

46. Kannel WB, Sorlie P. Hypertension in Framingham. In *Epidemiology and Control of Hypertension*. New York: Stratton; 1975; 553-92.
47. Llaynes WG, Situtz WI, Morgan DA et al. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997; 30: 619-23.
48. Vaz M, Jennings G, Turner A et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997; 96: 3423-9.
49. Kassab S, Kato T, Wilkins FC et al. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension* 1995; 25: 893-7.
50. Grassi G, Seravalle G. Mechanisms responsible for the sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; 90: 248-53.
51. Gropelli A, Giorgi D, Omboni S et al. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10: 495-9.
52. Gropelli A, Omboni S, Parati G et al. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha-inhibition. *J Hypertens* 1990; 8: S35-S40.
53. Ferrier C, Jennings G, Eisenhofer G et al. Evidence of increased noradrenaline release from subcortical brain regions in essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 1217-27.
54. Rumanir MS, Vaz M, Jennings GL et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertension* 1999; 17: 1125-33.
55. Squire IB, Reid JL. Interactions between the renin-angiotensin system and autonomic nervous system. In Robertson JLS. *The Renin-Angiotensin System*. London: Gower; 1993.
56. Mangoni AA, Mircoli L, Gianattasio C et al. Effect of sympathectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries. *Hypertension* 1997; 30: 1095-88.
57. Hart M, Heistad D, Brody M. Effect of chronic hypertension and sympathetic denervation on wall/lumen ratio of cerebral vessels. *Hypertension* 1980; 2: 419-28.
58. Baumbach GL, Heistad DD. Adaptive changes in cerebral blood vessels during chronic hypertension. *J Hypertension* 1991; 9: 987-91.
59. Meredith IT, Broughton A, Jennings G, Elser MD. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991; 325: 618-24.
60. Manolis A. Does vasopressin interfere with left ventricular hypertrophy? *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 539-55.
61. Marin DL, Kent RL, Pearson B et al. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.
62. Simpson P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an adrenergic response. *J Clin Invest* 1983; 72: 732-8.
63. Simpson PS, Kariya K, Karnis LR et al. Adrenergic hormones and control of cardiac myocyte growth. *Mol Cell Biochem* 1991; 104: 35-43.
64. Mancía AL, Björn Folkow Award Lecture. The sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertension* 1997; 15: 1553-65.
65. Elser M, Julius S, Zweifler A et al. Mild high-renin essential hypertension: neurologic human hypertension? *N Engl J Med* 1977; 296: 405-11.
66. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
67. Diebert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1980; 65: 717-21.
68. Zeman RJ, Ludenmann R, Easton TG. Slow to fast alterations in skeletal muscle fibers caused by clenbuterol, a beta-2-receptor agonist. *Am J Physiol* 1968; 254: E726-E732.
69. Julius S, Gudbrensson T, Jernerson KA. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension (hypothesis). *J Hypertension* 1991; 9: 983-6.
70. Facchini F, Chen Y, Clinkinbeard C. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 694-9.
71. Sacks FM, Dzau VJ. Adrenergic effects on plasma lipoprotein metabolism. *Am J Med* 1986; 80 (suppl. 2A): 71-81.
72. Tibblin G, Bergens S, Bjure J et al. Hematocrit, plasma protein, plasma volume and viscosity in early hypertensive disease. *Am J Heart J* 1966; 72: 165-76.
73. Cirrillo S, Laurensi M, Trevisan M et al. Hematocrit, blood pressure and hypertension. The Gubbio Population Study. *Hypertension* 1992; 20: 319-26.
74. Julius S, Pascual AV, Abercht et al. Effect of beta-adrenergic blockade on plasma volume in human subjects. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972; 140: 982-5.
75. Kjeldon SE, Gjesdal K, Eide A et al. Increased beta-thromboglobulin in essential hypertension: interactions between arterial plasma adrenaline, platelet function and blood lipids. *Acta Med Scand* 1983; 213: 369-73.
76. Cocks TM, Angus JA. Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. *Nature* 1983; 305: 627-30.
77. Bruck il, Gossil M, Spittbover R et al. The nitric oxide synthase inhibitor L-NMMA potentiates noradrenaline induced vasoconstriction: effects of the alpha-2-receptor antagonist yohimbine. *J Hypertens* 2001; 19: 907-11.
78. Mosqueda-Carcia R, Inagami T, Applamsi M et al. Endothelin as a neuropeptide. Cardiovascular effects of brainstem of normotensive rats. *Circ Res* 1993; 72: 20-35.
79. Wenzel RR, Rutherford J, Bruck II et al. Endothelin-1 receptor antagonist inhibits angiotensin II and noradrenalin in man. *Br J Pharmacol* 2001; 52: 151-7.
80. Wenzel RR, Spicker L, Qui S et al. 11-imodasoline agonist moxonidine decreases sympathetic nerve activity and blood pressure in hypertensives. *Hypertension* 1998; 32: 1022-7.
81. Kim JR, Kiefe CL, Lui K. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults: the CARDIA study. *Hypertension* 1999; 33: 640-6.
82. Palatini P, Julius S. Heart rate and cardiovascular risk. *J Hypertension* 1997; 15: 3-17.
83. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
84. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl. F): 14-8.
85. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585-8.
86. Schroll M, Hagerup LM. Risk factors of myocardial infarction and death in men aged 50 at entry. A ten-year prospective study from the Glostrup population studies. *Dan Med Bull* 1977; 24: 252-5.

