood pressure monitoring, acute pharmacological test.

Rational Pharmacother. Card. 2009;5:41-45

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olff@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы в России и за рубежом, ключевой фактор, ухудшающий прогноз жизни пациентов [1]. Важным аспектом проблемы является поиск оптимальных путей медикаментозной коррекции АГ. Часто при выборе антигипертензивных препаратов используется

эмпирический подход. В то же время, предложены методы индивидуального подбора препаратов, одним из которых является острая фармакологическая проба (ОФП). Она позволяет оценить индивидуальную чувствительность к препарату, его переносимость и степень снижения артериального давления (АД) [2]. Это связано с тем, что чрезмерное сниже-

Таблица 1. Исходная характеристика возрастных подгрупп; Ме (ИИ)

Показатель	1 подгруппа (30–59 лет)		2 подгруппа (≥60 лет)	
	Карведилол (n=37)	Небиволол (n=21)	Карведилол (n=40)	Небиволол (n=21)
Пол (мужчин/женщин), n	14/23	8/13*	15/25	7/14*
Возраст, лет	47(32-59)	46(33-53)	73(61-84)	73(60-89)
САД-24, мм рт.ст.	131,8 (121-156)	131,2 (109-168)	134,4 (112-163)	134,6 (108-167)
ДАД-24, мм рт.ст.	82,4 (73-93)	80 (69-106)	74,5 (56-102)	71,9 (61-96)
ЧСС-24, уд/мин.	80,6 (66-95)	84,4 (69-97)	71,9 (55-114)	72 (55-87)

* – значимость различий по α^2
 Ме – медиана, ИИ – интерквартильный интервал
 САД-24, ДАД-24 и ЧСС-24 – среднесуточные значения САД, ДАД и ЧСС

ние АД ночью является потенциально опасным с точки зрения риска гипоперфузионных осложнений со стороны сердца (особенно у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца) и головного мозга [3,4]. Прежде всего, это относится к пациентам пожилого и старческого возраста вследствие высокой частоты атеросклеротического поражения сосудов головного мозга [4], барорефлекторной дисфункции [5], сдвига кривой ауторегуляции мозгового кровотока [6].

В литературе имеются данные об эффекте первой дозы короткодействующих антигипертензивных препаратов, таких как каптоприл, нифедипин [7,8], пропранолол [9]. Также в условиях ОФП изучались лозартан и метопролола тартрат [8]. Безопасность и краткосрочная эффективность современных вазоактивных α -блокаторов, таких как небиволол и карведилол, в зависимости от возраста больных АГ изучены недостаточно.

Цель исследования – оценить в условиях ОФП краткосрочную эффективность и безопасность небиволола и карведилола у больных АГ разного возраста.

Материал и методы

Обследовано 119 пациентов в возрасте от 33 до 89 лет. Критериями включения были наличие АГ 2-3-й степени (ВНОК, 2008 [10]) и возраст старше 30 лет. В исследование не включали пациентов с повышенной чувствительностью и противопоказаниями к приему исследуемых препаратов, симптоматической АГ, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда и мозговым инсультом в предшествующие 6 месяцев.

За 3-10 дней до начала исследования (но не менее пяти периодов полувыведения препаратов) отменялась предшествующая антигипертензивная терапия. По окончании «отмывочного» периода пациентов рандомизировали методом конвертов в группы приема карведилола и небиволола. Каждая группа была разделена по возрасту на две подгруппы: первая включала пациентов молодого и среднего (от 30 до 59 лет), вторая – пожилого и старческого возраста (60 лет и

старше). Всем пациентам проводили 48-часовое мониторирование АД (Meditech Cardio Tens-01, Венгрия) с интервалом измерений 15 минут в дневной период и 30 минут – в ночной. По окончании первых суток исследования на фоне продолжающегося мониторирования АД перорально назначали карведилол (Акридилол®, «Акрихин», Россия) в дозе 12,5 мг в сутки (по 6,25 мг в 9 и 21 час) или небиволол 5 мг (Небилет®, «Берлин Хеми», Германия).

