

Влияние терапии бисопрололом на перфузию головного мозга у больных с метаболическим синдромом

В.Б.Мычка, В.Б.Сергиенко, В.В.Горностаев, И.М.Двоскина, И.Е.Чазова
Отдел системных гипертензий (руководитель – доктор мед. наук И.Е.Чазова), Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова (дир. – акад. РАМН, член-корр. РАН Ю.Н.Беленков), Российский кардиологический научно-производственный комплекс (ген. дир. – акад. РАН Е.И.Чазов) Минздрава РФ

Резюме. Основной причиной смерти при метаболическом синдроме являются сердечно-сосудистые осложнения в связи с высокой частотой поражения органов-мишеней. Для лечения пациентов с метаболическим синдромом необходим более тщательный подбор лекарственного препарата или их сочетание с целью избежать неблагоприятных метаболических эффектов и вместе с тем адекватно контролировать артериальное давление. Долгое время считалось, что β -блокаторы оказывают отрицательное действие на липидный и углеводный обмен, а также способны ухудшать перфузию головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией. Цель данной работы – изучение влияния бисопролола на суточный профиль АД, метаболизм липидов и углеводов, а также на перфузию головного мозга у пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, β -адреноблокаторы, бисопролол, углеводный обмен, липидный обмен, перфузия головного мозга, однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Impact of bisoprolol therapy on brain perfusion in patients with metabolic syndrome V. B. Mychka, V. B. Sergienko, V. V. Gornostaev, I. M. Dvoskina, I. E. Chazova

Summary. In the metabolic syndrome, the main cause of death is cardiovascular events due to the high rate of damage to target organs. To treat patients with the metabolic syndrome, it is necessary to more thoroughly choose drugs or their combination to prevent adverse metabolic effects and at the same time to adequately monitor blood pressure. It has been long considered that β -blockers exert a negative effect on lipid and carbohydrate metabolism and they are able to deteriorate brain perfusion in patients with arterial hypertension. This study was undertaken to evaluate the effects of bisoprolol on the daily BP profile, lipid and carbohydrate metabolism and brain perfusion in patients with the metabolic syndrome and hypertension.

Key words: hypertension; metabolic syndrome; β -adrenoblockers; bisoprolol; carbohydrate metabolism; lipid metabolism; brain perfusion; single-photon emission computed tomography.

На протяжении длительного времени применение β -блокаторов у больных с нарушениями углеводного и липидного обмена было ограничено и даже противопоказано. Связано это было с неблагоприятным влиянием неселективных β -блокаторов на углеводный и липидный обмен. Многие селективные β -блокаторы утрачивают свою селективность в больших дозах и их антагонизм проявляется и в отношении β_2 -адренорецепторов. Такие β -блокаторы способны удлинять гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев они приводят к гипергликемии и даже к гипергликемической коме, блокируя β -адренорецепторы поджелудочной железы и, таким образом, тормозят высвобождение инсулина. Неблагоприятно влияя на липидный обмен, неселективные β -блокаторы приводят к повышенной атерогенности.

Противоречивы данные литературы о влиянии β -блокаторов на состояние перфузии головного мозга у пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ). В ряде исследований было показано, что кратковременная терапия β -блокаторами приводила к снижению перфузии головного мозга с развитием ишемической симптоматики [1–3]. Вероятно, это может быть вызвано уменьшением сердечного выброса. В других исследованиях применение атенолола и пропранолола в течение 2 лет приводило к увеличению мозгового кровотока, уменьшению асимметрии и восстановлению реактивности церебральных сосудов [4–7].

Результаты исследования UKPDS показали, что селективные β -блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) были одинаково эффективны в отношении снижения уровня артериального давления (АД), риска развития микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета (СД), смертности от осложнений СД, препятствуя развитию сердечной недостаточности и прогрессированию ретинопатии [8]. Таким образом, высокоселективные β -блокаторы способствуют снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД типа 2. JNC-VI рекомендует селективные β -блокаторы наряду с ИАПФ и диуретиками как препараты первой линии для лечения АГ и макрососудистых осложнений у больных СД типа 2.

