

Эффективность длительного применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у пожилых больных гипертонической болезнью, постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью

☞ А.В. Струтынский¹, Р.Г. Бакаев¹, В.В. Тришина¹, А.А. Баранова¹, Ю.Ю. Голубев²

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики Лечебного факультета

² Кафедра пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики Педиатрического факультета

Изучена эффективность и безопасность длительного лечения 83 больных гипертонической болезнью III стадии, постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса по NYHA (New York Heart Association) фиксированной комбинацией лизиноприла и амлодипина (препаратом Экватор). Показано, что препарат обладает выраженным и стойким антигипертензивным эффектом и в 83% случаев позволяет достичь целевого уровня артериального давления, что сопровождается регрессом гипертрофии левого желудочка, улучшением диастолической и систолической функции левого желудочка и уменьшением клинических проявлений сердечной и коронарной недостаточности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина, хроническая сердечная недостаточность.

Введение

Выбор оптимальных способов медикаментозного лечения больных **гипертонической болезнью (ГБ)** остается одной из наиболее значимых проблем современной кардиологии. Несмотря на достигнутые успехи в терапии ГБ риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений при этом заболевании остается довольно высоким. Это связано как со значительной распространенностью ГБ, достигающей в РФ 39,5%, так и с тем, что ГБ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний — **инфаркта**

миокарда (ИМ) и инсульта, являющихся главными причинами высокой смертности в нашей стране.

Особенно большие трудности возникают при подборе адекватной медикаментозной терапии ГБ у больных пожилого и старческого возраста, у которых течение заболевания часто осложняется развитием **ишемической болезни сердца (ИБС)**, стенокардии, ИМ, а также наличием гиперлипидемии, **метаболического синдрома (МС)**, **сахарного диабета (СД)** и **хронической сердечной недостаточности (ХСН)**. В этих случаях, особенно у больных с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, предпочтительно назначение низкодозовой

Контактная информация: Струтынский Андрей Владиславович, strutin@mail.ru

комбинированной терапии антигипертензивными средствами с различным механизмом действия, что позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения **артериального давления (АД)** и снизить риск побочных эффектов каждого из препаратов. При этом применение фиксированных комбинаций препаратов пролонгированного действия, обеспечивающих 24-часовой контроль АД при однократном приеме одной таблетки, увеличивает приверженность больных лечению.

Комбинированная терапия ГБ должна быть по меньшей мере метаболически нейтральной и не оказывать отрицательного влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмен, а также не усугублять коронарную недостаточность и ХСН.

Наиболее рациональной комбинацией антигипертензивной терапии у пожилых больных ГБ, особенно у пациентов с ИБС, МС и СД 2-го типа, является комбинация ингибитора **ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)** или антагониста рецептора ангиотензина II с **антагонистами кальция (АК)**. В этой связи представляет несомненный интерес оценка эффективности длительного применения у пожилых пациентов с ГБ одной из наиболее удачных фиксированных комбинаций ИАПФ и АК препарата Экватор, в состав которого входят лизиноприл в дозе 10 мг и амлодипин в дозе 5 мг.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность длительного применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у пожилых больных ГБ в сочетании с ИБС и ХСН.

Материал и методы

В исследование включено 83 больных ГБ III стадии, II (умеренной) степени, высокого и очень высокого риска, осложненной ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и ХСН II–III функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association) (средний возраст $72,3 \pm 4,5$ года). Средняя дли-

тельность ГБ составила $10,4 \pm 2,6$ года, длительность ИБС – $6,5 \pm 1,6$ года. Все больные за 1,0–1,5 года до начала исследования перенесли не-Q-образующий ИМ, осложнившийся формированием ХСН. У всех пациентов отмечено увеличение массы тела (средний индекс массы тела $28,3 \pm 2,7$ кг/м²), у 11 больных выявлен СД 2-го типа (13,2%). Средний уровень общего холестерина составил $6,5 \pm 0,5$ ммоль/л, триглицеридов – $2,4 \pm 0,6$ ммоль/л.