Анализировали стандартные показатели суточного мониторирования АД (СМАД): среднее систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и пульсовое АД (ПАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), индекс времени (ИВ) гипертензии (процент измерений выше 140/90 мм рт.ст. днем и 120/80 мм рт.ст. ночью) [11]. Для оценки снижения АД использовали индекс времени гипотонии (ИВГ, процент измерений ниже 90/70 мм рт.ст. днем и 80/60 мм рт.ст. ночью) [12]. Указанные параметры рассчитывали и сравнивали в первые (до начала приема препаратов) и вторые сутки мониторирования на фоне приема первой дозы. Средние значения отображали в виде медиан (Ме) с интерквартильным интервалом (ИИ), разницу показателей первых и вторых суток – в виде дельты (Δ). Значимость различий в независимых выборках определяли по Манну-Уитни, в зависимых – по Вилкоксоу. Для сравнения подгрупп по качественному признаку использовали критерий α^2 .

Результаты

Исходная характеристика подгрупп представлена в табл. 1. Подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту, исходным среднесуточным уровням САД, ДАД и ЧСС.

В табл. 2 приведены показатели СМАД до и после приема стартовой дозы препаратов у пациентов первой подгруппы. У лиц молодого и среднего возраста в ОФП отмечена сходная динамика показателей СМАД под влиянием карведилола и небиволола. Оба препарата значительно снижали среднесуточные САД и ДАД. При этом карведилол, в отличие от небиволола, уменьшал уровень ПАД. Оба препарата урежали ЧСС и уве-

Таблица 2. Параметры СМАД на фоне приема первой суточной дозы препаратов у пациентов молодого и среднего возраста; Ме (ИИ)

Среднесуточные показатели	Карведилол		Небиволол	
	Исходно	ОФП	Исходно	ОФП
САД-24, мм рт.ст.	131,8(121-156)	124,4 (102-152)***	131,2 (109-168)	126,9 (109-164)***
ДАД-24, мм рт.ст.	82,4 (73-93)	76,8 (62-91)***	79,9 (69-106)	74 (69-103)***
ПАД-24, мм рт.ст.	49,1 (37-63)	47,6 (34-63)***	50 (40-69)	49,3 (38-67)*
ЧСС-24, уд/мин	80,6 (66-95)	76,6 (64-95)***	84,4 (69-97)	74,9 (63-90)*** ¹
ИБГ САД - 24, % ^а	0±0	0,7±2,0**	0,2±0,9	0±0
ИБГ ДАД - 24, % ^а	10,6±8,8	18,2±14,8***	10,0±9,2	17,7±15,1**

*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 – значимость различий по сравнению с исходными показателями;
¹ – значимость различий между степенью изменения показателя в исследуемых группах;
а – для наглядности приведены среднеарифметические значения (M±m), так как все медианы равны нулю

Таблица 3. Параметры СМАД на фоне приема первой суточной дозы препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста; Ме (ИИ)

Среднесуточные показатели	Карведилол		Небиволол	
	Исходно	ОФП	Исходно	ОФП
САД-24, мм рт.ст.	134,4 (112-163)	127,1 (108-175)***	134,6 (108-167)	131,3 (102-175)
ДАД-24, мм рт.ст.	74,5 (56-102)	70,5 (59-97)***	71,9 (61-96)	68,3 (57-94)**
ПАД-24, мм рт.ст.	60,2 (43-88)	58,7 (43-94)***	63 (42-86)	60,9 (41-92)
ЧСС-24, уд/мин	71,9 (55-114)	67,5 (55-89)***	71,9 (55-87)	66,8 (46-81)**
ИБГ САД - 24, % ^а	0,3±1,2	0,7±1,6**	1,1±3,0	1,5±4,3
ИБГ ДАД - 24, % ^а	27,5±19,5	38,5±22,4***	30,0±22,4	38,3±27,1*

*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 – значимость различий по сравнению с исходными показателями;
а – для наглядности приведены среднеарифметические значения (M±m), так как все медианы равны нулю

личивали ИВГ: карведилол – для САД и ДАД, небиволол – только для ДАД.

В табл. 3 представлены показатели СМАД исходно и на фоне приема первой дозы препаратов во второй подгруппе. У пациентов старшей возрастной подгруппы карведилол значимо снижал среднесуточные показатели САД и ДАД, соответственно, увеличивая ИВГ ДАД, уменьшал уровень ПАД. Как оказалось, при использовании стартовой дозы небиволола снижалось только среднесуточное ДАД и, соответственно, увеличивался ИВГ ДАД. Оба препарата урежали ЧСС.