Самой высокой β_1 -селективностью из имеющихся на современном рынке β -блокаторов обладают бисопролол, небиволол и метопролол. Результаты целого ряда, в том числе и наших собственных исследований доказали не только их метаболическую нейтральность, но и позитивный эффект

на липидный обмен в виде достоверного снижения уровня триглицеридов и тенденцию к улучшению показателей глюкозотолерантного теста (ГТТ), снижению инсулинорезистентности (ИР) [9–11].

При применении бисопролола у больных СД типа 2 в плацебо-контролируемом исследовании не было выявлено гипогликемии и достоверного различия в изменении уровня глюкозы по сравнению с группой плацебо [6].

Результаты клинического исследования по изучению влияния бисопролола на периферический кровоток показали, что применение максимальных доз бисопролола не оказывало влияния на диаметр брахиоцефальных и каротидных артерий и параметры периферического кровотока. Показатели функции почек также не претерпевали изменений в результате применения бисопролола [12]. При достаточно выраженном гипотензивном эффекте и метаболически нейтральном действии на показатели углеводного обмена и уровня холестерина (ХС) произошло достоверное снижение уровня триглицеридов (ТГ).

Применение бисопролола у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), приводило к достоверному улучшению показателей АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного ритма и параметров ишемии, не оказывая существенного влияния на метаболические процессы, кроме снижения уровня ТГ [13].

Наш собственный опыт применения бисопролола (конкора) у больных с метаболическим синдромом (МС) подтверждает его эффективность и безопасность у этой категории пациентов.

В цели нашего исследования входило оценить гипотензивный эффект монотерапии бисопрололом, его влияние на показатели углеводного и липидного обмена, ИР и состояние перфузии головного мозга у больных с мягкой АГ и МС.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 30 пациентов: 18 женщин и 12 мужчин (средний возраст $39,7 \pm 5,9$ года) с мягкой АГ и признаками МС. У всех пациентов присутствовали признаки абдоминального ожирения: соотношение окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ) в среднем $0,99 \pm 0,06$, масса тела в среднем $99,8 \pm 3,6$ кг, индекс массы тела (ИМТ) $34,2 \pm 2,8$ кг/м². Длительность АГ составляла в среднем $4,5 \pm 7$ года.

У всех пациентов наблюдали дислипидемию с преимущественным повышением ТГ и ХС липопротеидов низкой

плотности (ЛПНП) и снижением ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) разной степени выраженности. У 22 пациентов толерантность к глюкозе была нарушена. Ранее не принимали гипотензивную терапию 17 пациентов, остальные принимали нерегулярно.

До начала исследования и через 3 мес проведено определение в крови содержания общего ХС, ХСЛПВП, ХСЛПНП, ТГ, уровня глюкозы в крови натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой, инсулина, суточное мониторирование АД и исследование перфузии головного мозга.

Уровень АД определяли методом 24-часового мониторирования АД портативной автоматической системой (монитор АВРМ-02, "Meditec", Венгрия) с периодичностью измерений 15 мин в дневные часы и 30 мин в ночные часы. Анализировали следующие показатели: среднее систолическое АД (САД) и среднее диастолическое АД (ДАД) за сутки, день и ночь.

Лабораторные исследования проводили в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак после 12-часового голодания. Исходно, а также через 12 нед терапии конкором определяли уровень общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ и глюкозы натощак. Кроме того, до и спустя 3 мес терапии проводили стандартный пероральный ГТТ (оценивали уровень глюкозы в венозной крови натощак и через 2 ч после приема per os 75 г глюкозы). Содержание общего ХС и ТГ определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов фирмы "DIASYS" на автоанализаторе HITACHI. Уровень ХС ЛПВП определяли тем же методом, что и уровень общего ХС, после осаждения из сыворотки ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) фосфорновольфрамовой кислотой. Содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald и соавт.: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - (\text{ТГ} \cdot 2,2 + \text{ХС ЛПВП})$. Содержание глюкозы в крови натощак определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе EXPRES PLUS. Уровень инсулина определяли иммунорадиометрическим методом с использованием наборов INSULIN IRMA и C-PEPTIDE RIA фирмы "LABODIA" (Швейцария). Обсчет результатов производили на аппарате "Гамма-счетчик 1272" (Россия).