Всем больным назначался препарат, в состав которого входила фиксированная комбинация ИАПФ лизиноприла (10 мг) и АК амлодипина (5 мг). Препарат назначался по одной таблетке 1 раз в сутки. При отсутствии в течение 1 мес должного эффекта суточная доза могла быть удвоена.

В работе использовалась стандартная методика эхокардиографического исследования на аппарате “Acuson-128 XP” (США) с определением общепринятых показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функцию **левого желудочка (ЛЖ)**, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру на приборе “Schiller MT 200”, **суточное мониторирование АД (СМАД)** с использованием портативных регистраторов Schiller BR-102. Тяжесть клинических признаков ХСН оценивалась по шкале оценки клинического состояния и результатам теста 6-минутной ходьбы. Клинико-инструментальное обследование 76 больных, продолживших лечение в течение 1 года, проводили в период рандомизации (исходные данные), а также через 3 и 12 мес от начала лечения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и включала в себя определение общепринятых показателей вариационного анализа ($M \pm m$). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Антигипертензивный эффект лечения. В табл. 1 и 2 представлена динамика пока-

Таблица 1. Динамика показателей СМАД у 76 больных ГБ, ИБС и ХСН в процессе лечения фиксированной комбинацией лизиноприла и амлодипина

Показатели	Период исследования	До лечения	Через 3 мес	Через 12 мес	P ₁₋₂	P ₁₋₃
		1	2	3		
САД, мм рт. ст.	Сутки	156,2 ± 3,2	132,3 ± 3,8	131,2 ± 3,7	<0,05	<0,01
	День	162,3 ± 3,9	140,4 ± 3,2	138,4 ± 3,5	<0,001	<0,001
	Ночь	148,2 ± 2,6	126,2 ± 3,7	122,8 ± 2,5	<0,01	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	Сутки	91,6 ± 3,2	81,5 ± 2,5	79,6 ± 2,6	<0,01	<0,01
	День	95,4 ± 3,4	87,2 ± 2,6	86,0 ± 2,9	<0,05	<0,05
	Ночь	82,3 ± 3,3	74,4 ± 2,1	72,2 ± 3,3	<0,05	<0,05
ЧСС _{ср.} , уд/мин	Сутки	77,1 ± 3,6	72,0 ± 3,2	71,3 ± 3,3	—	—
	День	82,3 ± 3,3	75,3 ± 2,6	74,5 ± 2,8	—	—
	Ночь	70,8 ± 3,5	67,5 ± 2,8	66,2 ± 2,7	—	—
ИВ САД, %	Сутки	57,2 ± 5,4	33,5 ± 2,3	31,7 ± 4,2	<0,001	<0,001
	День	49,6 ± 4,8	31,3 ± 2,3	29,8 ± 4,7	<0,01	<0,05
	Ночь	65,2 ± 5,0	34,2 ± 2,6	33,2 ± 5,1	<0,01	<0,01
ИВ ДАД, %	Сутки	53,2 ± 3,2	37,3 ± 2,3	36,8 ± 2,6	<0,01	<0,01
	День	56,4 ± 3,6	42,0 ± 2,4	41,0 ± 2,9	<0,01	<0,01
	Ночь	51,6 ± 2,7	36,6 ± 2,6	34,2 ± 2,7	<0,001	<0,001
Вариабельность САД, %	Сутки	16,4 ± 1,9	15,8 ± 1,3	15,4 ± 1,8	—	—
	День	18,8 ± 1,6	17,7 ± 1,5	17,0 ± 1,7	—	—
	Ночь	15,0 ± 1,6	12,0 ± 1,4	11,7 ± 1,6	—	—
Вариабельность ДАД, %	Сутки	13,1 ± 1,7	11,3 ± 1,6	10,8 ± 1,5	—	—
	День	14,1 ± 1,8	12,7 ± 1,5	12,0 ± 1,5	—	—
	Ночь	13,2 ± 1,7	11,8 ± 1,6	11,4 ± 1,4	—	—
Степень ночного снижения САД, %		9,6 ± 1,4	11,9 ± 1,2	12,4 ± 1,4	—	—
Степень ночного снижения ДАД, %		8,8 ± 1,3	10,6 ± 1,5	11,3 ± 1,5	—	—
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч		17,3 ± 1,2	12,4 ± 1,0	11,6 ± 1,0	<0,01	<0,01
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч		10,2 ± 0,8	7,6 ± 1,0	7,0 ± 0,9	<0,05	<0,05

