

Роль блокады минералокортикоидных рецепторов при сердечной недостаточности и остром инфаркте миокарда с систолической дисфункцией левого желудочка

По материалам симпозиума с международным участием «Коморбидные состояния в кардиологии и функциональная диагностика сердечно-сосудистой системы», 1 марта 2013 года, г. Киев

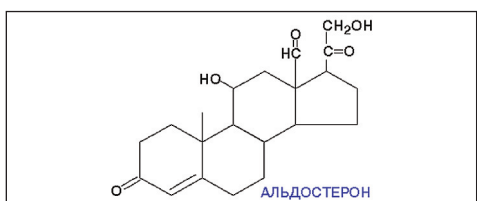
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой серьезную медико-социальную и финансовую проблему, в связи с чем вопросы оптимизации фармакотерапии данной патологии остаются одними из наиболее актуальных в клинической кардиологии.

За последние несколько десятилетий терапевтические подходы к лечению ХСН, включая медикаментозные, претерпели значительную эволюцию и базируются на принципах доказательной медицины, поэтому для широкого клинического применения могут быть рекомендованы только те препараты, эффективность и безопасность которых доказана в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. К таким лекарственным средствам относятся блокаторы минералокортикоидных рецепторов (БМКР), роль которых в лечении пациентов с ХСН в настоящее время недооценена.

Теоретические обоснования, принципы выбора и показания к назначению БМКР представил в докладе **научный руководитель отдела хронической сердечной недостаточности НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков.**

— В настоящее время доказана высокая значимость гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в прогрессировании ХСН, при этом альдостерону отводится важная роль.

Следует отметить, что история изучения влияния альдостерона при различных патологических состояниях насчитывает уже более 60 лет, когда в 1953–1954 гг. из экстракта коры надпочечников был выделен альдостерон и установлена его химическая формула (Simpson S.A. et al., 1953), и только спустя 20 лет после открытия альдостерона были обнаружены минералокортикоидные (альдостероновые) рецепторы (МКР) в эпителиальных клетках почечных канальцев (Rousseau G. et al., 1972; Funder J., 1973) (рис.). Тогда же была сформулирована классическая концепция



действия альдостерона, не утратившая своего значения по сей день. В соответствии с ней альдостерон — это гормон коркового вещества надпочечников, циркулирующий в плазме крови и взаимодействующий с МКР эпителиальных клеток почечных канальцев и собирательных трубочек нефронов. Следствием этого является повышение реабсорбции натрия и экскреции ионов калия и магния, что приводит к задержке жидкости в организме. Таким образом, физиологическое регуляторное значение альдостерона состоит в поддержании постоянства объема жидкости, и важная роль при этом отводится МКР.

Первичный и вторичный альдостеронизм в свете классической концепции следует рассматривать как два основных пути реализации патофизиологического действия альдостерона. Первичный гиперальдостеронизм — это увеличение синтеза альдостерона в результате гиперплазии либо опухоли коры надпочечников. Вторичный ассоциируется в первую очередь с ХСН, особенно при ее декомпенсации, а также с циррозом печени с портальной гипертензией и некоторыми другими состояниями, опосредованно приводящими к увеличению уровня альдостерона.

В обоих случаях следствием повышенной продукции альдостерона в коре надпочечников

является нарастание его концентрации в плазме крови, активация рецепторов эпителиальных клеток в канальцах почек, уменьшение уровня магния и калия в плазме крови, задержка жидкости и натрия и в конечном итоге — появление отечного синдрома, гипернатриемии, гипокалиемии и гипомagneмии, увеличение риска аритмий, включая фатальные (например, при первичном альдостеронизме в 10–12 раз повышается риск внезапной смерти, связанной с аритмиями).