Исследование перфузии головного мозга проводили методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ).

ОЭКТ головного мозга проводили на двухдетекторной гамма-камере "E-Cam" с параллельным коллиматором высокого разрешения. Томографию осуществляли по нециркулярной орбите на 360° в 128 проекциях. Матрица – 128 × 128. Радиофармпрепарат (РФП) – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – НМРАО вводили пациентам внутривенно за 10 мин до исследования активностью 25 мКи (555 MBq). Результаты обрабатывали по программе "Brain Quantification", позволяющей определять распределение активности РФП по отделам головного мозга и вычислять межполушарную асимметрию. Оценку перфузии производили по зонам коры больших полушарий головного мозга, в мозжечке и проекциях таламических ядер по скантинграммам в поперечной, фронтальной и сагиттальной проекциях. Межполушарную асимметрию оценивали на поперечных и фронтальных срезах по 7 секторам в каждом полушарии головного мозга. Асимметрия до 12% включительно была принята за физиологическую норму.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ "Statistica 5". Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. Достоверность различий оценивали по крите-

рию Wilcoxon. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Все пациенты принимали бисопролол в дозе 5–10 мг в сутки.

Результаты

В результате монотерапии бисопрололом не было отмечено достоверной динамики показателей глюкозы в плазме крови натощак и ее постпрандиального уровня в среднем по группе ($6,3 \pm 0,8$ и $6,21 \pm 0,5$ ммоль/л, $8,9 \pm 1,6$ и $9,1 \pm 1,7$ ммоль/л соответственно). Уровень инсулина натощак не менялся (до лечения $89,45 \pm 6,47$ и после лечения $92,37 \pm 5,98$ мкМЕ/мл) и показатель чувствительности тканей к инсулину – гликемический индекс в среднем по группе достоверно не менялся (до лечения $0,41 \pm 0,03$ и после лечения $0,43 \pm 0,01$).

Показатели липид-транспортной системы также в среднем по группе достоверно не изменились: общий ХС $6,38 \pm 1,08$ ммоль/л до терапии и $6,59 \pm 1,37$ ммоль/л через 3 мес на фоне терапии конкором, ХС ЛПНП до терапии $3,61 \pm 1,25$ и через 3 мес $3,65 \pm 0,96$, ТГ $2,73 \pm 1,12$ ммоль/л и $2,65 \pm 1,37$ ммоль/л, ХС ЛПВП $1,08 \pm 1,12$ и $1,06 \pm 1,37$ ммоль/л. Не отмечено и динамики массы тела и антропометрических показателей.

Монотерапия бисопрололом привела к достоверному снижению среднего максимального и минимального САД в ночное время: со $116,8 \pm 12$ до $106,9 \pm 9,3$ мм рт. ст. ($\Delta = -10,8 \pm 3,9$ мм рт. ст., $p < 0,05$), со $141,8 \pm 12,5$ до $128 \pm 12,3$ мм рт. ст. ($\Delta = -13,2 \pm 0,2$ мм рт. ст., $p < 0,05$) и со $101,2 \pm 12$ до $89,8 \pm 9,5$ мм рт. ст. ($\Delta = -12,6 \pm 3,5$ мм рт. ст., $p < 0,05$) соответственно. В дневное время суток среднее и минимальное САД снизилось, но достоверности не получено, а максимальное снизилось достоверно со $163,8 \pm 10,2$ до $157,9 \pm 19,7$ мм рт. ст. ($\Delta = -6,1 \pm 9,3$ мм рт. ст., $p < 0,05$). ДАД также достоверно снижалось в ночные часы: среднее с $67 \pm 11,5$ до $60,6 \pm 6,5$ мм рт. ст. ($\Delta = -7,6 \pm 5,1$ мм рт. ст., $p < 0,05$), максимальное с $90,6 \pm 16,7$ до $68,6 \pm 6,5$ мм рт. ст. ($\Delta = -22 \pm 10,2$ мм рт. ст., $p < 0,01$), минимальное с $58,8 \pm 5,8$ до $50,2 \pm 4,1$ мм рт. ст. ($\Delta = -8,6 \pm 1,1$ мм рт. ст., $p < 0,05$), а в дневные – только максимальное его значение со $108,4 \pm 15,3$ до $95,8 \pm 8,8$ мм рт. ст. ($\Delta = -13,4 \pm 7,5$ мм рт. ст., $p < 0,05$).

