

Вплив метаболічної терапії на динаміку добового моніторингу артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію

Є.Х. Заремба, О.В. Заремба-Федчишин, М.І. Прокоса

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: оцінювання ефективності метаболічної терапії на показники артеріального тиску за даними добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ).

Матеріали та методи. Наведені результати добового моніторингу АТ у хворих на АГ II стадії 2–3 ступенів. Обстежено 50 хворих (28 чоловіків та 22 жінки). Середній вік пацієнтів становив $44,6 \pm 10,9$ року. Хворим на АГ застосовували базисну комбіновану антигіпертензивну терапію раміприл/амлодіпін в індивідуально підібраних дозах, у поєднанні з метаболічною терапією кверцетином. Корвітин у дозі 0,5 г, розчиненого у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлорид, застосовували внутрішньовенно 2 рази на добу через 12 год протягом 5 днів, наступні 30 днів амбулаторного лікування хворі отримували квертин по 40 мг 3 рази на день перорально. Усім пацієнтам було проведено ДМАТ приладом «HEACO ABPM 50».

Результати. Застосування комбінованої антигіпертензивної та метаболічної терапії сприяє нормалізації АТ протягом доби, дозволяє досягти цільових рівнів АТ у більшості хворих, що проявляється покращенням добового профілю АТ за даними показників ДМАТ.

Заключення. Застосування кверцетину (корвітину, квертину) у комплексній терапії з використанням комбінованого антигіпертензивного лікарського засобу раміприл/амлодіпін проявляє додаткову антигіпертензивну дію, що може успішно застосовуватися при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, добовий моніторинг артеріального тиску, раміприл, амлодіпін, корвітин, квертин.

The influence of metabolic therapy on daily blood pressure monitoring dynamics in hypertensive patients

Y.Ch. Zarembo, O.V. Zarembo-Fedchyshyn, M.I. Prokosa

The objective: is to assess the efficiency of metabolic therapy on blood pressure indicators based on the results of daily blood pressure monitoring in hypertensive patients.

Materials and methods. The results of daily blood pressure monitoring in patients with stage II hypertension of 2–3 degrees are presented. 50 patients (including 28 men and 22 women) were examined. The mean age of patients was 44.6 ± 10.9 years. Hypertensive patients received basic combination antihypertensive therapy with individually selected doses of ramipril / amlodipine in combination with metabolic therapy with 0.5 g of quercetin. Corvatin dissolved in 50 ml of isotonic sodium chloride solution intravenously / 2 times a day after 12 hours during 5 days; during next 30 days of outpatient treatment patients received 40 mg of quercetin orally 3 times a day. All patients underwent daily blood pressure monitoring using HEACO ABPM 50 device.

Results. The use of combined antihypertensive and metabolic therapy contributes to the normalization of blood pressure during the day, allows achieving target blood pressure levels in most patients which is manifested by the improvement of the daily blood pressure profile based on the results of the daily blood pressure monitoring.

Conclusion. The use of quercetin (corvatin, quartin) in complex therapy with the use of combination antihypertensive drug ramipril / amlodipine reveals an additional antihypertensive effect which can be successfully used in the treatment of hypertensive patients.

Keywords: arterial hypertension, daily blood pressure monitoring, combination therapy, ramipril, amlodipine, corvatin, quartin.

Влияние метаболической терапии на динамику суточного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией

Е.Х. Заремба, Е.В. Заремба-Федчишин, М.И. Прокоса

Цель исследования: оценка эффективности метаболической терапии по показателям артериального давления в соответствии с суточным мониторингом артериального давления (СМАД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. Представлены результаты суточного мониторинга АД у пациентов с АГ II стадии 2–3 степени. Обследованы 50 пациентов (28 мужчин и 22 женщины). Средний возраст пациентов составил $44,6 \pm 10,9$ года. Пациенты с АГ использовали комбинированную антигипертензивную терапию рамиприл/амлодипин в индивидуально подобранных дозах, в сочетании с метаболической терапией кверцетином. Корвитин в дозе 0,5 г, растворенного в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия, применяли внутривенно 2 раза в день каждые 12 ч в течение 5 дней, следующие 30 дней амбулаторного лечения пациенты получали квертин 40 мг 3 раза в день. Всем пациентам был проведен СМАД устройством «HEACO ABPM 50».

Результаты. Применение комбинированной антигипертензивной и метаболической терапии способствует нормализации АД, позволяет достичь целевых уровней АД у большинства пациентов, проявляется улучшением суточного профиля АД по показателям СМАД.