зателей СМАД, зарегистрированных в момент первичного обследования и через 3 и 12 мес от начала терапии.

При первичном обследовании больных ГБ было выявлено достоверное повышение среднесуточного, дневного и ночного **систолического АД (САД)** и **диастолического АД (ДАД)** ($p < 0,001$), увеличение **индекса времени (ИВ)**, скорости утреннего подъема АД и уменьшение степени ночного снижения АД (см. табл. 1) с увеличением частоты двух неблагоприятных в прогностическом

отношении типов суточного профиля АД — non-dipper и night-peaker (см. табл. 2).

В процессе лечения целевой уровень САД был достигнут у 63 больных (82,9%), ДАД — у 65 больных (85,5%). В большинстве случаев достоверное снижение офисного АД наблюдалось уже в конце 2–3 мес лечения. Только у 13 больных АД было выше 140/90 мм рт. ст., что потребовало коррекции проводимой терапии.

При проведении повторного СМАД через 3 и 12 мес лечения у большинства

Таблица 2. Изменение суточного профиля АД под влиянием лечения (абс. (%)) (n = 76)

Тип суточного профиля АД	САД		p	ДАД		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Dipper	25 (32,9)	42 (55,3)	<0,05	27 (35,5)	47 (61,8)	<0,05
Non-dipper	45 (59,2)	31 (40,8)	<0,05	44 (57,9)	29 (38,1)	<0,05
Night-peaker	6 (7,9)	3 (3,9)	—	5 (6,6)	0	<0,05

больных отмечалось не только снижение дневного, ночного и среднесуточного АД (на 11,3–13,9% по сравнению с исходным уровнем), но и значительное уменьшение ($p < 0,01$) ИВ САД (в среднем на 38–48%) и ИВ ДАД (на 25–30%), что сопровождалось существенным уменьшением дневной и ночной нагрузки давлением на ЛЖ. Значительно уменьшалась также скорость утреннего подъема САД ($p < 0,01$) и ДАД ($p < 0,05$), и выявлялась недостоверная тенденция к уменьшению вариабельности АД ($p > 0,05$).

Как известно, снижение ИВ, скорости утреннего подъема и вариабельности АД вместе с увеличением степени его ночного снижения служат наиболее надежными критериями эффективности антигипертензивного лечения, отражая стабилизацию давления и уменьшение его суточных колебаний. В результате в процессе лечения в 1,7 раза возрастала частота выявления более благоприятного в прогностическом отношении типа суточного профиля АД (dipper) и уменьшалась частота обнаружения патологических типов – non-dipper и night-peaker ($p < 0,05$).

Гемодинамические эффекты и антиангинальное действие Экватора

Особый интерес представляла оценка влияния комбинированной терапии лизиноприлом и амлодипином на систолическую и диастолическую функции ЛЖ и состояние коронарного кровообращения, поскольку у всех взятых нами под наблюдение пожилых больных течение ГБ осложнилось ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и

ХСН, что требовало особой осторожности в назначении антигипертензивной терапии.