Наряду с классической существует современная концепция влияния альдостерона, которая развивалась на протяжении последних 20 лет и основана на том, что патогенные эффекты альдостерона реализуются через МКР, локализованные в различных тканях, в том числе сердечно-сосудистой системе. Рецепторы альдостерона были обнаружены в кардиомиоцитах, фибробластах, эндотелиоцитах (клетках эндокарда), гладкомышечных клетках сосудов, моноцитах и некоторых видах нейронов (астроцитах). Одновременно Hatakeyama H. et al., 1994; Takeda Y. et al., 1995 и другими исследователями было доказано, что синтез альдостерона осуществляется не только в коре надпочечников, но и в клетках сердца и сосудов. Основными стимулирующими факторами синтеза альдостерона как в почках, так и в других тканях являются повышенная концентрация ангиотензина II, гиперкалиемия, адренорегуляторный гормон.

Согласно современной концепции МКР, находящиеся в тканях, активируются циркулирующим в плазме альдостероном, синтезируемым как в коре надпочечников, так и локально. Данные рецепторы обладают дополнительной способностью активироваться под действием альдостерона, а в условиях оксидантного (свободно-радикального системного) стресса — и кортизола; эта способность проявляется только в условиях окислительного стресса, что немаловажно для кардиологических больных, находящихся в состоянии хронического стресса. Важно, что пациенты с ХСН, артериальной гипертензией, инфарктом миокарда (ИМ) характеризуются наличием у них оксидантного стресса различной степени выраженности.

Помимо повышения активности МКР, наблюдается увеличение их количества (экспрессии) в цитоплазме клеток под влиянием различных факторов (в первую очередь ангиотензина II, свободных радикалов и некоторых регуляторных белков).

В результате активации МКР и увеличения их экспрессии на разных уровнях организма развивается каскад патологических реакций, таких как дисфункция эндотелия сосудов, повышение риска тромбоза, периваскулярный фиброз, ремоделирование сосудов, сосудистое воспаление, вазоконстрикция, гипертрофия миокарда и фиброзно-воспалительные изменения в нем, коронарная вазоконстрикция, электрическая нестабильность сердца, изменение водно-солевого гомеостаза, ренальная вазоконстрикция, протеинурия, повышение симпатического тонуса нервной системы.

Теоретическими подходами к нейтрализации патогенных эффектов альдостерона могут быть:

- 1) ингибирование факторов, стимулирующих синтез альдостерона;
- 2) мобилизация факторов, угнетающих синтез альдостерона, и блокада МКР.

Однако, несмотря на имеющиеся положительные данные относительно некоторых методов лечения, в том числе наших собственных клинических исследований (например, применение гепарина, угнетающего синтез альдостерона), на практике используют только БМКР, тогда как другие подходы пока что недостаточно реализованы. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), снижающие синтез ангиотензина II (основной фактор, стимулирующий продукцию альдостерона), оказались малоэффективными, поскольку степень подавления РААС широко варьирует у разных пациентов и уровень альдостерона может повышаться, «ускользая» от влияния постоянной терапии ИАПФ.

В настоящее время применяются селективные и неселективные БМКР. Положительными эффектами блокады МКР при сердечно-сосудистой патологии являются снижение риска фатальных аритмий, торможение ремоделирования сердца, блокада системных механизмов прогрессирования ХСН, увеличение вазодилатации и снижение риска тромбозов.

Кардиопротекторные свойства БМКР прослеживаются по результатам двух крупных многоцентровых исследований.

В серии многоцентровых исследований RALES (Randomised ALdactone Evaluation Study) с участием 1603 пациентов оценивалось влияние низких доз спиронолактона на смертность больных с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA с фракцией выброса (ФВ) <35%. Больные получали стандартное на тот период лечение (только 10% пациентов были назначены β-блокаторы) и спиронолактон в дозе 25 мг/сут или плацебо. Наблюдение проводилось на протяжении 24 мес. Исследование было прекращено досрочно, так как отмечалась выраженная положительная динамика функционального состояния и более низкая смертность у больных, получавших спиронолактон. Было достигнуто снижение риска смерти пациентов с тяжелой ХСН на 30%. К сожалению, результаты данного исследования сегодня мало применимы на практике, поскольку стандарты лечения ХСН со времени его проведения претерпели существенные изменения. Кроме того, в 10% случаев на фоне приема спиронолактона возникала гинекомастия.