Заключение. Применение корвитина в комплексной терапии с использованием комбинированного антигипертензивного лекарственного средства рамиприл/амлодипин проявляет дополнительный антигипертензивный эффект, который можно успешно использовать при лечении пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточный мониторинг артериального давления, комбинированная терапия, рамиприл, амлодипин, корвитин, квертин.

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у різних країнах світу становить від третини до половини всіх обстежених. Результати епідеміологічних досліджень продемонстрували високу поширеність АГ. У 2017 році в Україні зареєстровано 12,1 млн хворих на АГ [11]. Досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) у хворих на гіпертонічну хворобу є передумовою зниження серцево-судинного ризику розвитку ускладнень і смертності [5]. Популяційні показники контролю цього фактора ризику доволі низькі, контроль показників АТ дорослого населення України є незадовільним, і досягнення цільових значень показників АТ у пацієнтів визначається на рівні 15% [14].

Група вчених під керівництвом Dolan et al. у 2006 році описала неінвазивний метод визначення показника жорсткості судинної стінки за допомогою добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) [2]. На сьогодні ДМАТ все частіше визнається необхідним для встановлення діагнозу та лікування хворих на АГ. На початкових стадіях АГ часто перебігає безсимптомно та підвищений АТ виявляють випадково під час профілактичних оглядів. Проте вимірювання АТ під час таких оглядів не завжди дає змогу виявити АГ на ранніх етапах її розвитку, коли захворювання має лабільний перебіг і АТ нестабільний. Серед сучасних методів виявлення підвищеного АТ вагомим місцем посідає ДМАТ. Застосування в практиці ДМАТ дає можливість більш точно встановити діагноз, визначити прогноз перебігу захворювання, проводити контроль лікування [12]. ДМАТ розглядається як допоміжний до «офісного» метод аналізу профілю АТ [13], що останнім часом визнається як єдиний метод аналізу добового профілю АТ за межами лікувального закладу.

Оцінювання показників і розрахунок сучасних індексів з урахуванням параметрів еластичності судин за допомогою ДМАТ може надати більш розширену інформацію щодо стану серцево-судинної системи у пацієнтів із АГ. Застосування ДМАТ дозволяє не тільки оцінити зазначені аспекти, а й виконати одне з найскладніших завдань для практичного лікаря – забезпечити індивідуальний підбір засобів антигіпертензивної терапії протягом усього періоду лікування. ДМАТ є високоінформативним методом діагностики АГ, показники якого є незалежними предикторами ризику серцево-судинних ускладнень, що краще, ніж рутинне вимірювання АТ, може передбачити ураження органів-мішеней та забезпечує достовірний контроль ефективності антигіпертензивної терапії.

Установлено, що запалення в судинній стінці та оксидантний стрес має вагомим значення у хворих на АГ [7].

Основним завданням лікування АГ, згідно із сучасними стратегіями і результатами багатоцентрових досліджень, є досягнення цільового рівня АТ, забезпечення протективного впливу антигіпертензивних засобів на органи-мішені, а також максимальне зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності [14].

Важливим є оптимізація метаболічних процесів шляхом відновлення порушених біохімічних процесів і пов'язаних з ними пошкоджень судинної стінки та кардіоміоцитів. Розвиток таких патофізіологічних процесів, як клітинний ацидоз, локальне запалення і пошкодження мембран кардіоміоцитів, зменшення синтезу АТФ і пероксидація визначають очевидну необхідність застосування в комплексній терапії лікарських засобів, дія яких направлена на відновлення клітинної цілісності і нормалізацію балансу між інтенсивністю пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантним захистом [9].

Перспективним напрямком зменшення процесів ремоделювання серця та судин є вивчення можливості використання лікарських засобів, отриманих із біологічно активних речовин рослин, які, маючи низьку токсичність, позитивно впливають на різноманітні фізіологічні процеси людського організму,

зокрема, – біофлавоноїдів. Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонон) значно поширений у природі, є обов'язковим компонентом овочів, фруктів, горіхів, вина та чаю [4]. Кверцетин володіє вираженими антиоксидантними, протизапальними й антикоагулянтними властивостями [3]. У дослідженнях на лабораторних тваринах було показано, що кверцетин чинить вазодилатуючу й антигіпертензивну дію, запобігає кардіотоксичним впливам тяжких металів і позитивно впливає на ліпідний спектр крові [6]. Має здатність захищати міокард від пошкодження, в тому числі зменшувати розмір інфаркту [1].

