

*Ибрагимов М.С., Андреев А.Н., Милащенко А.И., Козлов П.А.*  
**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ  
 МЕТОПРОЛОЛА И АКРИДИЛОЛА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ  
 И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИХ ВЛИЯНИЯ  
 НА ПОКАЗАТЕЛИ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА**

МБУ Центральная городская клиническая больница №24;  
 ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет,  
 г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** Индивидуализация терапии в рамках доказательной медицины является очень важным аспектом при лечении острого коронарного синдрома (ОКС). Лечение ОКС должно быть начато в блоке интенсивной терапии. Эффективность лечения непосредственно коррелирует с прогностическими показателями. Целью исследования явилось определение влияния разных бета-адреноблокаторов (БАБ) (метопролола и карведилола) на течение ОКС и наблюдение динамики мозгового натрийуретического пептида (МНУП). В исследование были включены 156 больных ОКС. На первом этапе изучено влияние различных доз метопролола на показатели гемодинамики и МНУП у больных с ОКС. На втором этапе полученные данные при применении метопролола были ретроспективно сопоставлены с результатами полученных данных на фоне терапии акридиллола у больных с ОКС. При сравнительном анализе показателей МНУП не получено статистически значимой разницы между группами. Выявлено, что у некоторых больных ОКС для достижения желаемых показателей гемодинамики и клинического покоя достаточно применения малых и средних доз БАБ.

**Ключевые слова:** ОКС, бета-адреноблокаторы, метопролол, акридиллол, гемодинамика, МНУП

Бета-блокаторы (БАБ) многие годы являются одной из основных групп лекарственных препаратов (ЛП), применяющихся в базовой терапии ИБС и острого коронарного синдрома (ОКС). В настоящее время не представляется возможным лечение ОКС без БАБ. Несмотря на некоторые спорные вопросы касательно неодинакового влияния разных БАБ на конечные точки у пациентов с ОКС при длительном их приеме, до сегодняшнего дня список БАБ, показанных при лечении ИБС и ОКС, остается достаточно широким (с точки зрения доказательной базы) [1, 2]. Не до конца изучен дифференцированный подход к терапии и/или назначению БАБ у больных с ОКС, особенно БАБ, имеющих инъекционные формы для внутривенного (в/в) применения. Следует отметить, что применение в/в форм БАБ требует не только соблюдения правил использования ЛП по инструкции, а также достаточного опыта, профессионализма и врачебного искусства. В мировой литературе нет четких, единых и конкретных рекомендаций по применению в/в форм БАБ. Вероятно, это в большей степени связано с результатами исследования СОММГ, где констатировано увеличение случаев кардиогенного шока (КШ) в группе больных, получавших метопролол по сравнению с плацебо. Цитата «БАБ показаны всем при отсутствии противопоказания» объединяет многие клинические состояния, когда применение БАБ невозможно (например: бронхиальная астма и бронхообструктивная болезнь легких вне обострения, сахарный диабет в сочетании с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей и др.). Кроме того, некоторые индивидуальные особенности ответа организма на введение БАБ также не могут быть учтены. Одним из ключевых моментов является титрация дозы БАБ, которая рекомендуется по линии доказательной медицины согласно полученным данным в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у больных с ОКС. Не секрет, что в каждом конкретном случае для получения достаточного желаемого эффекта необходимо применять рекомендуемые максимальные терапевтические дозы ЛП. В неотложных ситуациях соблюдать принципы вышеука-

занной концепции в большинстве случаев не получается в связи с нестабильностью самого состояния. Возможно, этим и объясняется тот факт, что в настоящее время данные доказательной медицины в основном представлены в группах пациентов со стабильными состояниями [3, 4, 5]

Всесторонняя объективизация состояния больного в процессе лечения определенной патологии и подбор конкретных ЛП в последние годы приобрели большую актуальность в связи со значительным увеличением количества последних. Несмотря на достаточно известные положительные гемодинамические и гуморальные эффекты БАБ при лечении ОКС, в настоящее время остаются до конца не изученными некоторые вопросы, например влияние БАБ на такой важный биомаркер, как мозговой натрийуретический пептид (МНУП) у этой категории больных. Особенно интересным является определение влияния комплексного применения БАБ (т.е. в/в введение, а затем пероральный прием) на показатели МНУП у больных ОКС с различными вариантами изменения сегмента ST. В небольшом исследовании под руководством С.Н. Терещенко, изучено влияние ультракороткого БАБ эсмололана на динамику МНУП у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), осложненного сердечной недостаточностью (СН) 1-2 по Киллипу [5]. Больших исследований по определению влияния метопролола на показатели МНУП при ОКС нет.