Еще в одном исследовании — EMPHASIS-HF (Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) изучалось влияние эплеренона на клинические исходы у пациентов с систолической СН и умеренными симптомами: II ФК по NYHA, ФВ не выше 30% (или, если ФВ составляла 30–35%, длительность QRS на электрокардиограмме должна была превышать 130 мс). В исследование включили 2737 больных, из них 1364 рандомизированно получали эплеренон и 1373 — плацебо. Половина пациентов ранее перенесли ИМ, но все случаи инфаркта возникли в пределах более 30 дней до момента скринингового визита. Лечение проводилось с использованием ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) либо их комбинации, а также β-блокаторов (кроме тех случаев, когда они были противопоказаны) в рекомендованной или максимально переносимой дозе. Средняя суточная доза эплеренона составляла 50 мг. Согласно полученным результатам смертность от любой причины была значительно ниже в группе эплеренона в сравнении с плацебо — на 24%, частота госпитализаций по поводу СН сократилась на 42%



Л.Г. Воронков

соответственно. Результаты дополнительного анализа подгрупп пациентов продемонстрировали улучшение прогноза ХСН на фоне приема эплеренона (снижение сердечно-сосудистой смертности или частоты госпитализаций по поводу СН: у пациентов старше 75 лет — на 34%, с ФВ <30% — на 35%, со сниженной скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин — на 38%, с сахарным диабетом — на 46%). Также применение эплеренона ассоциировалось с существенным снижением риска возникновения фибрилляции/трепетания предсердий (Pitt et al., 2011).

Что касается безопасности использования эплеренона, то в исследовании EMPHASIS-HF при стандартном лечении пациентов с ХСН на фоне приема данного препарата в 2 раза чаще в сравнении с плацебо наблюдалась гиперкалиемия, однако достоверной разницы в частоте гиперкалиемии, послужившей причиной отмены препарата, в группе эплеренона и группе плацебо не выявили.

В ряде экспериментальных и пилотных исследований были продемонстрированы преимущества добавления эплеренона у больных с острым ИМ (ОИМ): уменьшение электрической нестабильности миокарда, ограничение зоны повреждения миокарда, стимуляция неореваскуляризации и ограничение ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

Эти данные полностью соответствуют результатам крупного исследования EPHEsus. Пациенты были рандомизированы в группу приема эплеренона в дозе 25 мг/сут или плацебо в течение 4 нед, после чего доза эплеренона была увеличена до максимальной — 50 мг/сут. В период от 3 до 14 суток после ОИМ была проведена рандомизация больных, отвечающих следующим критериям: наличие ОИМ, подтвержденного в соответствии со стандартными критериями; дисфункции ЛЖ, подтвержденной на ЭКГ по значению ФВ ≤40%; СН, подтвержденной присутствием хрипов в легких, наличием на радиологии грудной клетки венозного застоя в легких или третьего тона в сердце; признаков систолической дисфункции с ФВ <45%. Пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, которая могла включать ИАПФ, БРА, диуретики, а также β-адреноблокаторы, или же коронарную реперфузионную терапию. Наблюдение проводили в течение 16 мес.

На фоне приема эплеренона отмечалось 15% снижение риска госпитализации по поводу СН, а также уменьшение частоты госпитализаций по причине СН в группе эплеренона на 23% по сравнению с группой

Продолжение на стр. 14.

Продолжение. Начало на стр. 13.

плацебо. Летальность от любых причин или частота госпитализаций по любому поводу были на 8% ниже в группе эплеренона по сравнению с группой плацебо. Относительный риск внезапной сердечной смерти снижился на 21%, а в группе с более тяжелой дисфункцией (ФВ $\leq 30\%$) – на 33%. Количество эпизодов госпитализации уменьшилось на 23%, так как некоторые пациенты госпитализировались повторно.

Наилучшие результаты были достигнуты у больных, которым эплеренон был назначен в первые семь дней от начала ИМ. Был также проведен анализ данных за первые 30 дней, поскольку в этот период у пациентов с крупноочаговым ОИМ при наличии дисфункции ЛЖ риск смерти в 3,8 раза превышал таковой по сравнению с аналогичными пациентами без дисфункции ЛЖ. В первые 30 дней наблюдалось снижение риска на 31%. При ФВ $< 30\%$ отмечалось двукратное уменьшение риска внезапной, общей и сердечно-сосудистой смерти. Частота случаев прекращения лечения в связи с побочными эффектами медикаментозного лечения, гинекомастией и вагинальными кровотечениями в основной и контрольной группе была сопоставимой.