В експериментальному дослідженні М. Bartekova (2015) зазначено, що застосування кверцетину зумовлювало зниження систолічного артеріального тиску, швидше відновлення скоротливої функції серця, зменшення пошкодження клітин, гальмування активації матриксної металопротеїнази-2 й апоптозу. Також вазодилатуючу дію кверцетину було підтверджено й в експерименті Rendig S.V. et al. 2001 [8]. Для метаболічних засобів характерна позитивна взаємодія з іншими ліками, що дає можливість широко їх застосовувати в комбінованій фармакотерапії, особливо з антигіпертензивними засобами у лікуванні АГ [10].

Мета дослідження: оцінювання ефективності метаболічної терапії на показники артеріального тиску за даними добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Після роз'яснення основних етапів лікування та підписання інформованої згоди, проведено клінічне дослідження 50 хворих на АГ II стадії 2–3 ступенів, різного додаткового ризику, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні комунального некомерційного підприємства Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Рандомізацію пацієнтів проводили в порядку госпіталізації хворих до стаціонару. Наведені результати добового моніторингу АТ у хворих на АГ II стадії 2–3 ступенів. Обстежено 50 хворих (28 чоловіків і 22 жінки). Середній вік пацієнтів становив $44,6 \pm 10,9$ року.

Хворим на АГ застосовували базисну комбіновану антигіпертензивну терапію раміприл/амлодипін в індивідуально підібраних дозах: 5/5; 5/10; 10/5; 10/10, у поєднанні з метаболічною терапією кверцетином – корвітин у дозі 0,5 г, розчиненого у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлорид, внутрішньовенно 2 рази на добу через 12 год протягом 5 днів, наступні 30 днів амбулаторного лікування хворі отримували квертин по 40 мг 3 рази на день перорально.

Пацієнти були розподілені на дві групи:

- I група (основна) – 30 хворих на АГ 2–3 ст. які окрім базисної терапії отримували кверцетин;
- II група (порівняння) – 20 хворих на АГ, які отримували базисну терапію відповідно до існуючих стандартів.

Дослідження проводили двічі: перший раз – під час госпіталізації хворого; другий раз – у день виписки зі стаціонару (на 10–12-й день стаціонарного лікування). Хворим проводили вимірювання АТ двічі на день протягом усього терміну перебування у стаціонарі. Згідно з визначенням Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування АГ денним АТ вважається тиск у період від ранку до нічного сну (як правило, з 7:00 до 22:00), нічним АТ – тиск у період нічного сну (з 22:00 до 7:00). Вдень тиск вимірюють кожні 15–30 хв., вночі – кожні 30 хв. ДМАТ проводили апаратом «HEASO АВРМ 50». Середній добовий АТ становив 152/94 мм рт.ст. Хворим було визначено добовий індекс (ДІ – ступінь нічного зниження АТ), що означає різницю між середніми денними і нічними значеннями АТ у відсотках від денної середньої величини. ДІ обчислювали за формулою:

$$\text{Сер. АП} + \text{Сер. ІІІ} / \text{Сер. А} \times 100\%$$

Таблиця 1

Динаміка показників добового моніторування АТ у групі хворих, які отримували базисну терапію раміприлом і амлодипіном

Показник	До лікування	Після лікування
САТ (д), мм рт.ст.	152,7±8,76	127±4,5*
ДАТ (д), мм рт.ст.	97±6,55	78±5,56**
САТ (н), мм рт.ст.	149±6,11	110,2±5,55*
ДАТ (н), мм рт.ст.	93,5±4,03	67,6±6,3*
ЧСС, уд/хв	65±2,88	63,4±3,4**
САТ доба, мм рт.ст.	155±5,56	119,8±5,4*
ДАТ доба, мм рт.ст.	98,7±4,4	74,3±5,2*
ПАТ (д), мм рт.ст.	56,8±2,3	51,2±2,6**
ПАТ (н), мм рт.ст.	56,3±2,2	48,8±2,2*
ПАТ доба, мм рт.ст.	55,8±2,12	50,1±2,7*
ІЧ САТ, %	62,3±7,8	18,2±5,2*
ІЧ ДАТ, %	58,7±8,1	17,3±4,3*

Примітки: д – день, н – ніч; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достовірність різниці показників у процесі лікування.