## Можно ли предотвратить развитие сахарного диабета типа 2 (результаты исследования Stop – NDDM)

И.Е. Чазова  
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК Минздрава РФ, Москва

88-91

РЕФ

**Резюме.** В мире насчитывается около 150 млн больных сахарным диабетом (СД), и предполагается, что к 2025 г. число заболевших увеличится вдвое.

Развитию полной клинической картины СД типа 2 предшествует период нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Повышая чувствительность к инсулину и, таким образом, влияя на НТГ, можно предотвратить развитие СД типа 2 и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Одним из препаратов, влияющих на инсулинорезистентность, является акарбоза (глюкобай). В исследовании Stop – NDDM, в котором участвовали пациенты с НТГ и избыточной массой тела на фоне лечения акарбозой в течение 3 лет, относительный риск развития СД типа 2 снизился на 25% по сравнению с группой плацебо. Активная терапия привела к уменьшению относительного риска развития инфаркта миокарда на 91%, процедур по реваскуляризации – на 39%, цереброваскулярных нарушений и инсульта – на 44%, сердечно-сосудистой смерти – на 45%.

### May the development of type 2 diabetes mellitus be prevented: Results of the Stop-NDDM study

I. Ye. Chazova

**Summary.** There are about 150 million patients with diabetes mellitus (DM) in the world and their number will double by 2025. The occurrence of a complete clinical picture of type DM follows a period of glucose intolerance (GI). Enhancing insulin sensitivity and thus affecting GI may prevent the development of type 2 DM and reduce a risk of cardiovascular events. Acarbose (glucobay) is one of the drugs that affect insulin resistance. In the Stop-NDDM study enrolled patients with NI and obesity treated with acarbose for 3 years, the relative risk of type 2 DM decreased by 25% as compared with that in the placebo group. Active therapy caused a reduction in the relative risk of myocardial infarction by 91%, myocardial revascularization procedures by 39%, cerebrovascular disorders and stroke by 44%, and cardiovascular death by 45%.

Человечество стоит на грани глобальной "эпидемии" сахарного диабета (СД). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], сейчас в мире насчитывается около 150 млн больных этим заболеванием. К 2025 г. планируется удвоение числа лиц с СД. В России СД диагностирован у 10 млн человек, а к 2025 г. число заболевших составит, по расчетным дан-

ным, 12 млн. При этом подавляющее число больных с СД составляют те, у которых имеется СД типа 2.