Целью исследования явились определение дозозависимого эффекта метопролола и акридиллола на течение ОКС и сравнительная оценка влияния различных доз метопролола и акридиллола на динамику показателей МНУП.

**Материал и методы**

Исследование проводилось на базах МБУ ЦКГБ №24 г. Екатеринбурга и Свердловской областной больницы №2. В исследование были включены 156 больных ОКС с различными вариантами изменения сегмента ST, из них 82 мужчины и 74 женщины, средний возраст составил 54,2±5,4 лет.

На первом этапе исследования изучено влияние применения различных форм метопролола на течение ОКС и на динамику МНУП, а также его дозозависимый эффект, определено процентное соотношение в/в дозы, при которых получен целевой уровень АД, ЧСС и необходимое обезболивание. На втором этапе данные, полученные при использовании метопролола, ретроспективно были сопоставлены с результатами группы больных ОКС пролеченных акридиллолом. Основные критерии больных приведены в таблице 1.

Определение МНУП (BNP) было осуществлено в лабораториях V уровня, врачами высшей категории, аппаратом i-STAT (Abbot USA), который предназначен для использования в *in vitro* диагностике. В картриджах теста i-STAT МНУП использовался двухсайтовый иммуноферментный метод (ELISA). На кремниевой пластинке в картридже с одной стороны размещены антитела, специфичные к МНУП, а на другом участке этой кремниевой пластинки-конъюгат (антитела, специфичные к определённой части молекулы BNP, связанные с ферментом щелочной фосфатазой). При попадании в картридж образца плазмы или цельной крови происходило растворение конъюгата с датчика в самом образце. Конъюгат, растворившийся в образце, взаимодействовал с молекулами BNP образца. В результате этого молеку-

лы BNP образца связывались (меченными посредством антитела) с ферментом — щелочной фосфатазой. Далее, во время инкубационного периода (примерно 7 минут), происходило взаимодействие антител электрохимического сенсора с молекулами BNP образца, меченными щелочной фосфатазой. В результате этого взаимодействия на электрохимическом сенсоре образовывался «сэндвич» антитело-антиген-антитело (антиген — BNP). После инкубации объем образца с непрореагировавшим конъюгатом смывался и замещался промывочным раствором, в состав которого входит субстрат щелочной фосфатазы (щелочная фосфатаза, входящая в состав «сэндвича», расщепляет субстрат и при этом образуется электроактивный продукт). Электрохимический (амперометрический) чувствительный элемент картриджа измерял этот продукт, количество которого прямо пропорционально концентрации BNP в образце.

Таблица 1

Характеристика больных с ОКС, входящих в исследование

Показатель (n / %)	метопролол	акридилол
Общее количество	n=102	n=54
Средний возраст	53,1±4,1	55,2±6,6
Мужчины	54 / 53%	28 / 51%
Женщины	48 / 47%	26 / 49%
Острый инфаркт миокарда	59 / 57,8%	31 / 57,4%
Нестабильная стенокардия	43 / 42,2%	23 / 42,6%
Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда	24 / 23,5%	14 / 25,9%
Артериальная гипертензия	62 / 61%	34 / 63%
Сахарный диабет не декомпенсированный	28 / 27,5%	17 / 31,5%
Бронхолегочная патология вне обострения	21 / 20,5%	13 / 24,1%



Рисунок 1. Схематический дизайн исследования

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета STATISTICA 6.0. При оценке различий между группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Сравнение наблюдений внутри группы до и после терапии выполнялось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Для сравнения качественных признаков применялся критерий z2.

### Результаты и их обсуждения

У всех больных, включенных в исследование, были применены разные лекарственные формы метопролола при отсутствии противопоказаний; первые часы больные получали в/в метопролол (до максимальной допустимой терапевтической дозы 15 мг), с последующим назначением метопролола тартрата (до максимальной суточной дозы 200 мг) до 48, а затем метопролола сукцината до 200 мг в сутки. Следует отметить, что доза βАБ (метопролола) была строго титрована в зависимости от состояния гемодинамики, которая была изучена всесторонне, включая такие методы как мониторинг АД, ЧСС, САД, интегральная тетраполярная реовазография (ИРВГ) и ЭхоКг. На рисунке 2 отражены соотношения применяемой дозы в/в метопролола у больных с ОКС.