Таблиця 2

Динаміка показників добового моніторування АТ у групі хворих, які отримували базисну та метаболічну терапію

Показник	До лікування	Після лікування
САТ (д), мм рт.ст.	148,7±6,56	122±4,3*
ДАТ (д), мм рт.ст.	100±5,4	79,2±5,6*
САТ (н), мм рт.ст.	138,9±4,7	102,3±5,1*
ДАТ (н), мм рт.ст.	98,5±3,2	70±5,3*
ЧСС, уд/хв	67±3,1	64,4±3,4**
САТ доба, мм рт.ст.	157±5,22	120±4,8*
ДАТ доба, мм рт.ст.	112,2±3,4	82,3±4,7*
ПАТ (д), мм рт.ст.	58,9±3,3	53,2±2,3*
ПАТ (н), мм рт.ст.	58,2±2,2	47,8±2,7*
ПАТ доба, мм рт.ст.	60,8±3,1	53,1±3,5*
ІЧ САТ, %	69,3±5,8	20,2±4,2*
ІЧ ДАТ, %	65,7±7,8	19,3±4,6*

Примітки: д – день, н – ніч; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достовірність різниці показників у процесі лікування.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика динаміки показників добового зниження АТ

Група	I група хворих, які отримували базисну терапію у поєднанні з метаболічною, n=30		II група хворих, які отримували лише базисну терапію, n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
«dipper»	9 (30%)	16 (53,3%)	9 (45%)	11 (55%)
«non-dipper»	11 (36,6%)	9 (30%)	7 (35%)	6 (30%)
«night-peaker»	6 (20%)	2 (6,6%)	1 (5%)	1 (5%)
«over-dipper»	4 (13,3%)	3 (10%)	3 (15%)	2 (10%)

Оптимальним є зниження нічного АТ на 10–20% відносно денних показників. Хворих розподілено на чотири групи за показником ДІ, з нормальним (оптимальним) ступенем нічного зниження АТ «dippers» 10–20%; недостатнім ступенем нічного зниження АТ «non-dippers» <10%; підвищеним ступенем нічного зниження АТ «over-dippers» >20%; стійким підвищенням нічного АТ «night-peakers» <0.

ДМАТ дозволяє точніше відобразити динаміку показників АТ, результати ДМАТ до початку лікування можуть мати

прогностичне значення у розвитку серцево-судинних ускладнень, а також дає змогу оцінити варіабельність і циркадні ритми змін тиску, визначити причини підвищення АТ. ДМАТ є критерієм вибору й оцінювання ефективності терапії.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням програми Microsoft Office Excel 2007 та «Statistica 10.0». Достовірність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю показників вважали достовірною з $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В обстежених хворих на початку лікування спостерігалося підвищення середньодобового, денного та нічного значення систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) та індексу часу (ІЧ), недостатнє нічне зниження АТ. У табл. 1 представлено динаміку показників ДМАТ у хворих на АГ під впливом комплексного лікування із застосування фіксованої комбінації раміприлу з амлодипіном. За даними дослідження, середньодобовий САТ у хворих І групи до лікування становив $155 \pm 5,56$ мм рт.ст., ДАТ – $98,7 \pm 4,4$ мм рт.ст. При застосуванні раміприлу з амлодипіном знизився до цільових значень у 28 (93,3%) хворих: САТ на 22,7% (до $119,8 \pm 5,4$ мм рт.ст.), ДАТ – на 24,7% (до $74,3 \pm 5,2$ мм рт.ст.). У II групі хворих, які отримували додатково метаболічну терапію корвітином, спостерігали зниження середньодобового САТ на 23,5%, що становив $120 \pm 4,8$ мм рт.ст. при зменшенні середньоденного САТ на 17,9% ($p < 0,01$) та середньнічного САТ на 26,3% ($p < 0,01$); ДАТ – на 26,6% (до $82,3 \pm 4,7$ мм рт.ст.) при зниженні денного ДАТ на 20,8 ($p < 0,001$) і нічного ДАТ на 28,9% ($p < 0,001$) (табл. 2).

Доведено, що не лише високі показники САТ і ДАТ, а й тривалість їхнього підвищення протягом доби, є важливим предиктором кардіоваскулярних ускладнень. Проаналізовано показник ІЧ протягом доби, що характеризує «навантаження тиском» у денні та нічні години при комбінованій антигіпертензивній терапії раміприл/амлодипін. До лікування в усіх групах спостерігали високі середньодобові значення ІЧ (показник коливався від $62,3 \pm 7,8$ до $69,3 \pm 5,8$), що свідчить про стабільно високій АТ протягом доби та високий ризик серцево-судинних ускладнень. Після застосування раміприлу у поєднанні з амлодипіном виявлено зниження ІЧ САТ на

70,7% та ІЧ ДАТ на 70,5%, що свідчить про нормалізацію АТ протягом доби. При додатковому застосуванні метаболічної терапії зареєстровано достовірне ($p < 0,01$) зниження показників «навантаження тиском»: ІЧ САТ – на 70,8%, ІЧ ДАТ – на 70,6%.