Побочных эффектов при приеме стартовых доз карведилола и небиволола не наблюдалось.

Обсуждение

При подборе антигипертензивной терапии немаловажное значение имеет индивидуальная чувствительность к препарату и его переносимость. В полной мере это относится к пациентам пожилого и старческого возраста, у которых необходимо учитывать ряд факторов, влияющих на эффективность антигипертензивных средств. Среди них изменение секреторной и моторной функции желудка, снижение активности

печеночных ферментов и микросомального окисления в печени, уменьшение почечного кровотока, снижение чувствительности адренорецепторов, увеличение жесткости артерий, гипертрофия сосудистой стенки [13].

Известно, что карведилол и небиволол наряду с α -адреноблокирующим действием обладают отчетливым вазодилатирующим эффектом. При этом механизмы влияния на тонус периферических сосудов у препаратов принципиально различаются. Карведилол обладает Δ -адреноблокирующей активностью [14], а небиволол приводит к высвобождению эндотелиального фактора релаксации (оксида азота) сосудистой стенкой и замедляет его распад [15]. Гипотензивный эффект стартовой дозы карведилола был отмечен и ранее [16-18]. Литературных сведений о влиянии небиволола на уровень среднесуточного АД в ОФП нами не найдено. Не проводился также сравнительный анализ их краткосрочной эффективности и безопасности как в молодом возрасте, так и у пожилых больных АГ. Это и определило выбор препаратов для исследования.

Информативным и объективным методом оценки индивидуальной чувствительности к препарату является ОФП [2]. Это подтвердилось результатами на-

шего исследования. Прием первой дозы обоих препаратов приводил к снижению АД. Однако реакция гемодинамики в зависимости от возраста пациентов на прием стартовых доз карведилола и небиволола была различной. Если в первой подгруппе (до 60 лет) оба препарата достоверно снижали среднесуточные САД, ДАД и урежали ЧСС, то у пациентов пожилого и старческого возраста влияние небиволола на уровни САД и ПАД оказалось недостаточным. Этот факт невозможно объяснить длительностью действия препарата, так как максимальная концентрация небиволола в плазме крови достигается через 0,5–2 часа, а его эффективность не зависит от возраста [19]. Причиной меньшего депрессорного влияния стартовой дозы небиволола у пожилых пациентов может явиться более полный отрицательный инотропный эффект карведилола вследствие сдвига соотношения $\chi_1:\chi_2$ -адренорецепторов в сторону последних и появления в миокарде Δ_1 -адренорецепторов [20]. Кроме того, дополнительный гипотензивный эффект карведилола может быть обусловлен блокадой Δ_1 -адренорецепторов в почках, что приводит к подавлению почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [16–18]. Наконец, карведилол в силу выраженной периферической вазодилатации и, соответственно, более позднего возврата пульсовой волны, по-видимому, не влиял на центральное САД в аорте. В то же время, высвобождение оксида азота сосудистой стенкой под влиянием небиволола (а значит, его вазодилатирующее действие) у пожилых лиц в условиях повышенной жесткости сосудов может замедляться.

Динамика ПАД на фоне антигипертензивной терапии до сих пор остается малоизученной. Вместе с тем доказано, что ПАД, увеличиваясь по мере старения, ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений АГ [21]. Анализ полученных результатов показал, что в старшей возрастной подгруппе прием стартовой дозы карведилола, в отличие от небиволола, приводил к достоверному уменьшению ПАД. Указанный эффект сохраняется и при более длительном использовании препарата [22,23], что еще раз дока-

зывает информативность ОФП. Это преимущество делает обоснованным выбор карведилола при назначении χ -адреноблокаторов у пожилых пациентов.

В качестве одного из критериев безопасности антигипертензивной терапии можно рассматривать частоту эпизодов гипотонии. Так как общепринятых нижних пороговых значений для отдельных измерений АД при СМАД не существует, в нашем исследовании ИВГ определялся как доля (в %) измерений АД ниже 90/70 мм рт.ст. днем и ниже 80/60 мм рт.ст. ночью. Учитывая это, можно говорить об отсутствии избыточного гипотензивного воздействия препаратов на уровень САД. Индекс времени гипотонии САД не изменялся за исключением небольшого, но достоверного увеличения (на 0,7%) под воздействием карведилола у молодых пациентов. Это же было выявлено у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при приеме первой дозы карведилола и подтвердилось при курсовом лечении [24]. В то же время, обращает на себя внимание отчетливое увеличение длительности гипотонии по ДАД под влиянием обоих препаратов в обеих подгруппах. Известно, что низкое ДАД создает опасность развития в ночное время транзиторных ишемических мозговых атак и инсультов [25]. Это может ограничивать использование изучаемых препаратов у лиц с исходно низким ДАД, особенно при изолированной систолической АГ.