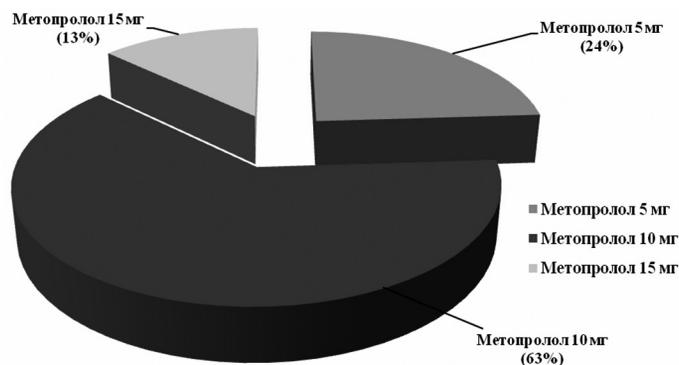


Рисунок 2. Процентное соотношение применяемой в/в дозы метопролола у больных с ОКС

Как видно из рисунка 2 в большинстве случаев (63%), достаточно было 10 мг в/в метопролола для достижения основной цели, т.е. стабилизации гемодинамики и купирования ангинозного болевого синдрома у больных с ОКС. У остальных больных, в том числе у 13% была применена максимальная в/в терапевтическая доза (15 мг), а у 24% больных достаточно было минимальной в/в дозы т.е. 5 мг метопролола, для достижения оптимальных цифр АД, ЧСС и обезболивания. При анализе полученных результатов выявлено, что основной причиной достижения целевых показателей гемодинамики и улучшения субъективных данных, на фоне малых и среднетерапевтических в/в доз метопролола, являлась предшествующая на догоспитальном этапе адекватная базовая терапия ИБС, включающая статины, βАБ, и АПФ/АРА, антиромбоцитарные препараты и др. Ниже в таблице 2 приведен объем базовой терапии ОКС в группах сравнения

Таблица 2

Процентное соотношение базовой терапии на догоспитальном этапе у больных с ОКС

Лекарственные Средства	Группа метопролола (p=102)		Группа акридиллола (p=54)	
	n	%	n	%
Нитраты	34	33,3%	21	38,8%
Бета-адреноблокаторы	61	59,8%	34	62,9%
Антагонисты кальциевых каналов	8	7,8%	6	11,1%
Ингибиторы АПФ	58	56,8%	29	53,7%
Антагонисты рецепторов к ангиотензину	38	37,3%	18	33,3%
Статины	57	55,8%	29	53,7%
Диуретики	49	48%	23	42,6%
Аспирин	70	68,6%	39	72,2%
Клопидогрель	8	7,8%	5	9,3%

Одним из обязательных требований при терапии в/в формами βАБ в условиях ПРИТ является мониторинг показателей гемодинамики с целью минимизации возможных побочных эффектов этого класса ЛП.

В таблице 3 приведены основные параметры, характеризующие состояние центральной и периферической гемодинамики у больных с ОКС.

При анализе типов гемодинамики у больных с ОКС выявлено преобладание гипердинамического типа кровообращения.

На фоне дифференцированного лечения и динамического наблюдения не отмечено ухудшения показателей гемодинамики (Рисунок 3). В последующие сутки выявлено нарастание случаев нормодинамического типа кровообращения на 41% и снижение гиподинамического типа кровообращения на 27% от исходных показателей.

Несмотря на вышеуказанное, у большинства больных превалировал гипердинамический тип кровообращения, т.е. у 65% случаев из общего количества больных за все время наблюдения.

Как известно, при формировании типов гемодинамики опреде-

ленное значение имеют также такие важные показатели как локализация, распространенность зоны нарушения коронарного кровообращения, инфаркт миокарда в анамнезе, прием ЛПП, сопутствующая патология (клапанная болезнь сердца — склероз, стеноз аортального отверстия, недостаточность створок клапанов; нарушения ритма сердца — мерцание предсердий; дилатация камер сердца; ХОБЛ; бронхиальная астма; сахарный диабет; анемия).