Показатели нагрузки давлением в дневные часы в среднем снились достоверно: ИВ сРАД ($\Delta = -16,1 \pm 1,2$, $p < 0,05$), ИП сРАД ($\Delta = -30,1 \pm 5,1$, $p < 0,05$). Это снижение произошло за счет снижения по показателям САД. Достоверно снились ИВ САД ($\Delta = -17,3 \pm 7,1$ мм рт. ст., $p < 0,05$) и ИП САД ($\Delta = -60,7 \pm 6,7$ мм рт. ст., $p < 0,05$). А показатели нагрузки давлением ДАД в дневные часы достоверно не изменились. Однако в ночные часы суток достоверно снились все показатели нагрузки давлением и САД, и ДАД: ИВ сРАД ($\Delta = -28,3 \pm 3,2$, $p < 0,01$), ИП сРАД ($\Delta = -77,2 \pm 6,2$, $p < 0,005$), ИВ САД ($\Delta = -22,3 \pm 5,1$, $p < 0,05$), ИП САД ($\Delta = -62,2 \pm 16,6$, $p < 0,05$), ИВ ДАД ($\Delta = -8,6 \pm 1,1$, $p < 0,05$), ИП ДАД ($\Delta = -30,5 \pm 3,3$, $p < 0,01$).

Показатели вариабельности суточного ритма САД и ДАД в ночные часы достоверно не менялись, а в дневные часы вариабельность достоверно снизилась как САД, так и ДАД: СТД САД ($\Delta = -2,4 \pm 0,3$, $p < 0,05$), СТД ДАД ($\Delta = -2,7 \pm 1,2$, $p < 0,05$), СТД сРАД ($\Delta = -2,2 \pm 0,1$, $p < 0,05$).

На фоне лечения бисопрололом достоверно увеличилась степень ночного снижения как САД, так и ДАД: СИ САД ($\Delta = 10,2 \pm 5$, $p < 0,05$), СИ ДАД ($\Delta = 9,5 \pm 8,4$, $p < 0,05$), СИ сРАД ($\Delta = 8,1 \pm 4,3$, $p < 0,05$). И если по САД и ДАД большинство пациентов относились к non-dipper (недостаточно снижалось АД в ночное время), то на фоне терапии бисопрололом СИ

