

Возможность расширения применения представителя группы сартанов олмесартана в амбулаторной практике

И.И. Чукаева, М.В. Соловьева, Н.В. Орлова, Я.Г. Спирыкина

Кафедра поликлинической терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Здоровье до того перевешивает все остальные блага жизни, что поистине здоровый нищий счастливее больного короля.

А. Шопенгауэр

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди населения велика и составляет 30–45% в общей популяции, прогрессивно увеличиваясь с возрастом [1]. Это означает, что на приеме у врача поликлиники по меньшей мере каждый второй пациент имеет АГ.

Первоначально врач рекомендует пациенту мероприятия по изменению образа жизни, затем осуществляется выбор медикаментозной терапии. Что должен учитывать врач, выбирая препарат для лечения? В первую очередь, это эффективность и профиль безопасности препарата. Основная цель терапии состоит в максимальном снижении риска развития осложнений АГ и защите органов-мишеней. Так же, как индивидуален клинический профиль пациента, и лечение должно быть индивидуально. Заповедь М.Я. Мудрова «Лечить не болезнь, а больного» особенно актуальна сегодня, когда с увеличением продолжительности жизни пациента растет и число сопутствующих заболеваний.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества по изучению гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. в распоряжении врача имеется большое количество препаратов: диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Рекомендации подтверждают, что все группы препаратов могут использоваться для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии как в виде монотерапии, так и в виде комбинаций. Однако некоторые классы лекарственных препаратов показали большую эффективность в определенных клинических ситуациях и при разных поражениях органов-мишеней.

ИАПФ и БРА – наиболее широко применяемые классы для лечения АГ. Это вполне объяснимо с точки зрения патогенеза АГ. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – один из ключевых механизмов АГ, тесно связанный с эндотелиальной дисфункцией, атерогенезом, ремоделированием сердца и сосудов.

Основным звеном, обеспечивающим практически все известные влияния РААС, является ангиотензин II (АТ II), реализующий свое действие посредством стимуляции специфических рецепторов. АТ II участвует в процессах формирования гипертрофии левого желудочка, которая связана не только с увеличением массы миокарда, но и с накоплением внеклеточного коллагенового матрикса, что приводит к нарушению сначала релаксационной, а затем и глобальной сократительной способности сердца [2]. АТ II может играть ключевую роль в процессах ремоделирования артерий, оксидантного стресса и апоптоза. Он также принимает участие в формировании и прогрессировании АГ, сердечной недостаточности, атеросклеротического повреж-

дения сосудов, диабетической и недиабетической нефропатии, ангиопатии при сахарном диабете (СД), болезни Альцгеймера. При этом неблагоприятное влияние АТ II в отношении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний осуществляется независимо от его вазопрессорного эффекта [3]. Соответственно, патогенетическое лечение АГ предполагает не только снижение артериального давления (АД), но и блокаду РААС, которая обеспечивается назначением препаратов групп ИАПФ или БРА.

Достаточно долгое время ИАПФ оставались более изученной группой препаратов по сравнению с сартанами. Но продолжающиеся многочисленные рандомизированные клинические исследования (РКИ) значительно расширили показания к применению БРА за последние годы. Так, если в рекомендациях ESC 2003 г. БРА были показаны при АГ, нефропатии при СД типа 2, диабетической микроальбуминурии (МАУ), гипертрофии левого желудочка и непереносимости ИАПФ, то к настоящему времени в рекомендациях ESC 2013 г. эти показания дополнены хронической сердечной недостаточностью, перенесенным инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий, метаболическим синдромом и СД [1].

Препараты группы БРА обеспечивают свое антигипертензивное действие независимо от активности РААС, пола и возраста пациентов, а также обладают очень хорошей переносимостью, сопоставимой с плацебо [3].

Олмесартан

С точки зрения патогенеза уникальным механизмом связывания с АТ₁-рецепторами обладает олмесартан. Препарат осуществляет контакт с двумя сайтами специфического рецептора, содержащего ОН- и α-СООН-группы, в то время как остальные представители класса сартанов обычно связываются исключительно с доменом рецептора, содержащим ОН-группу. Такой механизм позволяет олмесартану реализовывать более пролонгированное ингибирующее влияние в отношении прессорных эффектов АТ II, в том числе даже у нормотензивных пациентов, что отличает препарат от других представителей этого класса лекарственных средств [4]. Высокий и продолжительный уровень АТ-блокады обеспечивает 24-часовое действие, позволяющее принимать препарат 1 раз в сутки.

