

Н.С. Максимчук, Е.И. Тарловская, И.Е. Сапожникова, С.В. Мальчикова
**ВОЗМОЖНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ
ВАЛСАРТАН/АМЛОДИПИН В МНОГОГРАННОМ СНИЖЕНИИ
КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА**

N.S. Maksimchuk, Ye.I. Tarlovskaya, I.Ye. Sapozhnikova, S.V. Malchikova
**POTENTIAL OF FIXED COMBINATION OF VALSARTAN /AMLODIPINE IN
MULTIFACETED CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION**

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

В исследование включены 20 больных АГ 2-3 степени в сочетании с МС, которые в течение 12- 24 недель получали терапию в виде фиксированной комбинации валсартан/амлодипин. Оценивали изменение АД, динамику экскреции альбумина с мочой, регрессии ГЛЖ и эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии.

Фиксированная комбинация валсартан/амлодипин обладает выраженным антигипертензивным эффектом, антиальбуминурическим действием, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, приводит к регрессии ГЛЖ. Полученные данные свидетельствуют, что данная фиксированная комбинация гипотензивных препаратов обладает многогранным влиянием на кардиоваскулярный риск.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиоваскулярный риск, комбинированная антигипертензивная терапия.

20 patients with arterial hypertension of 2-3 degrees associated with metabolic syndrome have received therapy in the form of fixed combination of valsartan/amlodipine for 12-24 weeks. Changes in blood pressure, dynamics of urinary albumin excretion, regression of left ventricular hypertrophy and endothelium-dependent vasodilation in the brachial arteries were estimated.

The fixed combination of valsartan and amlodipine has a pronounced antihypertensive and antialbuminuric effect, it improves endothelium-dependent vasodilation and regresses left ventricular hypertrophy. The received data show that the fixed combination of these antihypertensive drugs has a multifaceted impact on cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, combined antihypertensive therapy.

Проблема высокого сердечно-сосудистого риска с каждым годом представляется все более сложной и многогранной, поскольку с накоплением доказательных данных обнаруживается множество факторов этого риска и взаимосвязи между ними и прогнозом болезни. Однако, с другой стороны, углубленное изучение факторов риска, их роли в определении прогноза для пациента открывает все больше возможностей влиять на продолжительность и качество жизни кардиологических больных.

На практике риск-стратегия может быть реализована путем дифференцированного индивидуального подбора антигипертензивной терапии, при этом степень коррекции артериального давления (АД) не может служить достоверным критерием тяжести имеющихся изменений и полноты терапевтического воздействия, а игнорирование этого постулата увеличивает количество осложнений и смертность [8]. Именно поэтому для профилактики

неблагоприятных исходов необходимы препараты, которые, снижая АД, оказывают множественные положительные (плейотропные) эффекты, нормализующие или максимально улучшающие работу органов, пострадавших в результате артериальной гипертензии (АГ) [6].

Плейотропия антигипертензивных препаратов неразрывно связана с воздействием на эндотелий, нормальная работа которого рассматривается как ключевая в поддержании сосудистого гомеостаза. У лиц с наличием одного или нескольких факторов риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений (курение, гиперхолестеринемия, ожирение), как правило, обнаруживают те или иные нарушения функции эндотелия сосудов [12]. Параллельно с генерализованной эндотелиальной дисфункцией (ЭД) развивается нарушение функции гломерулярных эндотелиоцитов, что определяется появлением альбумина в моче. В связи с этим уже на стадии микроальбуминурии (МАУ) значительно возрастает не только вероятность прогрессирования почечного поражения, но и риск сердечно-сосудистых осложнений [15]. Именно поэтому особое значение с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз приобретают препараты, оказывающие непосредственное положительное действие на функцию эндотелия, проявляющееся, в том числе снижением мочевой экскреции альбумина [21]. На сегодняшний день среди всех классов современных антигипертензивных средств доказательства о способности улучшать функцию эндотелия получены лишь для нескольких групп препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК) [2, 4], а также для неоторых бета-адреноблокаторов (БАБ) [11, 23].