Рис. 1. Динамика АД на фоне терапии бисопрололом

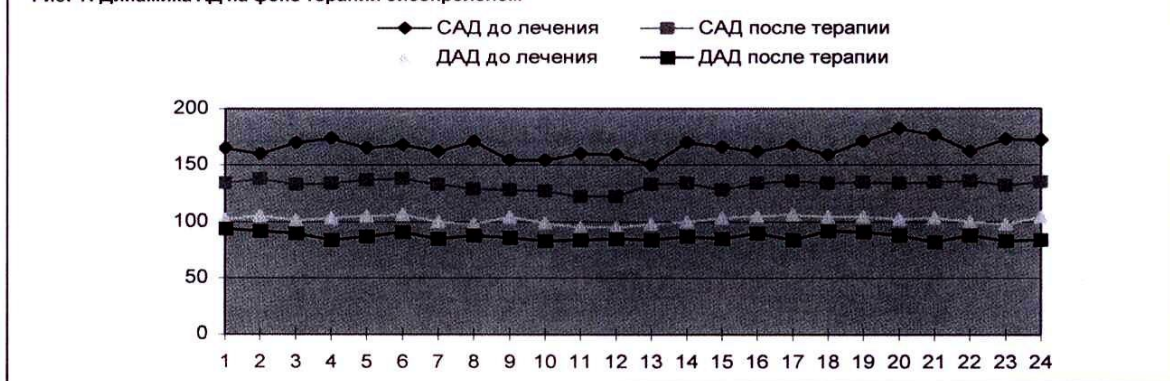


Рис. 2. Картина перфузии головного мозга до лечения биспрололом

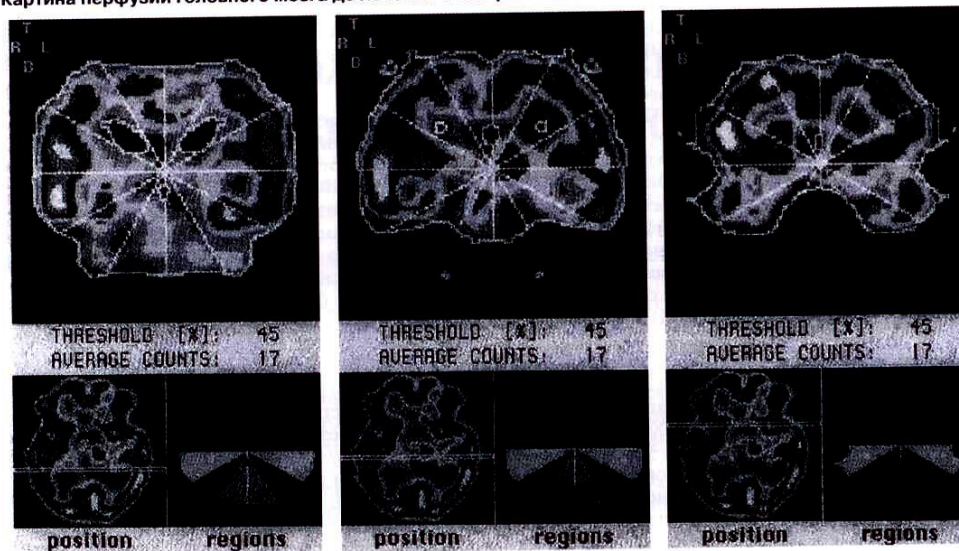
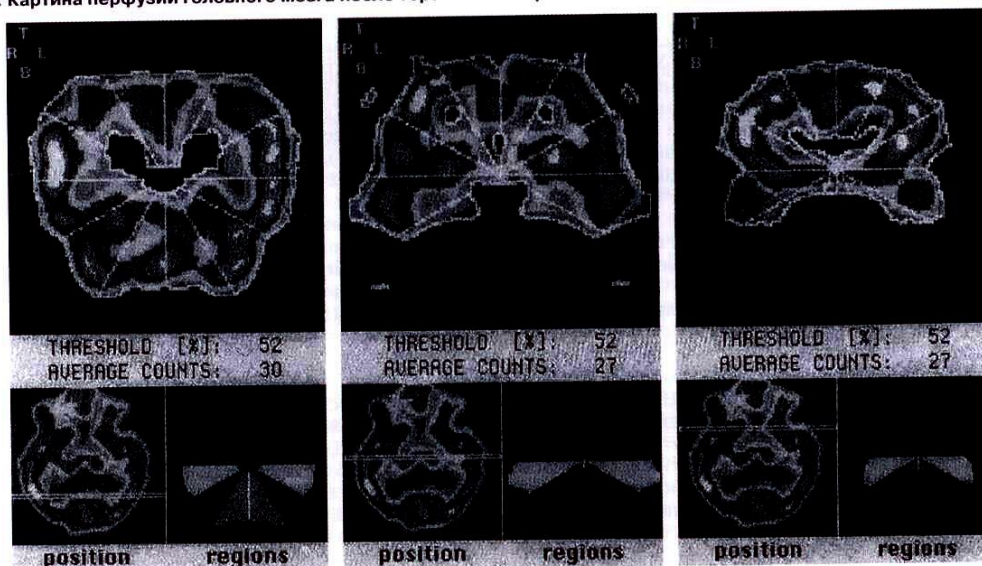


