

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Принципы терапии сердечной  
недостаточности у детей

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХСН

- Чем больше я изучаю симптомы недостаточности кровообращения..., тем больше убеждаюсь, что сердечная недостаточность является следствием истощения резервной силы сердечной мышцы

Sir James MacKenzie, 1908

- ХСН является патолофизиологическим состоянием, при котором нарушение функции ответственно за неспособность сердца перекачивать кровь в количестве, соразмерном требованиям метаболизма тканей

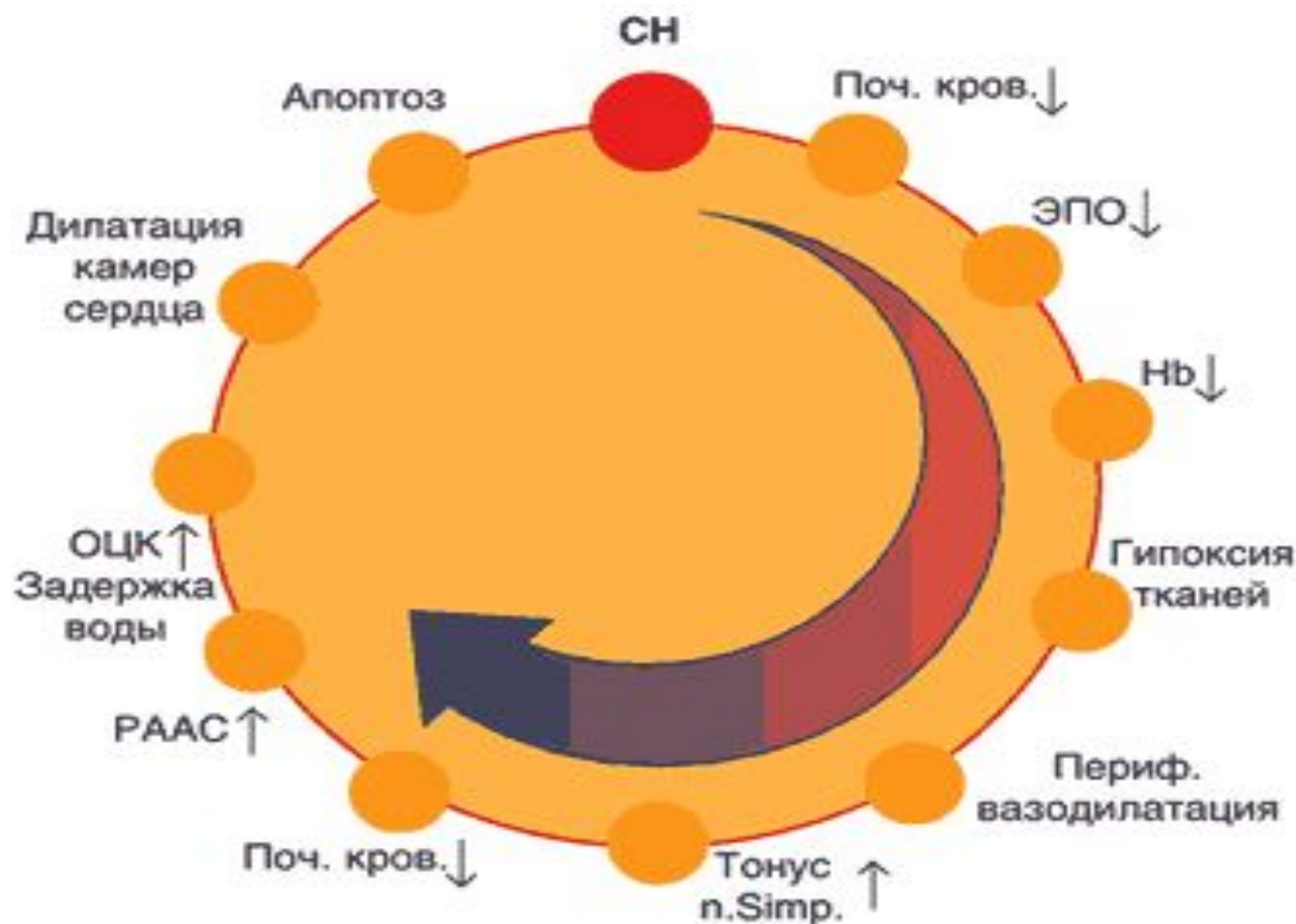
Eugene Braunwald, 1982

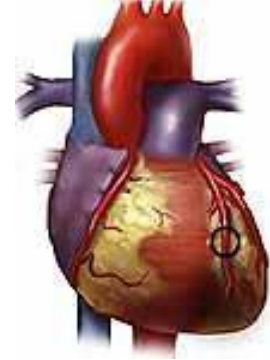
# НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ

**ХСН** - это синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к снижению насосной функции сердца (хотя и не всегда), хронической гиперактивации нейрогормональных систем, и проявляющийся одышкой, сердцебиением, повышенной утомляемостью, ограничением физической активности и избыточной задержкой жидкости в организме.