Результаты крупных многоцентровых исследований нашли свое отражение в рекомендациях по лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского кардиологического общества (2012). Так, антагонисты МКР рекомендованы всем пациентам с симптомами ХСН (II-IV ФК по NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ в дополнение к терапии ИАПФ или БРА и β -блокатором с целью снижения риска госпитализаций по поводу СН и риска преждевременной смерти (класс рекомендаций I, уровень доказательств A).

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по лечению острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST (2012) антагонисты альдостерона (эплеренон) показаны больным после ИМ с элевацией сегмента ST с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и СН (или систолической дисфункцией), имеющим уровень креатинина плазмы менее 221 мкмоль/л (для мужчин) или 177 мкмоль/л (для женщин) и уровень калия в плазме менее 5 мэкв/л (класс рекомендаций I, уровень доказательств B).

При выборе между спиронолактоном и эплереноном следует учитывать ряд факторов. Спинолактон является мощным препаратом с выраженной блокадой МКР и был апробирован во множестве рандомизированных клинических исследований для фармакотерапии ХСН. Эплеренон также прошел испытания для лечения пациентов с ХСН и постинфарктных больных с дисфункцией ЛЖ. Стоймость спиронолактона в сравнении с эплереноном ниже, однако он в отличие от эплеренона взаимодействует с андрогенными рецепторами, вследствие чего нередко вызывает гинекомастию и нарушения менструального цикла. Спинолактон является пролекарством и первоначально метаболизируется в организме. В связи с этим у препарата отмечается отсроченное действие (в среднем необходимо около 48 ч), что нежелательно при таких патологических состояниях, как ОИМ, а присущий ему длительный период полувыведения (10-35 ч) отрицательно сказывается на эффективности преодоления побочных эффектов в случае их возникновения. У эплеренона период полувыведения составляет всего 4-6 ч, кроме того, он не обладает отсроченным действием, так как является активным веществом. В отличие от спиронолактона эплеренон не повышает уровень гликозилированного гемоглобина и кортизола. Спинолактон может взаимодействовать с сердечными гликозидами (с повышением концентрации), тогда как эплеренон не обладает этим свойством.

В заключение следует отметить, что назначение эплеренона более предпочтительно у пациентов с ХСН, ОИМ с дисфункцией ЛЖ и систолической дисфункцией. Кроме того, необходимо помнить, что доказательства эффективности спиронолактона у пациентов с систолической ХСН были получены в конце 1990-х годов, в условиях, когда фармакотерапия ХСН не соответствовала современным стандартам лечения.

Подготовил Владимир Савченко

Напечатано при поддержке Представительства Файзер Ейч. Си. Пи. Корпорейшн в Украине.

• Новости



Метопролол по сравнению с карведилолом в исследовании MADIT-CRT

В исследовании MADIT-CRT изучали влияние имплантации кардиовертера-дефибриллятора в сочетании с кардиальной ресинхронизирующей терапией на выживаемость и кардиоваскулярные события у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). На ACC-2013 были представлены два сравнительных анализа применения метопролола и карведилола у пациентов – участников MADIT-CRT.

Влияние двух β -блокаторов на клинические исходы изучали M.H. Ruwald и соавт. Было установлено, что госпитализация по поводу СН или смерть произошли у 30% пациентов, получавших метопролол, и у 23% больных, которым был назначен карведилол (относительный риск – ОР – для карведилола 0,70, $p=0,001$). Преимущество карведилола было еще более выраженным в подгруппе пациентов, которым в сочетании с кардиальной ресинхронизирующей терапией был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор – CRT-D (ОР 0,61, $p=0,001$), при этом в данной подгруппе карведилол был наиболее эффективным у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса – БЛНПГ (ОР 0,51, $p<0,001$). Желудочковые аритмии наблюдались у 26 и 22% пациентов, получавших метопролол и карведилол соответственно (ОР 0,80, $p=0,05$). Зависимость эффекта от дозы наблюдалась только для карведилола. Авторы анализа пришли к выводу, что у пациентов с СН I-II класса по NYHA с широкими комплексами QRS карведилол ассоциируется с достоверным снижением риска госпитализации по поводу СН и смерти на 30% по сравнению с метопрололом. Кроме того, был выявлен выраженный синергетический эффект карведилола у пациентов с БЛНПГ, получающих CRT-D-терапию.