Рис. 3. Картина перфузии головного мозга после терапии биспрололом



стал соответствовать dipper (степень ночного снижения стала соответствовать норме).

За время терапии биспрололом ни один пациент не вышел из исследования из-за возникновения каких-либо побочных явлений. По данным ЭКГ, не было отмечено нарушения проводимости и резкого снижения ЧСС. Средняя ЧСС достоверно снизилась с $78,4 \pm 7,16$ до $63,2 \pm 5,18$ уд/мин ($p < 0,01$).

Результаты исследования перфузии головного мозга до начала приема биспролола выявили дефект накопления препарата. В среднем по группе он составлял $23,7 \pm 8\%$ от максимума. Локализация типична для пациентов с АГ – теменные области слева (94% пациентов) и прилегающие к ним отделы: теменно-затылочные слева (4% пациентов), лобно-теменные слева (3%), теменные отделы справа – 7%. У 6 (20%) пациентов дефекты перфузии наблюдали в обоих полушариях головного мозга.

Межполушарная асимметрия составляла в среднем $20,3 \pm 4,7\%$.

Через 12 нед терапии конкором наблюдали достоверное уменьшение дефекта перфузии до $21,4 \pm 6,9\%$. Локализация изменений существенно не изменилась, так же как и межполушарная асимметрия – $20,1 \pm 5,2\%$. Таким образом, терапия конкором на протяжении 12 нед не вызвала достоверно значимых изменений состояния перфузии у всех пациентов.

Обсуждение

Одной из групп препаратов первой линии для лечения АГ у больных СД типа 2 является группа β -блокаторов, причем их применение у данной категории больных патогенетически обосновано. Учитывая неблагоприятные метаболические эффекты неселективных β -блокаторов или селективных, но способных утрачивать свою селективность в адекватных терапевтических дозах, рекомендовать к применению у больных с нарушениями углеводного и липидного обмена можно и необходимо только высокоселективные β -блокаторы. Одним из таких препаратов в настоящее время является биспролол, поскольку убедительно доказано большим количеством исследований его метаболически нейтральное действие в максимальных терапевтических дозах и способность значительно снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Результаты нашего исследования подтвердили высокую селективность биспролола.

В нашем исследовании терапия биспрололом не оказала значимого влияния на показатели липид-транспортной системы, что вполне согласуется с данными литературы об отсутствии его негативного влияния на липидный обмен [14].

Показатели углеводного обмена также в среднем достоверно не изменились. Известные нам данные литературы свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния биспролола на углеводный обмен [15]. Уровень инсулина и по-

казатель чувствительности тканей к инсулину достоверно не менялись к окончанию нашего исследования, что не противоречит сообщениям в литературе об отсутствии негативного влияния бисопролола на чувствительность к инсулину [16].

Лечение АГ у больных с МС конкором привело к хорошему и мягкому гипотензивному эффекту с улучшением суточного профиля АД (рис. 1). Эффективно снизилась ЧСС. При этом не было отмечено чрезмерной брадикардии и нарушения проводимости при анализе ЭКГ.

На фоне терапии бисопрололом не было выявлено достоверного изменения состояния перфузии головного мозга по сравнению с исходным состоянием (рис. 2, 3). Имеющиеся в литературе сведения о снижении мозговой перфузии получены в результате короткого курса лечения β -блокаторами. Вероятно, снижение перфузии мозга происходит вследствие уменьшения сердечного выброса, к которому приводит терапия β -блокаторами. А дальнейшее ее восстановление или даже улучшение, возможно, обусловлено снижением периферического сосудистого сопротивления на фоне более длительной терапии β -блокаторами и снижением системного АД.