При первичном эхокардиографическом исследовании у всех больных были выявлены признаки **гипертрофии ЛЖ** (ГЛЖ), постинфарктного и ишемического ремоделирования ЛЖ в виде достоверного увеличения ($p < 0,05$) индексированной массы миокарда ЛЖ, индексированных конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, размеров левого предсердия, индекса сферичности и систолического миокардиального стресса, а также типичные признаки диастолической дисфункции ЛЖ по типу замедленной релаксации при отсутствии существенного уменьшения фракции выброса ЛЖ (табл. 3). Наблюдалось также небольшое, но достоверное повышение среднего давления в легочной артерии.

Под влиянием 12-месячного лечения происходило достоверное уменьшение индексированной массы миокарда ЛЖ (на 5,9%), что свидетельствовало о регрессе ГЛЖ. Наблюдалась также отчетливая тенденция к нормализации геометрической формы ЛЖ (уменьшение индекса сферичности на 10,0%; $p < 0,05$) и его систолического и диастолического размеров (уменьшение ИКДО и ИКСО на 8,3 и 9,7%; $p > 0,05$). Достоверно возрастала фракция выброса ЛЖ (на 12,1%) и уменьшалось среднее давление в легочной артерии (на 20,2%) ($p < 0,05$). Увеличение отношения Е/А и уменьшение амплитуды позднего диастолического наполнения (пик А) свидетельствовали о заметном улучшении диастолической функции ЛЖ, возможно связанном с уменьшением признаков ГЛЖ и

Таблица 3. Динамика эхокардиографических показателей в процессе лечения ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n = 26)	Больные ГБ и ХСН (n = 76)		P ₁₋₂	P ₂₋₃
		до лечения	после лечения		
		1	2		
ИММЛЖ	62,6 ± 2,4	136 ± 2,4	128,6 ± 2,3	<0,001	<0,05
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	62,8 ± 2,3	72,2 ± 2,6	66,4 ± 2,8	<0,05	–
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	25,2 ± 1,7	31,2 ± 1,8	28,2 ± 1,6	<0,05	–
ФВ ЛЖ, %	62,4 ± 2,3	50,4 ± 2,1	56,5 ± 2,1	<0,01	<0,05
ЛП, мм	25,2 ± 4,7	37,0 ± 3,4	32,4 ± 4,4	<0,05	–
ИС	0,65 ± 0,02	0,80 ± 0,02	0,72 ± 0,02	<0,01	<0,05
МС, дин/см ²	168,2 ± 2,6	198 ± 3,2	177 ± 3,0	<0,001	<0,001
DT, мс	193 ± 6,0	241 ± 5,2	221 ± 6,2	<0,001	<0,05
IVRT, мс	74,3 ± 1,6	114,3 ± 2,3	106 ± 2,5	<0,001	<0,05
E, м/с	0,71 ± 0,02	0,71 ± 0,02	0,70 ± 0,01	–	–
A, м/с	0,43 ± 0,01	0,73 ± 0,01	0,56 ± 0,02	<0,001	<0,001
E/A	1,65 ± 0,02	0,97 ± 0,02	1,26 ± 0,03	<0,001	<0,001
СрДЛА, мм рт. ст.	14,1 ± 1,6	20,3 ± 1,2	16,2 ± 1,5	<0,01	<0,05

Обозначения: ИММЛЖ – индексированная масса миокарда ЛЖ, ИКДО ЛЖ – индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ, ИКСО ЛЖ – индексированный конечно-систолический объем ЛЖ, ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, ЛП – левое предсердие, ИС – индекс сферичности, МС – миокардиальный стресс, DT (deceleration time) – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, IVRT (isovolumic relaxation time) – время изоволюмического расслабления ЛЖ, E – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, A – скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, срДЛА – среднее давление в легочной артерии.

тенденцией к снижению конечно-диастолического давления в желудочке.