Во втором анализе эти же авторы осуществили сравнительную оценку влияния метопролола и карведилола на частоту неадекватной терапии имплантированным устройством, а именно антиаритмической стимуляции и шоков.

На протяжении периода наблюдения 3,4 года неадекватная терапия имела место у 253 пациентов из 1790. Лечение карведилолом ассоциировалось со значительным снижением риска неадекватной терапии по сравнению с метопрололом (ОР 0,64, $p=0,002$), в том числе неадекватной антиаритмической стимуляции (ОР 0,66, $p=0,009$) и неадекватных шоков (ОР 0,54, $p=0,004$). Риск неадекватной терапии, связанной с фибрилляцией предсердий, при лечении карведилолом снижался на 50% (ОР 0,50, $p=0,004$).

Влияние реваскуляризации жизнеспособного миокарда на общую смертность пациентов с ишемической кардиомиопатией

Целесообразность реваскуляризации жизнеспособного миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией остается спорной. Этому вопросу было посвящено исследование, представленное S. Chatterjee и соавт.

В базах данных MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Scopus и Web of Science был проведен систематический поиск соответствующих исследований, опубликованных между 1999 г. и мартом 2012 г.

Авторы установили, что в обсервационных исследованиях реваскуляризация значительно снижала общую смертность (ОР 0,35). В рандомизированных контролируемых исследованиях снижение смертности было менее выраженным (ОР 0,78), однако после поправки на

сопутствующие факторы оно осталось статистически высокодостоверным ($p=0,0009$).

Роль метформина на ранних стадиях сердечной недостаточности

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном M. David и C. Droogan, приняли участие 88 пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), диагностированной с помощью ЭхоКГ, не имеющие СН. Больных разделили на три группы: пациенты без СД с ГЛЖ и другими факторами риска; пациенты с СД и ГЛЖ, не получающие метформин; пациенты с СД и ГЛЖ, принимающие метформин. Первичной конечной точкой было развитие СН (стадии С по классификации ACC) на протяжении периода исследования (2005-2011 гг.).

Результаты показали значительное различие в частоте развития СН у пациентов с СД, получавших метформин, по сравнению с таковой у участников без СД и у больных СД, которые метформин не принимали (0, 28 и 52% соответственно). Среди больных СД лечение метформинном ассоциировалось со снижением относительного риска развития СН на 54% ($p=0,001$). Фракция выброса (ФВ) и ее динамика не являлись предикторами развития СН, при этом у всех пациентов с ГЛЖ отмечался повышенный риск развития СН с сохраненной ФВ.

Таким образом, метформин может отсрочивать прогрессирование ранних стадий СН (А и В по классификации ACC в более позднюю стадию (С).

Высокие дозы фуросемида повышают заболеваемость и смертность при стабильной хронической сердечной недостаточности

В предыдущих исследованиях высокие дозы диуретиков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ассоциировались с повышенной смертностью. Тем не менее точно не установлено, чем обусловлена эта связь: неблагоприятным действием самих диуретиков либо тем, что назначаемые дозы этих препаратов являются маркером клинической тяжести СН. Рекомендации по оптимальной дозировке диуретиков при ХСН, основанные на доказательствах, на сегодня отсутствуют.

Целью исследования, представленного J. Tergovitis и соавт., было изучить возможность снижения высоких доз фуросемида, требовавшихся ранее для достижения эулемии, у клинически стабильных пациентов с СН, а также оценить влияние такого вмешательства на исходы.