Развитию полной клинической картины СД типа 2 предшествует период нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). В основе ее развития лежат нарушения эффективности действия и секреции инсулина. Инсулинорезистентность (ИР) нарастает при переходе от состоя-

ния нормальной толерантности к глюкозе к стадии НТГ и, далее, к СД типа 2, в то время как секреция инсулина прогрессивно снижается [2]. Нормальные показатели толерантности к глюкозе у пациентов с ИР сохраняются до тех пор, пока бета-клетки поджелудочной железы способны вырабатывать достаточное количество инсулина для преодоления нарушенной чувствительности к нему тканей организма. НТГ развивается только в том случае, когда секреция инсулина не может компенсировать имеющуюся ИР, что приводит к возникновению так называемой постпрандиальной (развивающейся после еды) гипергликемии. Повышенные уровни гликемии вызывают дальнейшее подавление секреции инсулина и усиливают ИР, что способствует переходу от НТГ к СД типа 2.

Согласно рекомендациям ВОЗ [3] диагностическими критериями СД типа 2 являются наличие концентрации глюкозы натощак, определенной в плазме крови, превышающей 7 ммоль/л, и/или концентрация глюкозы через 2 ч после теста толерантности к глюкозе (ТТГ) или приема пищи, превышающая 11,1 ммоль/л.

Проведению ТТГ для определения постпрандиальной гликемии в последнее время придается очень большое значение. В целом ряде исследований было показано, что определение уровня глюкозы только натощак – недостаточно чувствительный метод для выявления СД. Однократное измерение уровня глюкозы натощак, превышающее 7 ммоль/л, определялось лишь у 45% больных на ранних стадиях СД типа 2 в исследовании EDIP [4]. Согласно данным другого исследования [5] чувствительность однократного определения уровня глюкозы натощак составляет 52%. В нескольких исследованиях показано, что 40–70% больных СД, диагностированным при проведении ТТГ, имели концентрацию глюкозы натощак менее 7 ммоль/л [6–8].

Повышение постпрандиального уровня глюкозы, как показано исследованиями последних лет, является более существенным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, чем гипергликемия, определяемая натощак. Например, в исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) использовались данные ряда проспективных крупномасштабных исследований, проводившихся в Европе [9]. На основании их анализа было показано, что более высокий риск сердечно-сосудистой смертности имели пациенты с повышением постпрандиального уровня глюкозы (определяемого при проведении ТТГ) более 11,1 ммоль/л независимо от уровня гликемии натощак. Funagata Diabetes Study [10] также показало, что повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений связан не с гипергликемией натощак, а определяется степенью НТГ.

Постпрандиальная гипергликемия вызывает повышение распада холестерина липопротеидов высокой плотности, усиление активности процессов свертывания и угнетение фибринолиза, снижение выработки оксида азота, усиление окислительного стресса, повышение инсулинорезистентности.

Очевидно, повышая чувствительность к инсулину и, таким образом, влияя на НТГ, можно предотвратить развитие СД типа 2 и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

К сожалению, немедикаментозные методы лечения (снижение массы тела, повышение физической активности, уменьшение потребления жиров) не позволяют добиться существенного влияния на НТГ у подавляющего большинства больных. Поэтому сейчас важная роль отводится препаратам, влияющим на ИР. Один из таких классов лекарственных средств – ингибиторы альфа-глюкозидаз, представителем которых является акарбоза

**Управление  
кардио-  
васкулярным  
риском**

**Аспирин Кардио®**

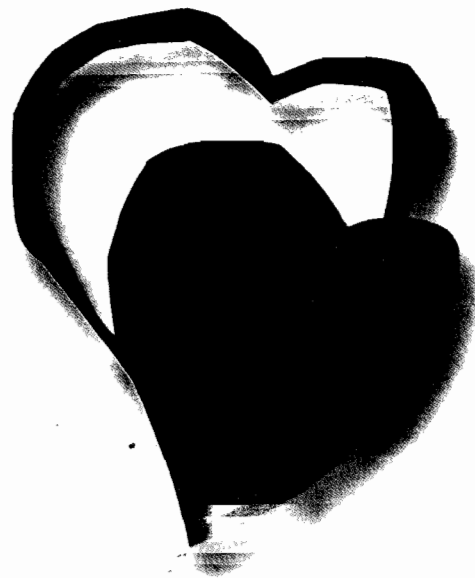
**Адалат®**

**ОСМО-Адалат®**

**Адалат® СЛ**

**Адалат®-раствор**

**Глюкобай®**



**Bayer** 

Дополнительная информация в компании **ОНИКС ФАРМ:**  
тел: (095) 234-20-90, факс (095) 234-20-70;  
[www.adalat.com](http://www.adalat.com) [www.aspirincardio.com](http://www.aspirincardio.com) [www.stop-niddm.com](http://www.stop-niddm.com)