# «ПОРОЧНЫЙ КРУГ» РАЗВИТИЯ ХСН





Нарушение гемодинамики в результате, например, инфаркта миокарда

Потеря кардиомиоцитов

Увеличение постнагрузки

Увеличение вазоконструкции

Уменьшение ударного объема\*

Активация симпатико-адреналовой системы

Увеличение уровня ренина\*

Активация цитокинов

ФНО\*  
Интерлейкин-6

iNOS

Апоптоз

Протоонтогенез

Увеличение уровня парадrenalина

Увеличение уровня ангиотензина II\*

Увеличение уровня эндотелина\*

Уменьшение чувствительности и количества  $\beta$ -адренорецепторов\*

Увеличение уровней альдостерона\* и вазопрессина\*

Увеличение вазоконструкции  
Увеличение задержки Na\* и воды\*

Увеличение постнагрузки

**Патогенез ХСН**

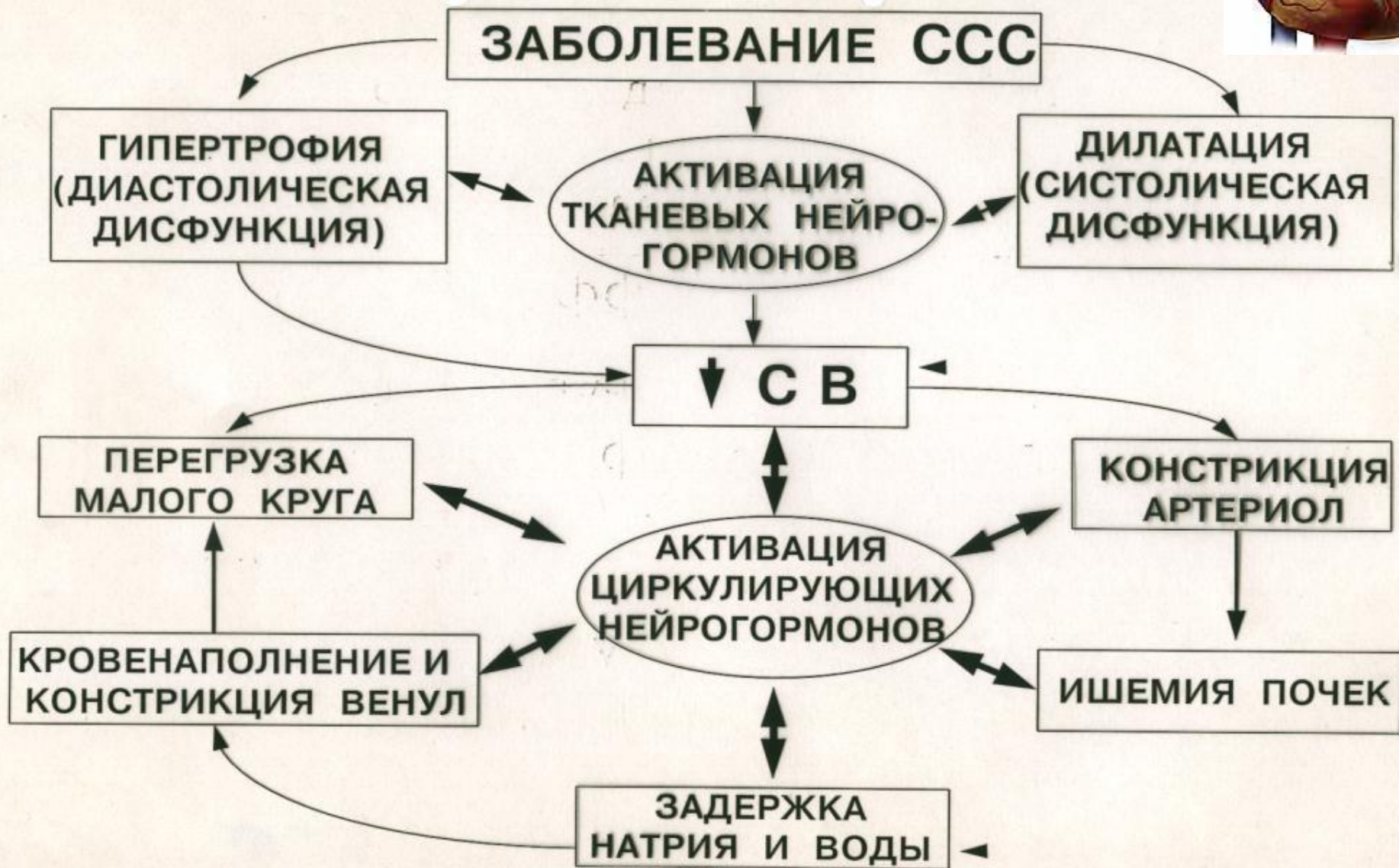
Симптоматическая активация

Нейрогуморальная активация

# ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НК



# ПАТОГЕНЕЗ ССН



# КЛАССИФИКАЦИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ (НК)

(ПО Н.Д. СТРАЖЕСКО, В.Х. ВАСИЛЕНКО, 1935)



Стадия	Клинические признаки
0	Признаки НК отсутствуют и в покое и при нагрузке
I	Признаки НК отсутствуют в покое, проявляются только при физической нагрузке