Таким образом, под влиянием длительной терапии у большинства больных ГБ, постинфарктным кардиосклерозом и ХСН наблюдалось улучшение диастолической и систолической функции ЛЖ, что хорошо коррелировало с уменьшением клинических проявлений сердечной недостаточности. Так, к концу 1-го года лечения тяжесть клинических проявлений ХСН по шкале оценки клинического состояния снизилась в среднем на 13,6% (с $5,20 \pm 0,3$ до $4,49 \pm 0,2$ балла), ФК ХСН – на 14,8% (с $2,03 \pm 0,3$ до $1,73 \pm 0,2$), а дистанция в тесте 6-минутной ходьбы увеличилась на 11,0% (с 353 ± 13 до 392 ± 14 м).

По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, на фоне лечения произошло достоверное уменьшение среднего

числа ишемических эпизодов (с $4,2 \pm 0,2$ до $3,4 \pm 0,2$ в сутки; $p < 0,001$) и их средней длительности (с $32,6 \pm 2,7$ до $22,3 \pm 2,5$ мин в сутки; $p < 0,05$).

В целом клинические проявления ХСН и ИБС уменьшились у 58 больных (76,3%) и не изменились у 11 человек (14,5%). Усугубление клинической симптоматики ХСН, которое ассоциировалось прежде всего с прогрессированием коронарной недостаточности, наблюдалось только у 7 пациентов (9,2%), пятеро из которых в течение года наблюдения были госпитализированы в связи с повторным ИМ или нестабильной стенокардией. Важно подчеркнуть, что у этих больных целевые уровни АД достигнуты не были. Таким образом, в большинстве случаев прослеживалась определенная корреляция между характером дальнейшего течения ИБС и ХСН и

степенью достижения целевого уровня АД ($\leq 140/90$ мм рт. ст.).

Безопасность длительной терапии

В большинстве случаев лечение хорошо переносится больными ГБ пожилого возраста с сопутствующими ИБС и ХСН. Этому способствует, вероятно, удачная комбинация антигипертензивных препаратов с различным механизмом действия, которая позволяет снизить риск побочных эффектов каждого из них, отсутствие отрицательного воздействия на углеводный и липидный обмены, а также особые фармакокинетические свойства лизиноприла и амлодипина, для которых характерно более медленное и плавное нарастание концентрации в крови и постепенное замедленное выведение препаратов.

В самом начале лечения признаки ортостатической гипотензии отмечены только у 2 пациентов в связи с самостоятельным бесконтрольным приемом диуретиков.

За время наблюдения лечение было прекращено у 7 человек (8,4%): двое из них (2,4%) отказались от лечения в связи с финансовыми трудностями, еще двое (2,4%) — из-за появления сухого кашля и головной боли. Только у 3 из 83 больных (3,6%) через 1 и 1,5 мес от начала терапии отмечено возникновение стойкой артериальной гипотензии (САД < 128 мм рт. ст. и/или ДАД < 70 мм рт. ст.), которая сопровождалась ухудшением клинических признаков ХСН и ИБС (увеличение мышечной слабости, одышки, быстрая утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке, учащение приступов стенокардии), в связи с чем они отказались от дальнейшего приема препарата и были исключены из исследования.

Показатели углеводного, липидного и пуринового обмена, а также уровень креатинина в процессе лечения Экватором существенно не изменились.

Таким образом, длительная терапия комбинированным препаратом Экватор

у пожилых больных ГБ с сопутствующей ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и ХСН II–III ФК по NYHA в целом отличалась высокой эффективностью и безопасностью. Сочетание лизиноприла и амлодипина обладает не только выраженным антигипертензивным эффектом, но и оказывает отчетливое органопротективное действие, способствуя регрессу ГЛЖ, улучшению диастолической и систолической функции ЛЖ и в большинстве случаев уменьшению клинических признаков сердечной и коронарной недостаточности. Этому способствуют как снижение величины постнагрузки на ЛЖ, обусловленное антигипертензивным эффектом препарата, так и его нейромодулирующее действие, блокирующее чрезмерную активность тканевых нейрогормональных систем, определяющих процесс ремоделирования ЛЖ и формирование ХСН у больных ГБ и ИБС.