Таблица 3  
Показатели гемодинамики у больных с ОКС

	1 СУТКИ			14 СУТКИ			30 СУТКИ		
	ГрД	НрД	ГпД	ГрД	НрД	ГпД	ГрД	НрД	ГпД
МОК	5,86	5,69	4,12	4,52	4,69	4,31	4,61	4,67	4,30
СИ	2,91	2,69	2,64	2,31	2,51	2,18	2,4	2,43	2,23
ОПСС	1029	1156	1863	1781	1873	1571	1699	1869	1591
КИТ	79,9	79,1	84,2	79,1	74,3	71,8	78,4	75,3	73,8
КР	107	101,8	78,1	103,2	97,5	78,8	101,5	99,5	79,9

(МОК — минутный объем крови; СИ — сердечный индекс; ОПСС — общее периферическое сопротивление; КИТ — коэффициент интегральной тоничности; КР — коэффициент — резерва)

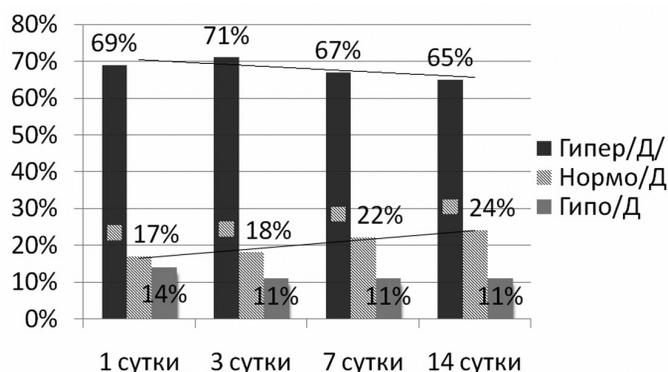


Рисунок 3. Варианты гемодинамики у больных с ОКС на фоне терапии

В ходе исследования 11% больным в связи с непереносимостью и/или возникновением таких побочных эффектов как кашель, приступы удушья, бронхоспастического характера сухие хрипы, выраженное чувство онемения и судорожная реакция нижних конечностей, после первых доз метопролола препарат был отменен. Возникший бронхоспазм вне зависимости от времени после применения  $\beta$ АБ, достаточно быстро купировался малыми дозами в/в глюкокортикостероидов, ингаляцией беродуала, без выраженных проявлений дыхательной недостаточности и компенсаторной реакции со стороны других органов и систем. Этим больным впоследствии был назначен ивабрадин (кораксан) с титрацией дозы до достижения рекомендуемых цифр ЧСС 55-65 при ОКС. Сравнительная характеристика гемодинамических, гуморальных показателей, некоторых важных субъективных и объективных данных у больных, получавших ивабрадин, требует дополнительного изучения, которая проводится в наших клиниках.

Как уже было отмечено выше, в последующем данные, полученные при использовании метопролола, были сопоставлены ретроспективно с результатами терапии, где был применен другой  $\beta$ АБ акридиллол у 54 больных с ОКС. В обеих группах основные показатели характеристик больных были сопоставимы.

При сравнительном анализе полученных результатов, на фоне терапии разными  $\beta$ АБ ОКС не получено статистически достоверного различия по отношению влияния их на показатели МНУП ( $p < 0,124$ ) (Рисунок 4).

Отмечено постепенное уменьшение уровня МНУП в обеих группах терапии у больных с ОКС. На 14 сутки при повторном контроле МНУП выявлена статистически значимая разница по сравнению с показателями первых суток ( $p < 0,001$ ). Более значимое снижение МНУП выявлено у больных с ОКСбпСТ по сравнению с больными ОКСпСТ. В ходе исследования констати-

ван стабильно повышенный показатель МНУП 13% у больных ОКСпСТ со сроком до 4,2 месяцев.

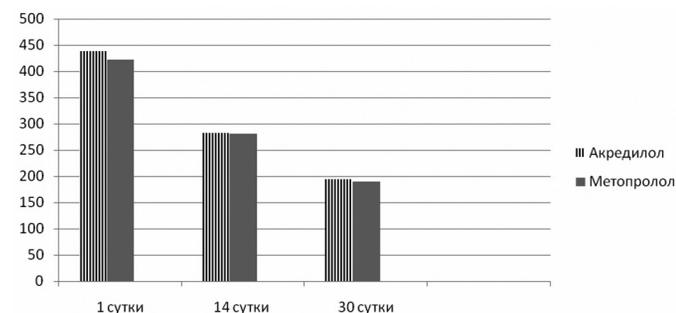


Рисунок 4. Динамика показателей МНУП в группах терапии ОКС

В исследовании, проведенном под руководством Терещенко С.Н. и соавторами была изучена динамика МНУП на фоне применения в/в  $\beta$ АБ эсмолола в составе комплексной терапии у больных с ОИМ осложненным СН 1-2 по Киллипу. При сравнении с группой контроля (плацебо) не отмечено статистически достоверной разницы в динамике снижения МНУП. Полученные данные в ходе исследования подтверждали важность определения МНУП у больных ОИМ, ввиду прямой корреляции его значения и риском развития СН. Авторы выявили положительное влияние раннего применения эсмолола на течение осложненного СН инфаркта миокарда, а также хорошую переносимость и безопасность данного ультракороткого  $\beta$ АБ.