Олмесартан обладает высокой антигипертензивной эффективностью в широком диапазоне суточных доз. Результаты метаанализа 47 рандомизированных исследований, оценивавших антигипертензивное действие сартанов не только путем амбулаторного измерения АД, но и методом суточного мониторинга, показали, что по эффективности снижения как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД) олмесар-

тан превосходит все остальные БРА – лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан и эпросартан [5].

Результаты метаанализа РКИ, включавшего 7280 пациентов, показали высокую гипотензивную активность олмесартана при сравнении с другими представителями этой группы [6].

Кроме того, отмечена ярко выраженная способность олмесартана к сохранению физиологического суточного профиля АД. Олмесартан лучше других БРА снижает ночное САД и ДАД. В исследовании P.Smith и соавт. у 534 больных в течение 8 нед оценивалась гипотензивная активность олмесартана медоксомила 20 мг, лозартана 50 мг, валсартана 80 мг и ирбесартана 150 мг/сут [7]. В результате среднее снижение АД было более выражено у пациентов, получавших олмесартан, как в течение суток, так и в дневное, и ночное время, а также в ранние утренние, наиболее опасные осложнениями, часы (рис. 1). Это важное преимущество, так как в настоящее время доказана прямая связь между повышением риска развития инсульта и повышенной суточной вариабельностью АД [8].

Олмесартан не метаболизируется системой цитохрома P-450, поэтому не взаимодействует с влияющими на этот механизм такими препаратами, как амиодарон, варфарин, статины, омега-3, ципрофлоксацин, кларитромицин, глюкокортикоиды и др.

Концепция лечения АГ на современном этапе наряду с достижением целевого АД включает защиту органов-мишеней, поэтому при выборе антигипертензивных препаратов (АП) всегда следует отдавать предпочтение тем из них, которые обеспечивают максимальное органопротективное действие. Анализ данных РКИ показывает, что протеинурия является предиктором неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [9, 10]. Блокаторы РААС эффективнее уменьшают альбуминурию, чем другие АП [11], а также эффективно предотвращают первое появление МАУ [12]. Сартаны признаны в качестве ведущей группы ренопротекторных препаратов экспертами ведущих нефрологических ассоциаций мира (в первую очередь National Kidney Foundation, США, 2010), они рекомендуются к применению, начиная с ранних этапов (МАУ), вплоть до развернутых стадий хронической болезни почек – II–III и в части случаев IV стадии. Олмесартан занимает в этом ряду особое место.

Нефропротективное действие олмесартана подтвердили результаты клинического исследования ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention), опубликованные в 2011 г. [13]. Исследование было рандомизированным двойным слепым, включало 4447 больных СД типа 2 без МАУ, т.е. на самых ранних этапах нефропатии. Предыдущие исследования (RENAAL, IRMA, IDNT) проводились на фоне уже имеющейся альбуминурии или выраженной диабетической нефропатии. Пациентам, получавшим

стандартное лечение, добавляли к терапии олмесартан в дозе 40 мг/сут или плацебо. Планировалось достижение целевого (на тот период времени) уровня АД < 130/80 мм рт. ст. (ниже, чем в современных рекомендациях). Первичной конечной точкой исследования было время до первого появления МАУ. Период наблюдения продолжался до 4 лет. Олмесартан показал хорошее антигипертензивное действие: целевой уровень АД был достигнут у 80% больных, получавших олмесартан. Частота развития МАУ в группе олмесартана оказалась на 23% ниже ($p=0,01$), чем в группе плацебо (рис. 2). При этом данный эффект препарата значимо не зависел от исходных уровней АД, степени компенсации СД и исходного состояния функции почек. Олмесартан показал очень хорошую переносимость.

Дискутабельной оставалась выявленная в группе олмесартана несколько более высокая в сравнении с группой плацебо частота сердечно-сосудистых конечных точек: 4,3% у больных, принимавших олмесартан, и 4,2% у больных в группе плацебо [14]. Исследователи связывают данный результат с наличием в группе олмесартана более тяжелых больных, а также с чрезмерным снижением АД (менее 120 мм рт. ст.) в группе пациентов с ишемической болезнью сердца. Согласно гипотезе J-образной связи преимущества от снижения САД или ДАД до явно низких значений меньше, чем от их снижения до средних значений. По-видимому, существует некое пороговое значение АД, ниже которого выживаемость ухудшается в связи с ухудшением органного кровотока [15]. Недавно проведенный метаанализ 18 исследований показал, что избыточное снижение АД устойчиво влияет на смертность, и данный эффект не зависит от получаемого препарата (ИААПФ, диуретик или β -адреноблокатор) [15].