На початку дослідження у 69,9% хворих спостерігали диспропорційний добовий ритм, недостатнє зниження АТ у нічні години. Добовий профіль АТ non-dipper виявлено у 36,6% хворих, night-peaker (стійке підвищення нічного АТ) – у 20%, over-dipper (надмірним падінням АТ у нічний час) – у 13,3% (табл. 3). У результаті проведеного лікування, що включає додаткове застосування корвітину, кількість хворих з нормальним добовим індексом (dipper) збільшилася на 23,3%. Застосування корвітину в комплексній терапії з використанням комбінованого антигіпертензивного лікарського засобу раміприл/амлодипін проявляє додаткову антигіпертензивну дію, що дає змогу покращити клінічний перебіг АГ, зменшити ризик уражень органів-мішеней.

ВИСНОВКИ

1. Застосування комбінованої антигіпертензивної терапії покращує показники добового профілю артеріального тиску (АТ), суттєво зменшенше патологічні типи (non-dipper, night-peaker, over-dipper), у результаті чого збільшується нормальний (dipper) ступінь нічного зниження АТ, сприяє нормалізації АТ протягом доби та дозволяє досягти цільових рівнів АТ у більшості хворих.

2. Поєднання корвітину в комплексній терапії з використанням комбінованого антигіпертензивного лікарського засобу проявляє додаткову антигіпертензивну дію, що дає змогу покращити клінічний перебіг артеріальної гіпертензії, зменшити ризик уражень органів-мішеней.

Сведения об авторах

Заремба Евгения Фоминична – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (067) 731-24-16. E-mail: acad.zaremba@gmail.com

Заремба-Федчишин Елена Витальевна – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (067) 722-67-78. E-mail: zarembalena@ukr.net

Прокоша Марьяна Игоревна – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (067) 963-33-16. E-mail: m.prokosa18@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Bartekov M. et al. Acute treatment with polyphenol quercetin improves postischemic recovery of isolated perfused rat hearts after global ischemia. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2010, 88(4): 465-471.
- Dolan E., Li Y., Thijs L., McCormack P., Staessen J.A., O'Brien E. & Stanton A. (2006) Ambulatory arterial stiffness index: rationale and methodology. *Blood Press Monit*, 11(2), 103–105. doi: 10.1097/01.mbp.0000200478.19046.dd.
- Erden Inal M., Kahraman A., 2000; Wu J. et al., 2014; Yu P. X. et al., 2013.
- Izzo R, Losi M-A, Stabile E, et al (2017) Development of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive outpatients. *Circul* 69:136-142.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. (2013) The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Hypertension Society (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013 ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens*, 31, 1281–1357.
- Milton Prabu S. et al., 2013.
- Montezano A, Dulak-List M, TSiropolu S, et al (2015) Oxidative Stress and Human Hypertension: Vascular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapies. *Canad J Cardiol* 31:631-641.
- Rendig S.V. et al., 2001. Quantitative Analysis of Vasodilatory Action of Quercetin on Intramural Coronary Resistance Arteries of the Rat In Vitro 2014; 9(8).
- Бобров В.О. Адаптаційні ішемічні та реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії / В.О. Бобров, С.К. Кулішов. – Полтава: Дивосвіт, 2004. – 240 с.
- Загородний М.І. Клінічні основи артеріальної гіпертензії: фармако-терапевтичний аспект // *Раціональна фармакотерапія*. – 2017. – № 2. – С. 29–35.
- Коваленко В.М. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах : посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, 2017. – С. 24–28.
- Мороз Г.З., Ласиця Т.С. Методологічний підхід при залученні медичних сестер до моніторингу пацієнтів з артеріальною гіпертензією // *Сімейна медицина*. – 2011. – № 2. – С. 66–69.
- Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / Асоціація кардіологів України ; за ред. акад. В.М. Коваленко. – К.: Моріон, 2016. – 192 с.
- Сіренко Ю.М. Оцінка впливу моно- та комбінованої антигіпертензивної терапії дигідропіридиноними та недигідропіридиноними антагоністами кальцію на показники офісного артеріального тиску та артеріального тиску при добовому моніторингу у пацієнтів із м'якою та помірною / Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець, А.С. Доброход. // *Динаміка показників добового моніторингу АТ у групі хворих, які отримували лізиноприл з амлодипіном*.

Статья поступила в редакцию 25.09.2020