(глюкобай). Механизм действия акарбозы – обратимая блокада альфа-глюкозидаз (глюкоамилазы, сахарозы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постприандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина.

Обычно первые 10–15 дней акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно перед или во время еды, затем дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в день. Подобная тактика назначения акарбозы позволяет предотвратить или уменьшить желудочно-кишечные симптомы, такие как метеоризм и диарея. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо строго соблюдать диету и уменьшить его дозу.

Противопоказания к назначению акарбозы: заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания. язвы, дивертикулы, трещины, стенозы, возраст моложе 18 лет, беременность, лактация.

Одновременно с акарбозой нельзя принимать антацидные препараты, адсорбенты, ферменты, при сочетании акарбозы с препаратами сульфонилмочевины или инсулином может развиваться гипогликемия, которую следует купировать приемом глюкозы в таблетках, но не сахара.

Следует помнить, что прием акарбозы не заменяет диетотерапию и физические нагрузки, а является дополнением к немедикаментозному лечению.

Эффективность применения акарбозы для предотвращения развития СД типа 2 у пациентов с НТГ была продемонстрирована в крупных клинических исследованиях.

Одно из них проводилось в Китае. В течение 3 лет пациенты с наличием НТГ находились на терапии акарбозой (88 пациентов) либо метформин (88 пациентов), части больных (60 человек) была назначена лишь диета и физические нагрузки, контрольная группа (83 больных) не получала лечения [11].

В группе пациентов, принимавших акарбозу, лишь у 6% развился СД типа 2, в то время как у больных контрольной группы – в 34,9% случаев, у тех, кто соблюдал диету и был физически активен, – в 24,6%, а при применении метформина – в 12,4% случаев. Кроме того, в группе акарбозы был наибольший процент лиц, у которых на фоне лечения нормализовалась толерантность к глюкозе – 71,1%, в то время как в группе метформина – только у 44,4%, при соблюдении диеты – у 28,1%, в контрольной группе – у 27,7%.

#### Характеристика пациентов в исследовании Stop – NDDM

Показатель	Акарбоза	Плацебо
Пол		
мужчины, %	48	50
женщины, %	52	50
Возраст, лет	54,3±7,9	54,6±7,9
Европейцы, %	97	98
Масса тела, кг	87,6±15,3	87,1±14,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,0±4,3	30,9±4,2
Уровень глюкозы в плазме крови, ммоль/л		
натощак	6,23±0,5	6,24±0,53
через 2 ч	9,26±1,06	9,25±1,01
Уровень инсулина плазмы, пмоль/л		
натощак	99,34±57,64	98,13±56,78
через 2 ч	606,37±437,46	597,99±414,38
Уровень липидов, ммоль/л		
общий холестерин	5,76±1,04	5,61±0,99
ХС ЛПВП	1,19±0,32	1,17±0,33
ХС ЛПНП	3,66±0,91	3,54±0,90
триглицериды	2,07±1,10	2,07±1,17
САД, мм рт. ст.	131,4±16,3	130,9±16,2
ДАД, мм рт. ст.	82,8±9,4	82,0±9,3
Курящие, %	12	14

В 2002 г. было завершено еще одно исследование, наглядно продемонстрировавшее высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД типа 2 у больных с НТГ – Stop – NDDM [12]. Это было двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Оно проводилось в Канаде, Германии, Австрии, Норвегии, Дании, Швеции, Финляндии, Израиле и Испании.

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 40 до 70 лет с индексом массы тела (ИМТ) 25–40 кг/м<sup>2</sup>; НТГ, определяемым по уровню сахара в крови через 2 ч после приема 75 г глюкозы, от 7,8 до 11,1 ммоль/л. Для включения в исследование у пациентов также должны были быть уровни глюкозы натощак от 5,6 до 7,7 ммоль/л.