Таким образом, исследование ROADMAP показало значимое снижение частоты впервые возникшей МАУ у больных СД на фоне более интенсивной терапии. По завершении ROADMAP пациентам было предложено продолжить участие в наблюдательном (обсервационном) исследовании ROADMAP OFU (Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention – Observational Follow Up study), целью которого было определить, является ли успех лечения препаратом группы БРА олмесартаном в плане предотвращения развития МАУ длительным. Исследователи ввели понятие «наследуемого» эффекта, т.е. сохраняющегося после отмены препарата (больной не получает препарат в данный момент, но получал его в прошлом). В исследование были включены 1758 пациентов (группа плацебо и группа, которая в исследовании ROADMAP получала олмесартан). Пациенты, ранее участвующие в исследовании ROADMAP, получали стандартную медицинскую помощь и лечение, назначаемое лечащим врачом.



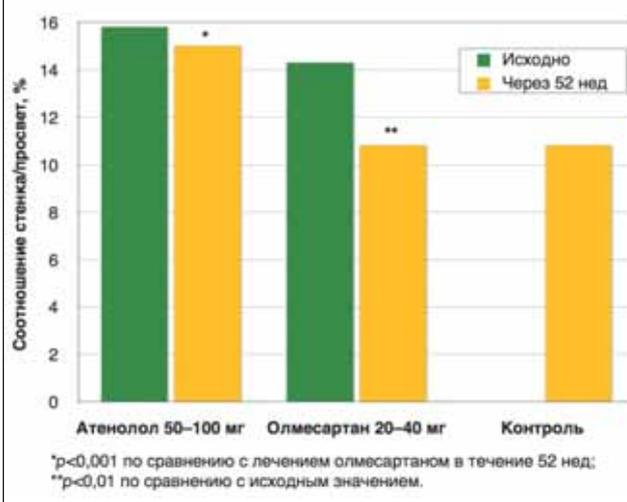
Определены конечные точки: возникновение МАУ, контроль АД, сердечно-сосудистые и почечные осложнения. Данные показателя исследовались в течение продолжительного периода времени наблюдения, который составил в среднем 3,3 года (до 6–7 лет). За период наблюдения в исследовании ROADMAP OFU САД увеличилось до средних значений 135 мм рт. ст. в двух группах. Предотвращение развития МАУ, сохраняющееся даже после отмены ольмесартана, способствовало уменьшению сердечно-сосудистых событий. Пациенты, у которых развилась МАУ, в исследовании ROADMAP имели более высокую частоту сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (относительный риск – ОР 1,77; доверительный интервал – ДИ 1,03–3,03; $p=0,039$) [13].

Диабетическая ретинопатия была значительно меньше в группе ольмесартана: 8 (0,9%) и 23 (2,6%), ОР 0,34; ДИ 0,15–0,78 ($p=0,011$) либо ОР 0,34; ДИ 0,15–0,78 ($p=0,011$), а уровень МАУ численно уменьшался. Снизилось число госпитализаций в связи с застойной сердечной недостаточностью: 3 (0,3%) и 12 (1,4%), ОР 0,23; ДИ 0,06–0,85 ($p=0,027$), и была тенденция к снижению сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий: ольмесартан против плацебо – 73 (8,3%) и 86 (9,8%) больных. Семь (0,8%) случаев смерти (из них 2 – сосудистые события) было зарегистрировано в группе плацебо по сравнению с тремя (0,3%) – несосудистые события – в группе ольмесартана [16]. Исследователи сделали выводы, что блокада РААС препаратом ольмесартан может вызвать устойчивое сокращение микро- и макрососудистых осложнений, даже после отмены препарата (эффект «наследия»). В отношении ольмесартана 40 мг до 3,2 года наблюдали снижение макрососудистых осложнений (инсульта и застойной сердечной недостаточности), а также снижение микрососудистых событий (возникновение диабетической ретинопатии) и уменьшение МАУ. Эти результаты фиксировались в течение длительного времени именно в группе ольмесартана, хотя использование блокирующих РААС препаратов было сопоставимо в группах в течение периода наблюдения. Также сделан вывод, что развитие МАУ является маркером будущих сердечно-сосудистых событий [13].