Метаболически нейтральное действие бисопролола позволяет рекомендовать его применение у больных с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена. А отсутствие негативного влияния на состояние перфузии головного мозга определяет безопасность применения бисопролола у больных с высоким риском развития мозговых инсультов. Как известно из данных литературы, этот риск у лиц с МС и СД типа 2 повышен в 4–7 раз по сравнению с популяцией.

Выводы

1. Монотерапия бисопрололом у пациентов с мягкой АГ и МС вызвала хороший гипотензивный эффект и улучшение суточного профиля АД.

2. На фоне терапии бисопрололом в дозе 5–10 мг в сутки не отмечалось резко выраженной брадикардии и нарушения проводимости.

3. Терапия бисопрололом в дозе 5–10 мг в сутки не приводила к изменению исходно нарушенных показателей углеводного, липидного обмена и чувствительности тканей к инсулину.

4. На фоне 12-недельной терапии бисопрололом не отмечено изменения состояния перфузии головного мозга.

Таким образом, бисопролол является эффективным и безопасным лекарственным средством для лечения АГ у больных с нарушением углеводного и липидного обмена и множественными сердечно-сосудистыми факторами риска.

Литература

1. Bertel O, Marx B, Conen D. Effects of antihypertensive treatment on cerebral perfusion. *Am J Med* 1987; 82: 29.
2. Meyer JS, Rogers RL, Mortel RF. Prospective analysis of long-term control of mild hypertension in cerebral blood flow. *Stroke* 1985; 16 (6): 985–90.
3. Hares P, James IM, Griffith D. Effect of acebutolol on cerebral circulation of a man. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 373–5.
4. Fujishima M, Ibayashi S, Fugii K et al. Effects of long-term antihypertensive treatment on cerebral thalamic and cerebral blood flow in spontaneously hypertensive rats SHR. *Stroke* 1986; 17: 5.
5. Fogari R, Zoppi A, Corradi L et al. β -blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 9.
6. Vulpis V, Antonacci A, Prandi P et al. The effects of bisoprolol and atenolol on glucose metabolism in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Minerva Med* 1991; 82: 189–93.
7. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко В.В. Мозговое кровообращение. Современные методы исследования в клинической неврологии.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 39. Br Med J* 1998; 317: 713–9.
9. Fritzb G. Influence on plasma-insulin and blood-glucose by treatment with bisoprolol in hypertensive, non-diabetic patients. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4: 229–30.
10. Fogari R et al. β -blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and the lipid status before treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (suppl 5): S76.
11. Chang PC, van Veen S, Vermeij P, van Brummelen P. Double-blind comparison of the β 1-selectivity of single doses of bisoprolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl 11): S58–60.
12. Asmar RG, Keribueh JC, Givrad XJ, Sagar ME. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamic hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68: 61–4.
13. Fritzb G, Weiner L. Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32: 77–80.
14. Haneda T, Ido A, Fijikane T et al. Effect of bisoprolol, a β 1-selective β -blocker, on lipid and glucose metabolism and quality of life in elderly patients with essential hypertension. *Jpn J Geriatr* 1998; 35: 33–8.
15. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and haemoglobin A_{1c} in non-insulin-dependent diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (suppl 11): s 96–9.
16. Dominguez LJ, Barbagallo M, Jacober SJ et al. Bisoprolol and captopril effects on insulin receptor tyrosine kinase activity in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1349–55.

КОНКОР®

Бисопролол 5 и 10 мг

Современный
бета-адреноблокатор
с высоким уровнем
кардиоселективности



- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных хронической сердечной недостаточностью
- Безопасность применения у больных с сахарным диабетом, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции пациентов с артериальной гипертензией
- Одна таблетка в день



NUCOMED

www.bisoprolol.ru
www.nycomed.ru