В нашем исследовании средняя пероральная суточная доза метопролола составляла 86,5 мг, а карведилола 28,9 мг. Важно отметить, что в исследовании у 29,4% больных были применены минимальные дозы  $\beta$ АБ (средняя минимальная доза составила: для метопролола 43,2 мг, для карведилола 18,5 мг), в связи с их основными гемодинамическими эффектами (точнее у больных с САД  $< 120/75$  мм рт. ст. и при ЧСС  $< 65$  в минуту). Не отмечено значимой статистической разницы в динамике показателей МНУП между группами, получавшими минимальные и среднесуточные терапевтические дозы разных  $\beta$ АБ ( $p < 0,21$ ).

При детальном анализе результатов сегментарного сокращения сердца и показателей общей фракции выброса также не получено существенной разницы между вышеуказанными группами терапии ( $p < 0,14$ ). Это подтверждает тот факт, что при назначении ЛПП необходимо учесть не только гемодинамические, а также их гуморальные или плейтропные эффекты, которые имеют важное дозозависимое значение. Иными словами: больше дозы — больше органопротекции в определенных ситуациях теряют свою актуальность, а иной раз может негативно влиять на течение основной патологии в связи с возможностью дестабилизации гемодинамики. Также следует подчеркнуть тот факт, что в некоторых случаях для получения адекватной органопротекции и желаемых гемодинамических эффектов у особой категории больных ОКС в сочетании с другими нозологиями (ХОБЛ, БА, СД) приемлемым является назначение малых доз  $\beta$ АБ в комбинации с антагонистами кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) или с ивабрадином. Данная концепция впервые подтвердила свою позицию в рекомендациях ЕОК по ОКСБПСТ 2011г. т.е. возможность применения ивабрадина и/или верапамила у особой категории больных ОКС при непереносимости  $\beta$ АБ. В данном случае преимуществом ивабрадина является отсутствие его негативного влияния на гемодинамику, на сократительную функцию и проводящую систему сердца. Особенно большое значение имеет последнее, т.е. гемодинамическая нейтральность ивабрадина при терапии ОКС у больных с пониженной фракцией выброса и застойными явлениями с сохраненным синусовым ритмом.

#### Заключение

Ранее адекватное применение  $\beta$ АБ (метопролола, карведилола) под мониторингом основных показателей гемодинамики сопровождается значимым снижением показателя МНУП у больных ОКС.

У большинства больных для достижения «клинического и гемодинамического покоя» достаточно применения среднетерапевтических и минимальных доз в/в метопролола, с последующей титрацией пероральной суточной дозы под контролем гемодинамики.

При невозможности назначения максимальных доз  $\beta$ АБ в связи с некоторыми особенностями (непереносимость, выраженные побочные эффекты, гемодинамическая нестабильность или тенденция гемодинамики к гипотензии), можно сочетать малые дозы  $\beta$ АБ с ивабрадином у больных с ОКС с целью достижения желаемых цифр ЧСС во избежание дестабилизации состояния гемодинамики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. С.В. Шалаев, Бета-адреноблокаторы в лечении острых коронарных синдромов (или нужно ли доказывать доказанное?); CONSILIUM Medicum 2001; Том3, №10: 469-472

2. Документ о соглашении экспертов по блокаторам бета-адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; №1: 99-126.

3. А.Л. Верткин, О.Ю. Аристархова, З.Б. Доткаева, Т.В. Кульниченко, А.П. Черемшанцева. Острый коронарный синдром: место бета-адреноблокаторов. Неотложная помощь, 2009; №4: 13-18.

4. С.Н. Терещенко, И.В. Косицына, А.В. Голубев.; Терапия внутривенным бета-адреноблокаторами при остром коронарном синдроме. Кардиология, 2009; Том 49, №3: 73-76

5. С.Н. Терещенко, И.В. Косицына, Н.А. Джаиани, А.В. Голубев, А.Г. Кочетков Применение эсмолола у больных инфарктом миокарда, осложненным острой сердечной недостаточностью. Кардиология, 2009; Том 49, №6: 48-52.