На сегодняшний день АГ рассматривается как фактор риска деменции любой этиологии. В крупных эпидемиологических исследованиях (Framingham, EVA Gotthenburg, Honolulu-Asia Aging Study) была показана роль АГ в формировании деменции [16–18]. Наблюдается прямая связь между уровнем АД в 50 лет и состоянием мышления в 70 лет: чем ниже АД, тем лучше когнитивная функция [18]. По данным эпидемиологического популяционного исследования Научного центра психического здоровья РАМН, 4,5% населения Москвы в возрасте старше 60 лет страдают деменцией, причем в 1/2 случаев заболевание впервые выявлено уже в тяжелой стадии [19, 20]. Для практикующего врача важно знать, что в своем развитии сосудистые когнитивные нарушения проходят стадии от клинически бессимптомных и умеренных сосудистых поражений головного мозга до тяжелой клинически выраженной сосудистой деменции. И именно действия врачей первичного звена могут повлиять на прогноз развития деменции: выявления ранних форм и своевременного адекватного лечения сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь АГ, часто вполне достаточно, чтобы выраженность когнитивных нарушений у пациента значительно уменьшилась, а деменция никогда не наступила [19].

Учитывая результаты исследований, лидерами среди современных АГП в лечении нарушений когнитивной функции признаны БРА, способные значимо замедлять прогрессирование нарушений когнитивной деятельности и развитие деменции. Существует гипотеза A.Fournier и соавт., подтвержденная в ряде экспериментов,

Рис. 3. Влияние ольмесартана 20–40 мг в день и ателолола 50–100 мг в день на структуру артерий резистивного типа у больных АГ.



что стимуляция AT_2 -рецепторов способствует образованию коллатералей и повышает устойчивость нейронов к аноксии при ишемии мозга [21]. К препаратам, повышающим концентрацию АТ II в крови, относятся БРА, диуретики, антагонисты кальция. Исследование LIFE доказало преимущества БРА в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с β -адреноблокаторами. По данным этого исследования, при одинаковом снижении АД лозартан уменьшает риск развития инсульта на 25%, а всех сердечно-сосудистых заболеваний – на 13% эффективнее, чем ателолол [22]. Ольмесартан, обладающий уникальным механизмом связывания с AT_1 -рецепторами АТ II, по-видимому, должен оказывать не меньший эффект. И действительно, изучение влияния АГП, относящихся к разным классам, в условиях *in vivo* показало, что только при применении ольмесартана (БРА, который не тормозит активность АПФ, а препятствует связыванию АТ II с рецепторами) в дозах, которые значительно ниже гипотензивных, наблюдается положительное влияние на когнитивную функцию [23–25].

Процессы локального и системного воспаления играют важную роль как в прогрессировании атерогенеза, так и в целом в течении и развитии неинфекционных заболеваний. Прогностическое значение терапии таких заболеваний, как АГ, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, связано с влиянием на процессы воспаления [26]. Ольмесартан обладает уникальными плейотропными эффектами, к которым относится влияние на маркеры воспаления и эндотелиальную дисфункцию. Согласно результатам исследования EUTOPIA, уже через 12 нед терапии ольмесартаном в дозе 20 мг/сут произошло значительное снижение концентрации маркеров воспаления: С-реактивного протеина, фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6 и моноцитарного хемоаттрактантного белка [27]. В исследовании VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) ольмесартан достоверно улучшал соотношение «стенка/просвет сосуда» вследствие уменьшения толщины комплекса интима–медиа до практически нормальных показателей, чего не отмечалось в группе лечения ателололом (рис. 3) [28]. Исследование MORE подтвердило уменьшение толщины комплекса интима–медиа и объема крупных атером сонных артерий на фоне двухлетней терапии ольмесартаном.

Согласно современным рекомендациям, комбинированная терапия уже на старте лечения требуется всем пациентам высокого и очень высокого риска, а также всем пациентам низкого и среднего риска при

неэффективности монотерапии. Олмесартан может комбинироваться практически с любыми другими АГП, рациональной и хорошо себя зарекомендовавшей в РКК считается комбинация с диуретиками или антагонистами кальция [29].