Заключение

В острой фармакологической пробе с карведилолом (Акридилолом) и небивололом (Небилетом) у пациентов молодого и среднего возраста выявлено значимое снижение систолического, диастолического и пульсового АД. У больных АГ в возрасте старше 60 лет депрессорное влияние стартовой дозы карведилола на систолическое и пульсовое АД более выражено по сравнению с небивололом. Оба препарата независимо от возраста пациентов оказались безопасными по избыточному гипотензивному воздействию на систолическое АД, однако увеличивали индекс времени гипотонии диастолического АД.

Литература

1. Stokes J. 3rd, Kannel W.B., Wolf P.A. et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study--30 years of follow-up. Hypertension. 1989;13(5 Suppl):113-8.
2. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. Фармакотерапия гипертонической болезни. М.: Русский врач; 2002.
3. Kario K., Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. Clin Exp Hypertens 2004;26(2):177-89.
4. Bastos J.M., Bertoquini S., Silva J.A., Polónia J. Relationship between ambulatory blood pressure monitoring values and future occurrence of ischemic cerebrovascular and coronary events in hypertensive patients. Rev Port Cardiol 2006;25(3):305-16.
5. Head G.A. Baroreflexes and cardiovascular regulation in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1995;26(Suppl 2):S7-16.
6. Chillon J.M., Baumbach G.L. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a beta-blocker on cerebral arteriolar dilatation in hypertensive rats. Hypertension 2001;37(6):1388-93.
7. Абасова Л.И. Влияние однократного приема каптоприла и коринфара на результаты эргометрической пробы у больных со стенокардией напряжения. Кардиология 1985;25(7):85-9.
8. Аргунова М.О., Автандилов А.Г. Влияние нифедипина и лозартана на эндотелиальную функцию у больных с артериальной гипертензией и с некоторыми факторами риска при острой фармакологической пробе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;(1):24-28.
9. Шехтман М.М., Елохина Т.Б., Петрова С.Б., Соколова М.Ю. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов при гестозах у беременных с различными типами центральной гемодинамики. Гинекология 2001;3(2):68-70.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 приложение 2):1-32.
11. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии. М.: Медицина; 1998.
12. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. М.: Реафарм; 2004.
13. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. Артериальная Гипертензия У лиц Старших возрастных групп. М.: МИА; 2002.
14. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. М.: Литтерра; 2004.
15. Dessy C., Saliez J., Ghisda P. et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. Circulation 2005;112(8):1198-205.
16. McTavish D., Campoli-Richards D., Sorkin E.M. Carvedilol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs 1993;45(2):232-58.
17. Dunn C.J., Lea A.P., Wagstaff A.J. Carvedilol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. Drugs 1997;54(1):161-85.
18. Carlson W., Gilbert E. Carvedilol. In: Messerli FH, editor. Cardiovascular drug therapy. Philadelphia: Saunders; 1996. P.583-599.
19. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: МИА; 2005.
20. Гуревич М.А. Бета-блокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал 2004;(2):5-10.
21. Franklin S.S. Hypertension in older people: part 1. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006;8(6):444-9.
22. Weber M.A., Sica D.A., Tarka E.A. et al. Controlled-release carvedilol in the treatment of essential hypertension. Am J Cardiol 2006;98(7A):32L-38L.
23. Дзизинский А.А., Протасов К.В., Федоришина О.В. Динамика пульсового давления на фоне лечения амлодипином и карведилолом у больных артериальной гипертензией. Лечащий врач 2008;(6):108-10.
24. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Борисов Н.Е., Моисеев В.С. Клинико-гемодинамическая эффективность карведилола у больных с застойной сердечной недостаточностью. Кардиология 1998;38(2):43-6.
25. Bassetti C., Aldrich M. Night time versus daytime transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a prospective study of 110 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67(4):463-7.