Так как в настоящее время основной стратегией лечения АГ является комбинированная терапия, необходимо более детально изучать синергизм не только антигипертензивного, но и плейотропных эффектов всех групп препаратов, входящих в комбинацию.

Большинство исследований, в том числе и с применением фиксированных комбинаций, посвящено изучению гипотензивной активности лекарственных препаратов [22]. Недогода С.В. и соавторы в 2009 году представили результаты положительного влияния фиксированной комбинации валсартан/амлодипин не только на уровень АД, но и на снижение скорости пульсовой волны [3]. Кроме того, к настоящему времени уже накоплены данные, подтверждающие способность комбинации БРА и БКК улучшать клинические исходы [14, 20]. Вместе с тем, в литературе имеется не так много исследований, изучающих влияние комбинированной антигипертензивной терапии на функцию эндотелия и альбуминурию.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на регрессию эндотелиальную функцию и экскрецию альбумина с мочой у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования

Протокол и дизайн исследования был рассмотрен и утвержден на заседании Локального этического комитета (ЛЭК) при Кировской ГМА от 18 ноября 2009г (протокол заседания ЛЭК Кировской ГМА №3 от 18.11.2009г.). В исследование были включены 20 больных эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 70 лет, из них 5 мужчин и 15 женщин. Критерием включения явилась АГ 2-3 степени в сочетании с метаболическим синдромом (МС) и предшествующей неэффективной антигипертензивной терапией. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Критерии не включения в исследование: вторичная или злокачественная АГ; ИБС: стенокардия напряжения, острый коронарный синдром; тахикардия; синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атрио-вентрикулярная блокада II–III степени; мозговой инсульт в предшествующие 6 месяцев; ХСН III-IV ФК по NYHA; гипокалиемия < 3,4 ммоль/л; креатинин сыворотки > 220 мкмоль/л; подагра; неконтролируемый сахарный диабет 2 типа; печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 3 верхних границ нормы; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; тяжелая депрессия; ретинопатия III-IV степени; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность и лактация.

Всем пациентам была назначена фиксированная комбинация валсартан/амлодипин (Эксфорж, Novartis). Доза зависела от степени повышения АД: пациентам с уровнем АД 160/100-179/99 мм рт.ст. рекомендовался «Эксфорж» в дозе 5/160 мг 1 раз в сутки; пациентам с повышением АД выше 180/100 мм рт.ст.- «Эксфорж» 10/160 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения составила 24 недели. Дополнительные антигипертензивные препараты в группе наблюдения не назначались.

Всем пациентам проводилось амбулаторное мониторирование АД, эхокардиоскопия выполнялась на аппарате Acuson 128XP\10с (США). По формуле R.Devereux (1983) рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ): $ММЛЖ = 1,04 \times [(КДР + ЗСЛЖ + МЖП)^3 - КДР^3] - 13,6$, где: МЖП - толщина межжелудочковой перегородки, КДР - конечный диастолический размер, ЗС - толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; индекс массы миокарда будет рассчитан по формуле: $ИММ_{ЛЖ} / \text{площадь поверхности тела (г/м}^2\text{)}$; функцию эндотелия определяли с помощью ультразвука на аппаратах Acuson 128 XP/10, HDI 5000 ATL (США) в В-режиме линейным датчиком 7,5 МГц. Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии и скорость артериального кровотока с помощью спектрального анализа. Затем для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления на 50 мм рт.ст. превышавшего систолическое АД. Время экспозиции - 5 мин. Диаметр плечевой артерии измеряли за 30 с до выпуска воздуха в течение

первых 15 с. (фаза реактивной гиперемии). После восстановления исходного диаметра артерии, получали изображение артерии в покое. Измерения сосудистого диаметра на изображениях при отсутствии кровотока, после реактивной гиперемии оценивали в процентах к исходной величине. [5]. Для количественного определения уровня экскреции альбуминов с мочой использовался иммунотурбодиметрический метод на аппарате Интегра-700 (Roche, Швейцария).