В исследование включали больных стабильной ХСН (за последние 3 мес – отсутствие госпитализаций по поводу СН, изменения класса СН и дозировки фуросемида), получающих фуросемид перорально в дозе > 120 мг/сут. Участников ($n=40$; средний возраст 62 года, средний класс NYHA 1,93; средняя ФВ 28%, средняя суточная доза фуросемида 215 мг) рандомизировали в соотношении 1:1 для продолжения приема ранее назначенной дозы фуросемида (группа А) или ее снижения до 1/3 (группа В).

По исходным характеристикам группы не различались. В группе А существенных изменений массы тела и класса СН по NYHA за период наблюдения не отмечалось, в то время как гемоглобин плазмы значительно снизился (со 134 до 129 г/л, $p=0,036$), а креатинин сыворотки – повысился (с 1,25 до 1,60 мг/дл, $p=0,042$). В группе В, несмотря на снижение дозы фуросемида (средняя доза – 75 мг/сут),

масса тела и класс NYHA не изменялись, как и гематологические и биохимические показатели. На протяжении периода наблюдения умерли или были госпитализированы (по любым причинам) 40% больных группы А и 15 пациентов группы В ($p=0,072$); выживаемость без госпитализации составила 75% и 100% соответственно ($p=0,012$).

Авторы пришли к заключению, что у стабильных больных ХСН снижение дозы фуросемида не только не сопровождается ухудшением клинического состояния, но и может ассоциироваться с более благоприятным прогнозом.

У пациентов с систолической сердечной недостаточностью и ожирением бариатрические операции улучшают фракцию выброса

Ожирение – доказанный фактор риска развития СН. Бариатрические операции (БО) позволяют достичь выраженного снижения веса, а также ремиссии СД, дислипидемии и АГ.

A.R. Vest и соавт. ретроспективно проанализировали результаты наблюдения 35 пациентов с систолической СН, подвергшихся БО в период 2004-2011 гг. У 15 больных имелись пред- и послеоперационные эхокардиограммы, при этом исходная ФВ составляла $< 50\%$. Этим 15 пациентов сопоставили с 15 больными СН с ожирением, которым БО не проводились (контроль).

Пациенты основной и контрольной групп были хорошо сбалансированы по возрасту (51 год), полу (женщин – 53%), исходной ФВ (39 vs 42%, $p=0,39$) и интервалу между ЭхоКГ (38 vs 36 мес, $p=0,063$). В основной группе отмечались более высокий исходный ИМТ (48 vs 39 кг/м², $p=0,02$) и тенденция к большей распространенности ИБС (60 vs 27%), СД (67 vs 53%) и АГ (93 vs 60%). Из БО чаще всего проводили шунтирование желудка по Ру (60%). Как и ожидалось, у пациентов основной группы масса тела значительно снизилась (-9,3 кг, $p=0,0002$), в отличие от больных контрольной группы (-0,5 кг, $p=0,42$). Несмотря на более высокую распространенность сопутствующих заболеваний, ФВ в основной группе достоверно улучшилась (+6,5%, $p=0,01$), чего не наблюдалось в контроле (+1%, $p=0,65$). Важно отметить, что изменения ФВ после операции не коррелировали с изменениями систолического артериального давления (АД) и интервалом между ЭхоКГ.

Периферическая эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса связана с развитием легочной гипертензии

Периферическая эндотелиальная дисфункция (ПЭД) – хорошо изученное явление у пациентов с СН со сниженной ФВ, а также у больных первичной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Целью исследования, проведенного E.S. Vasas и соавт., было изучить возможную связь между наличием ПЭД и развитием ЛАГ у больных СН с сохраненной ФВ (СНсФВ).

У пациентов с СНсФВ ($n=21$) и 21 больного АГ без СН ($n=21$; контроль) изучали эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую реактивность сосудов, оценивая поток- и нитроглицирининдуцированную дилатацию плечевой артерии. Пациентам с систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА) > 35 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ было предложено пройти катетеризацию правых отделов сердца.

У больных СНсФВ отмечено нарушение функции эндотелия периферических сосудов (поток-

Новости конгресса (American College of Cardiology),

Исследования, посвященные