Пациенты в течение 3 лет получали акарбозу, назначавшуюся первоначально в дозе 50 мг в день с последующим увеличением ее максимально до 100 мг 3 раза в день.

Первичной "конечной" точкой исследования были случаи развития СД типа 2, диагноз которого устанавливался, если уровень сахара крови через 2 ч после приема 75 г глюкозы превышал 11,1 ммоль/л.

Всего было рандомизировано 1429 пациентов (714 находились на лечении акарбозой и 715 получали плацебо). 40% от общего числа пациентов было набрано в Канаде, около 27% – в Германии и Австрии, около 23% – в Норвегии, Дании, Швеции и Финляндии и по 5% – в Испании и Израиле.

Как видно из таблицы, пациенты, находившиеся на активном лечении и получавшие плацебо, достоверно не различались по соотношению полов, возрасту, расовой принадлежности, массе тела и ИМТ, окружности талии, уровням глюкозы и инсулина натощак и через 2 ч после ТТГ, липидному спектру, уровню диастолического (ДАД) и систолического (САД) артериального давления (АД), числу курящих.

Средний уровень глюкозы, определяемой натощак, составил 6,2 ммоль/л, средний уровень глюкозы через 2 ч после проведения ТТГ – 9,3 ммоль/л. У 46% включенных в исследование пациентов была артериальная гипертензия и у 58% – дислипидемия.

Средняя доза акарбозы составила 194±87 мг в сутки.

Главным итогом исследования Stop – NDDM было то, что у больных, находившихся на активном лечении, относительный риск развития СД типа 2 был на 25% меньше, чем в группе плацебо. При этом уменьшение относительного риска развития СД типа 2 при применении акарбозы было достигнуто как у более молодых пациентов (моложе 55 лет) – на 21%, так и в более старших возрастных группах (старше 55 лет) – на 30%, у мужчин – на 23% и у женщин – на 29%, при ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup> – на 23%, при ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup> – на 30%.

На фоне назначения акарбозы в среднем по группе масса тела снизилась с 87,6±15,2 кг до 87,1±15,3 кг, в то время как при применении плацебо увеличилась с 87,0±14,1 кг до 87,3±15,2 кг. При проведении математического анализа было определено, что снижение массы тела на фоне активной терапии внесло определенный вклад в уменьшение риска развития СД типа 2, но в полной мере не определяет полученные результаты.

Вторичными "конечными точками" исследования Stop – NDDM были частота случаев инфаркта миокарда (ИМ), ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний и инсульта, заболеваний периферических артерий и сердечно-сосудистой смертности.

Как и предполагалось, уменьшение инсулинорезистентности при назначении акарбозы приводило не только к уменьшению риска развития СД типа 2, но и уменьшению числа сердечно-сосудистых осложнений.