Выводы

1. Фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина отличается выраженным и стойким антигипертензивным эффектом и у пожилых больных ГБ II (умеренной) степени, осложненной ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и ХСН II–III ФК (NYHA), в 82,9% случаев позволяет достичь целевого уровня АД ($\leq 140/90$ мм рт. ст.), что сопровождается значительным уменьшением дневной и ночной нагрузки давлением на ЛЖ, скорости утреннего подъема САД и ДАД, вариабельности АД, увеличением степени его ночного снижения и тенденцией к нормализации суточного профиля АД.

2. Длительная (на протяжении 1 года) терапия оказывает отчетливое органопротективное действие, способствуя регрессу ГЛЖ, улучшению диастолической и систолической функции ЛЖ, что в 76,3% случаев сопровождается уменьшением клинических проявлений сердечной и коронарной недостаточности. При этом в большинстве случаев прослеживается определенная кор-

реляция между характером дальнейшего течения ИБС и ХСН и степенью достижения целевого уровня АД ($\leq 140/90$ мм рт. ст.). В то же время при лечении пожилых больных ГБ и ИБС, осложненных развитием ХСН II–III ФК, не следует добиваться чрезмерного снижения уровня АД (дневных значений САД < 130 мм рт. ст. и ДАД < 70 мм рт. ст.), что повышает риск прогрессирования ХСН и коронарной недостаточности.

3. Длительное лечение фиксированной комбинацией лизиноприла и амлодипина хорошо переносится больными ГБ пожилого возраста, поскольку комбинация метаболически нейтральных антигипертензивных препаратов с различным механизмом действия позволяет снизить риск побочных эффектов каждого из них.

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Fixed-dose Combination of Lisinopril and Amlodipine in Elderly Patients with Essential Hypertension, Postinfarction Cardiosclerosis, and Chronic Heart Failure

A.V. Strutynsky, R.G. Bakaev, V.V. Trishina, A.A. Baranova, and Yu.Yu. Golubev

The study aimed to investigate the efficacy and safety of long-term therapy of 83 patients with essential hypertension (stage 3), postinfarction cardiosclerosis, and chronic heart failure (functional class II–III, New York Heart Association (NYHA)) with fixed-dose combination of lisinopril and amlodipine (Ekvator). The study showed that Ekvator had significant and stable antihypertensive effect and target blood pressure was achieved in 83% of patients. This effect was accompanied by regression of left ventricular hypertrophy, improvement in diastolic and systolic function of left ventricle, and reduction in symptoms of heart failure.

Key words: arterial hypertension, fixed-dose combination of lisinopril and amlodipine, chronic heart failure.

Монографии издательства "Атмосфера"

И.Е. Чазова,
Н.М. Данилов, А.Ю. Литвин

РЕФРАКТЕРНАЯ
АРТЕРИАЛЬНАЯ
ГИПЕРТОНИЯ

Рефрактерная артериальная гипертония: Монография.

Авторы Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю.

Первая в России монография, полностью посвященная рефрактерной артериальной гипертонии. Подробно рассмотрены эпидемиология рефрактерной артериальной гипертонии, механизмы ее развития, поражение органов-мишеней. Отдельные главы посвящены проблеме ожирения и метаболического синдрома, а также синдрому обструктивного апноэ во сне. В главах по лечению рефрактерной артериальной гипертонии представлены перечень мероприятий по изменению образа жизни, нормализации массы тела, подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии, включая денервацию почечных артерий и электростимуляцию барорецепторов каротидного синуса. Представлен богатейший собственный опыт коллектива Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ "РКНПК" МЗ РФ по диагностике и лечению рефрактерной артериальной гипертонии. 256 с., ил.

Для кардиологов, сомнологов, диетологов, эндокринологов, кардиохирургов, кардионеврологов, кардиопульмонологов, терапевтов, всех практикующих врачей, имеющих отношение к обследованию и лечению больных артериальной гипертонией, руководителей здравоохранения.

Эту и другие книги издательства "Атмосфера" вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51