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения $M \pm SD$. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

У всех 20 пациентов имел место МС, сахарный диабет (СД) 2 типа был выявлен у 13 человек (52%). У 8 (40%) больных была выявлена концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), у 5 (25%) – концентрическое ремоделирование левого желудочка, у 5 (25%) больных – МАУ.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=20)

Признак	Значение
Возраст, годы	56,7±6,9
Индекс массы тела, кг/см ²	32±5,0
Окружность талии, см	109,6±10,2
Продолжительность АГ, годы	9,7±6,9
Систолическое АД, мм рт.ст.	172,3±11,6
Диастолическое АД мм рт. ст.	100,1±4,4
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	70,1±8,2
Креатинин, мкмоль/л	94,4±19,1
Калий, мэкв/л	4,4±0,6
АЛТ, МЕ/л	25,7±9,2
АСТ, МЕ/л	20,9±6,3
Общий холестерин, ммоль/л	6,0±1,1
Глюкоза, ммоль/л	6,8±1,2

К концу исследования было зарегистрировано снижение систолического и диастолического АД на $45,6 \pm 8,7$ мм рт. ст. и $14,0 \pm 7,1$ мм рт. ст. соответственно (табл. 2). Уровень целевого САД (<130 мм рт.ст.) достигли 12 (60%) пациентов, уровень целевого ДАД (<85 мм рт.ст.) достигли 7 (35%) пациентов.

Таблица 2

Динамика АД в процессе лечения (n=20)

Показатель	Исходно	Через 12 недель	Δ
САД, мм рт.ст.	$172,3 \pm 11,6$	$127 \pm 4,8^*$	$-46,6 \pm 8,7$
ДАД, мм рт.ст.	$100,1 \pm 4,4$	$86,2 \pm 5,0^*$	$-14,0 \pm 7,1$

Примечание: * - различия с исходным значением достоверны ($p < 0,0001$).

У пациентов, включенных в исследование, прирост диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией в начале исследования составлял $2,2 \pm 8,3\%$. Известно, что у здоровых людей прирост диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией должен быть более 10%. Если данный показатель составляет менее 10%, это свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия [1]. При анализе ЭЗВД установлено, что только у 4 (20%) лиц с АГ наблюдался адекватный вазодилататорный ответ, а у 14 (70%) больных отмечалась эндотелиальная дисфункция ($\text{ЭЗВД} < 10\%$). Из числа больных АГ с нарушенным вазодилататорным ответом у 7 (35%) выявлена парадоксальная вазоконстрикция ($\text{ЭЗВД} < 0$), у 2 (10%) - не отмечалось динамики показателей ЭЗВД во время фазы реактивной гиперемии ($\text{ЭЗВД} = 0$), у 5 (25%) - наблюдался неадекватный вазодилатационный ответ ($\text{ЭЗВД} 0-9,9\%$).

Динамика эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), альбуминурии и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в процессе исследования представлена в таблице 3.

Таблица 3

Динамика эндотелийзависимой вазодилатации и альбуминурии в процессе исследования (n=20)

Показатель	Исходно	Через 12 недель	Δ
ЭЗВД, %	$2,2 \pm 8,3$	$6,0 \pm 8,3^*$	$3,6 \pm 7,2$
Альбуминурия, мг/л	$14,3 \pm 16,5$	$5,1 \pm 10,1^*$	$-55,3 \pm 39,2$
ИММЛЖ, г/м ²	$106,4 \pm 23,8$	$95,1 \pm 20,3^*$	$-9,1 \pm 12,4$

Примечание: * - различия с исходным значением достоверны ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 3, прием фиксированной комбинации валсартан/амлодипин в течение 12 недель позволил добиться достоверного прироста ЭЗВД с $2,2 \pm 8,3$ до $6,0 \pm 8,3\%$. Полученные нами данные согласуются с

результатами работ, в которых отмечено положительное влияние амлодипина [9] и валсартана [24] на функцию эндотелия. В нашем исследовании число наблюдений небольшое, но в дальнейшем оно будет увеличено.

Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти при лечении больных АГ связывают со способностью антигипертензивных препаратов воздействовать на ЭД. Точками приложения терапии ЭД являются восстановление равновесия эндотелиальных вазоконстрикторных факторов и вазорелаксирующих факторов, ограничение действия одних эндотелиальных медиаторов и компенсация дефицита других. Согласно данным литературы, прирост ЭЗВД в ответ на определенное воздействие, например, лечение, более чем на 4,5% рассматривают как достоверный критерий улучшения функции эндотелия у конкретного больного [1].

Использование фиксированной комбинации валсартан/амлодипин способствовало также достоверному снижению экскреции альбумина с мочой и индекса массы миокарда левого желудочка (табл. 3.).

С одной стороны, ангиопротективное действие препаратов может быть рассмотрено как производное их антигипертензивного эффекта. Повышение АД, особенно систолического и сопряженного с ним пульсового, обуславливающее значительное нарастание повреждения эндотелиоцитов так называемым напряжением сдвига, существенно увеличивает вероятность появления ЭД и МАУ [16].

С другой стороны, считается, что наиболее эффективным средством терапии эндотелиальной дисфункции и МАУ являются классы препаратов, воздействующие преимущественно на тканевые ренин-ангиотензиновые системы (ИАПФ, БРА), действие которых относится к ранним этапам формирования глобальных нарушений функции эндотелия. Ангиотензин 2 (AT_2) принимает непосредственное участие в патогенезе МАУ не только за счет неблагоприятного влияния на внутрисосудистую гемодинамику, но также и путем реализации ряда негемодинамических эффектов – провокации синтеза гломерулярными эндотелиоцитами профиброгенных факторов роста (например, трансформирующего фактора роста- β), медиаторов эндотелийзависимого звена гемостаза (ингибитора активатора плазминогена типа 1), обуславливающих стойкую тканевую гипоксию вазоконстрикторных молекул (эндотелин-1) [25]. Поэтому фармакологическая блокада 1 типа рецепторов к AT_2 , достигаемая при назначении валсартана, приводит к уменьшению экскреции альбумина с мочой.

Действие БКК обусловлено повышением активности супероксиддисмутазы в эндотелиальных клетках, что блокирует разрушение NO, уменьшением влияния эндотелина-1 и уменьшением пролиферативной активности гладкомышечных клеток сосудистой стенки (за счёт уменьшения секреции тромбоцитарного фактора роста) [13]. Имеются данные, что дигидропиридиновые производные обладают умеренным гиполипидемическим действием, нормализуют липидный спектр крови и, таким образом, обладают ещё одним механизмом улучшения функции эндотелия [17].

Классическим примером улучшения эндотелиальной функции на фоне применения БКК дигидропиридинового ряда является исследование ENCORE [7]. Использование комбинации трандолаприла и верапамила в рамках исследования INVEST позволило добиться выраженного нефропротективного эффекта у пациентов с СД [18].

Одним из важнейших результатов лечения пациентов явилась достоверная регрессия ГЛЖ и уменьшение степени концентрического ремоделирования ЛЖ.

ГЛЖ является независимым ФР развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Авторы крупного метаанализа (80 двойных слепых клинических исследований), в котором проводилось сравнение разных групп препаратов по способности вызывать регресс ГЛЖ, пришли к заключению, что наибольшая степень снижения ИММЛЖ (13%) была отмечена у больных, получавших терапию БРА, на 11% - БКК, на 10% - иАПФ, на 8% - диуретиками, на 6% - ББ [10].

Таким образом, лидирующие позиции в этом списке наряду с блокаторами РААС, занимают пролонгированные БКК, что позволяет максимально защитить органы-мишени за счет синергизма не только антигипертензивного, но и плеiotропных эффектов препаратов, входящих в комбинацию.

Выводы:

1. Антигипертензивная терапия фиксированной комбинацией валсартан/амлодипин в течение 12-24 недель лечения позволяет добиться не только снижения АД до целевого уровня у пациентов с АГ в сочетании с МС, но и приводит к регрессии ГЛЖ, достоверному улучшению эндотелийзависимой вазодилатации и уменьшению МАУ.
2. Учитывая доказанную взаимосвязь поражений органов-мишеней при АГ и прогноза болезни, полученные данные могут свидетельствовать о многогранном влиянии комбинации валсартан/амлодипин на снижение кардиоваскулярного риска.