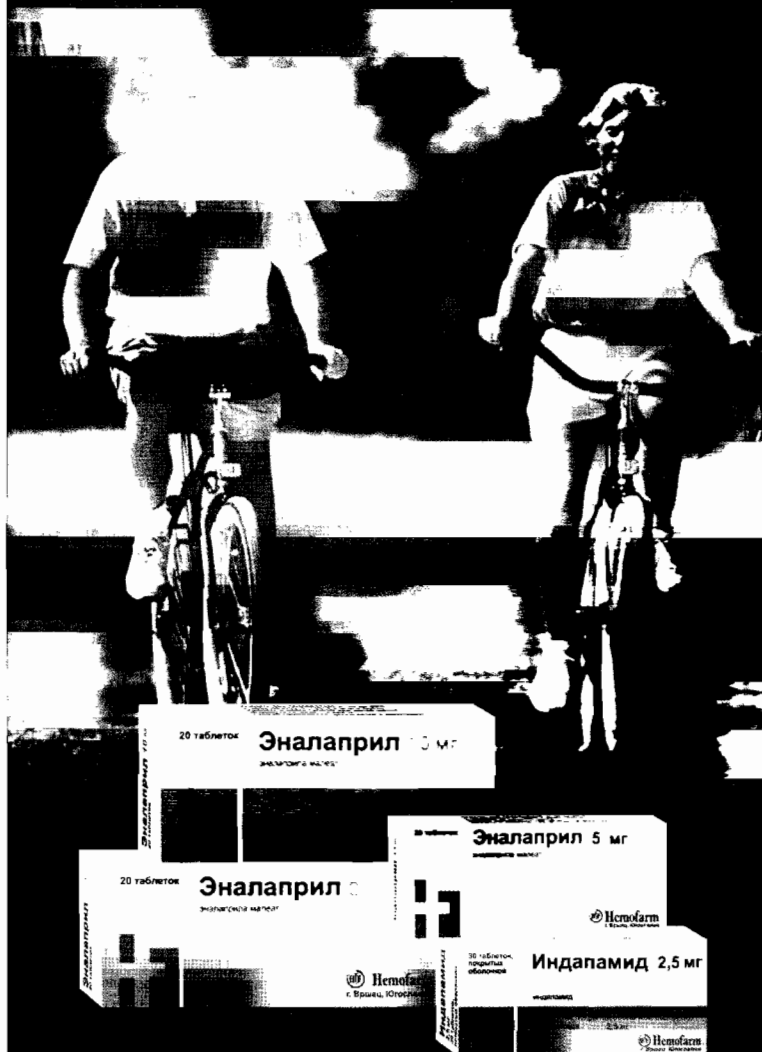
Так, относительный риск развития артериальной гипертензии (АГ) на фоне активного лечения снизился на 34%, ИМ – на 91%, ИБС – на 55%, процедур по реваскуляризации – на 39%, цереброваскулярных заболеваний и инсульта – на 44%, сердечно-сосудистой смерти – на 45% и любого зафиксированного "сердечно-сосудистого события" – на 49%.

Таким образом, накопленный в настоящее время опыт, основанный на результатах крупномасштабных исследований, позволяет сделать вывод, что предотвращение развития СД типа 2 у пациентов с НТГ возможно при применении комплекса немедикаментозных (соблюдение диеты, повышение физической нагрузки) и медикаментозных (акарбоза) средств. При этом заметно уменьшается вероятность сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь ИМ, инсульта, АГ, у этой категории больных и в конечном счете снижается риск смерти, как общей, так и сердечно-сосудистой.

#### Литература

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projection. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–31.
2. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia study. *Diabetes* 2000; 49: 975–80.
3. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1985; 727: 1–113.
4. Perry C, Shankar R, Fineberg N et al. Hb A1c measurement improves the detection of type 2 diabetes in high – risk individuals with nondiagnostic levels of fasting plasma glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 465–71.
5. Tanaka Y, Atsumi Y, Asabina T et al. Usefulness of revised fasting plasma glucose criterion and characteristics of the insulin response to an oral glucose load in newly diagnosed Japanese diabetic subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 1133–7.
6. Ko G, Chan J, Jeung V et al. Combined use of a fasting plasma glucose concentration and Hb A1c or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high – risk subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 1221–5.
7. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236–9.
8. Mamucci E, Bardini G, Ognibene A et al. Screening for diabetes in obese patients using the new diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1998; 21: 468.
9. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–21.
10. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920–4.
11. Wenyang J, Lixiang L, Zhiqing I et al. The preventative effect of acarbose and metformin on the progression to diabetes mellitus in the IGT population: a 3-year multicentre prospective study. *Chin J Endocrinol Metab* 2001; 17: 131–6.
12. Chiasson JL, Josse R, Gomis R et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus for prevention of type 2 diabetes mellitus: the Stop – NDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–7.

# ЭНАЛАПРИЛ+ИНДАПАМИД СОВРЕМЕННЫЙ СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ



- ▶ **Стойкий эффект при длительном применении**
- ▶ **Отсутствие резких перепадов давления в течение суток**
- ▶ **Высокая безопасность применения у больных с сахарным диабетом и почечной недостаточностью**

 **Hemofarm**  
Хемофарм концерн А.Д.