Подбор АГП в современных условиях – задача и легкая, и сложная одновременно. С одной стороны, медицина располагает множеством эффективных АГП, зачастую не уступающих друг другу по силе гипотензивного действия. С другой же стороны, сложность состоит в индивидуальном подборе конкретных препаратов для пациента с учетом его сопутствующих заболеваний, индивидуальных особенностей и предпочтений. Подобранный препарат должен не только эффективно контролировать АД, но и обеспечивать максимальную защиту органов-мишеней, быть удобной в применении, не вызывать побочных эффектов. Представитель группы БРА олмесартан является эффективным, хорошо переносимым препаратом, сохраняющим свое действие на протяжении 24 ч, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Улучшая показатели суточной вариабельности АД, препарат обеспечивает профилактику инсульта. Уникально его нефропротективное действие, особенно эффект «наследования» – сохраняющееся положительное действие на микро- и макроциркуляцию даже после отмены препарата в течение длительного времени – до трех лет. Органопротективные свойства препарата позволяют замедлить прогрессирование АГ и улучшить прогноз пациентов с АГ. Положительное влияние на когнитивные функции, удобство применения, хорошая переносимость способствуют улучшению качества жизни пациентов и повышению комплаентности.

Литература

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
2. Березин А.Е. Клиническая эффективность и безопасность применения олмесартана – нового антагониста рецепторов к ангиотензину II – у пациентов с артериальной гипертензией. <http://www.umj.com.ua>
3. Aoki H, Izumo S, Sadoshima J. Angiotensin II activates RhoA in cardiac myocytes: A critical role of RhoA in angiotensin II-induced premyofibril formation. *Circ Res* 1998; 82: 666–76.
4. Miura S, Kiya Y, Kanazawa T et al. Differential bonding interactions of inverse agonists of angiotensin II type 1 receptor in stabilizing the inactive state. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 139–46.
5. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R et al. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2007; 25: 1327–36.
6. Zannad F, Fay R. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21 (2): 181–90.
7. Smith DH, Dubiel R, Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (1): 41–50. Erratum in: *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (3): 209.
8. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 938–48.
9. Lea J, Greene T, Hebert L et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results

of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165: 947–53.

10. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921–7.
11. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1353–64.
12. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48.
13. Menne J, Ritz E, Ruilope LM. The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) Observational Follow-Up Study: Benefits of RAS Blockade With Olmesartan Treatment Are Sustained After Study Discontinuation. *J Am Heart Assoc* 2014.
14. Haller H, Ito S, Jr Izzo JL et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–17.
15. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J* 2010; 31: 2837–40.
16. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138 (6): 353–64.
17. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999; 53 (9): 1948–52.
18. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001.
19. Шишкова В.Н. Профилактика деменции у пациентов с артериальной гипертензией. *Трудный пациент*. 2014; 4: 26–32.
20. Таврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения. *Вестн. ПАМН*. 2002; 9: 15–20.
21. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001.
22. Fournier A. Cerebroprotection Mediated by Angiotensin II. A Hypothesis Supported by Recent Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (8): 1343–8.
23. Danlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. For the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
24. Pelisch N, Hosomi N, Ueno M. Blockade of AT1 Receptors Protects the Blood-Brain Barrier and Improves Cognition in Dahl Salt-Sensitive Hypertensive Rats. *Am J Hypertens* 2011; 24: 362–8.
25. Mogi M, Tsukuda K. Inhibition of cognitive decline in mice fed a high-salt and cholesterol diet by the angiotensin receptor blocker, olmesartan. *Neuropharmacology* 2007; 53 (8): 899–905.
26. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Спирыкина Я.Г. и др. Особенности динамики С-реактивного белка и цитокиновой активности у больных инфарктом миокарда и ее влияние на исход и прогноз заболевания. *Вестн. РГМУ*. 2013; 2: 14–9.
27. Inaba S, Iwai M, Furuno M et al. Continuous activation of renin-angiotensin system impairs cognitive function in renin/angiotensinogen transgenic mice. *Hypertension* 2009; 53: 356–62.
28. Fliser D, Buchholz K, Haller H et al. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103–7.
29. Smith RD, Yokoyama H, Levy PJ et al. Non-invasive hemodynamic data reflect treatment effects on vascular remodeling. *J Clin Hypertens* 2007; 9: A145.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хем/АМенарини»