Список литературы:

1. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология. 1997. №7. С. 41-47.
2. Кремкова М.М., Грачёв А.В., Аляви Б.А. Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на эндотелиальную функцию плечевой артерии у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q // Рос. Кардиол. Журн. 2005. №1. С. 55 - 59.
3. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Цома В.В. и др. Возможности препарата Эксфорж и его комбинации с флувастатином в улучшении сосудистой эластичности у пациентов с артериальной гипертензией и высоким

- риском развития сердечно-сосудистых осложнений // Consilium Medicum. 2009. №5. С. 28-32.
4. Фельдшерова Н.А., Семернин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований // Качественная клиническая практика. 2002. №2. С. 27-33.
 5. Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. № 340. P. 1111-1115.
 6. Dendorfer A., Dominiak P., Schunkert H. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists // Handb. Exp. Pharmacol. 2005. № 170. P. 407 - 442.
 7. Effect of nifedipine and cerivastatine on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. The ENCORE I Study. (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatine On Recovery of coronary Endothelial Function) // Circulation. 2003. № 107. P. 422-428.
 8. Gu Q., Dillon C.F., Burt V.L., Gillum R.F. Association of hypertension treatment and control with all- cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension // Am. J. Hypertens. 2010. № 23 (1). P. 38-45.
 9. K. Kon Koh, S. Hwan Han, J. Yeal Ahn et al. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension // Int. J. Cardiol. 2008. № 133. P. 23-31.
 10. Klingbeil A.U. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // Am. J. Med. 2003. №115. P. 41-46.
 11. Lopez B.L., Christopher T.A., Yue T.L. et al. Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction // Pharmacology. 1995. № 51(3). P. 165-173.
 12. Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // Atherosclerosis. 1995. № 118. P. 81-90.
 13. Mason R.P. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of evidence // Atherosclerosis. 2002. № 165(2). P. 191 - 200.
 14. Mochizuki S., Dahlof B., Shimizu M. et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease // Lancet. 2007. № 369. P. 1431-1439.
 15. Ochodnický P., Henning R.N., van Dokkum R.P. et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage // Cardiovasc. Pharmacol. 2006. № 47. P. 151-162.
 16. Patel B.V., Remigio-Baker R.A., Mehta D. et al. Effects of initial antihypertensive drug class on patient persistence and compliance in a usual-care setting in the United States // J. Clin. Hypertens. 2007. № 9. P. 692-700.
 17. Pepine C.J. The role of calcium antagonists in ischemic heart disease // Eur. Heart. J. 1995. №16 (Suppl H). P. 19 - 24.
 18. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International

- Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // JAMA. 2003. № 290 (21). P. 2805-2816.
19. Redon J., Rodicio J.L. Fixed combination therapy for arterial hypertension // Focus on. 2010. P. 35-36.
 20. Sawada T., Takahashi T., Yamada H. et al. Rationale and design of the KYOTO HEART study: effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events // J. Hum. Hypertens. 2008. P.1–8.
 21. Taddei S., Virdis A., Chiadoni L. et al. The pivotal role of endothelium in hypertension // Medicographia. 1999. 21 (1). P. 22 - 29.
 22. Thijs L., Richart T., de Leeuw P.W. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial // J. Hypertens. 2010. №28 (4). P. 865-874.
 23. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study // Circulation. 2001. № 104(5). P. 511-514.
 24. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Valsartan improves endothelial dysfunction in hypertension: a randomized, double-blind study // Cardiovasc Ther. 2009. № 27 (3). P. 151-158.
 25. Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney; emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics // Nephrol. Dial. Transplant. 1998. № 13 (5). P.1131-1142.

Сведения об авторах:

Максимчук Надежда Сергеевна – аспирант кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА, e-mail: n.maksimchuk@mail.ru.

Тарловская Екатерина Иосифовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО Кировская ГМА.

Сапожникова Ирина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО Кировская ГМА.

Мальчикова Светлана Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО Кировская ГМА, e-mail: malchikova@list.ru.