Авторская справка

Ибрагимов Мубариз Сарвазович

Центральная городская клиническая больница № 24

Рижский пер., 1Б/1, Екатеринбург, Свердловская обл., 620085 Российская федерация

к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии

Андреев Аркадий Николаевич

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии

Милащенко Ангелия Ивановна

ординатор 2-го года обучения кафедры госпитальной терапии

Козлов Павел Алексеевич

аспирант кафедры госпитальной терапии

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет

Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Репина, 3

*Ibragimov M.S., Andreev A.N.,*

*Milashchenko A.I., Kozlov P.A.*

## DIFFERENTIATED APPROACH TOWARDS APPOINTMENT OF METOPROLOL AND ACRIDILOL IN ACUTE CORONARY SYNDROME AND A COMPARATIVE EVALUATION OF THEIR EFFECT ON BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE

Municipal budgetary central clinical city hospital number 24,

Department of Intensive Care;

Ural State Medical University,

Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** Individualization of therapy as part of evidence-based medicine is a very important aspect in the treatment of acute coronary syndrome (ACS). ACS treatment should be started in the intensive care unit; treatment efficacy directly correlates with prognostic indicators. The aim of this study is to determine the effect of different

beta-blockers ( $\beta$ АБ) (metoprolol and carvedilol) on the course of ACS and observing the dynamics of brain natriuretic peptide (BNP). The study included 156 patients with ACS. At the first stage to study the effect of different doses of intravenous metoprolol on hemodynamics and BNP in patients with ACS. In the second stage the data obtained in the application of metoprolol were retrospectively compared with the results of the data obtained during therapy with acridilol in patients with ACS. In the comparative analysis of indicators of BNP we have not received a statistically significant difference between the groups. Revealed that some patients with ACS to achieve the desired hemodynamic and "clinical peace" enough small and medium doses  $\beta$ АБ.

**Keywords:** ACS, betablockers, metoprolol, akridilol, hemodynamics, BNP

#### REFERENCES

1. S.V. Shalaev, Beta-adrenoblokatory v lechenie ostryh koronarnykh sindromov (ili nuzhno li dokazyvat' dokazannoe?) [Beta-blockers in the treatment of acute coronary syndromes (or if you need to demonstrate proven?)] CONSILIUM Medicum 2001; Tom3, №10: 469-472 (in Russian)

2. Dokument o soglashenii jekspertov po blokatoram beta-adrenergicheskikh receptorov. Rabochaja gruppа Evropejskogo obshhestva kardiologov po beta-blokatoram. [The document on the agreement of experts on beta-adrenergic receptors. Working group of the European Society of Cardiology on beta-blockers. Cardiovascular therapy and prevention] Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika, 2005; №1: 99-126 (in Russian)

3. A.L. Vertkin, O.Ju. Aristarhova, Z.B. Dotkaeva, T.V. Kul'nichenko, A.P. Cheremshanceva. Ostryj koronarnyj sindrom: mesto beta-adrenoblokatorov. [Acute coronary syndrome: the place of beta-blockers.] Neotlozhnaja pomoshh', 2009; №4: 13-18 (in Russian)

4. S.N. Tereshhenko, I.V. Kosicyna, A.V. Golubev.; Terapija vnutrivennym beta-adrenoblokatorami pri ostrom koronarnym sindrome. [Therapy with intravenous beta-blockers in acute coronary syndrome.] Kardiologija, 2009; Tom 49, №3: 73-76 (in Russian)

5. S.N. Tereshhenko, I.V. Kosicyna, N.A. Dzhaiani, A.V. Golubev, A.G. Kochetkov Primenenie jesmolola u bol'nyh infarktomyokarda, oslozhnennym ostroj serdechnoj nedostatochnost'ju. [The use of esmolol in patients with myocardial infarction complicated by acute heart failure.] Kardiologija, 2009; Tom 49, №6: 48-52 (in Russian)

Authors

Ibragimov Mubariz S.

Municipal budgetary central clinical city hospital number 24, Department of Intensive Care, Yekaterinburg, Russian Federation

PhD, Assistant Professor of Hospital Therapy Department

Russian Federation, Yekaterinburg, Rzhskij 16

ibragimovmd@yandex.ru

Andreev Arkadij N.

MD, Professor, Head of Hospital Therapy Department

an-andreyev@mail.ru

MilashchenkoAngeliya I.

The second-year resident of Hospital Therapy Department

milashchenko-ai@yandex.ru

Kozlov Pavel A.

Postgraduate of Hospital Therapy Department

axe\_p@mail.ru

Ural State Medical University

Russian Federation, Yekaterinburg, Repina 3