II А	Признаки имеют место в состоянии покоя в одном круге кровообращения ( право- или левожелудочковая НК)
II Б	Тотальная НК с застоем в большом и малом кругах кровообращения
III	Постоянное наличие симптомов НК с дистрофическими изменениями органов и тканей (печени, почек и др.), наличие отеков и гепатомегалии



# КЛАССИФИКАЦИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО NYHA

(NEW YORK HEART ASSOCIATION , 1964 Г.)

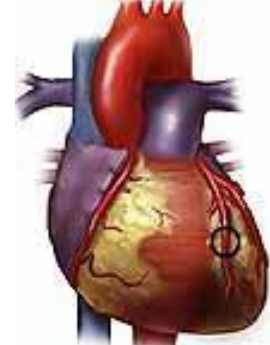


- **КЛАСС I.** Отсутствие ограничения физической активности (ФА); обычная ФА не вызывает симптомов СН.
- **КЛАСС II.** Небольшое ограничение ФА; обычная ФА вызывает усталость, сердцебиение или одышку.
- **КЛАСС III.** Выраженное ограничение ФА, но отсутствуют признаки в покое; ФА меньшая, чем обычная вызывает усталость, сердцебиение или одышку.
- **КЛАСС IV.** Симптомы НК присутствуют в покое, усиливаясь при минимальной ФА.



## ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1. Устранение или уменьшение действия причинного фактора.
2. Купирование симптомов заболевания.
3. Защита «органов-мишеней» от поражения
4. Улучшение качества жизни
5. Уменьшение числа госпитализаций
6. Улучшение прогноза (продление продолжительности жизни).



# Лечение ХСН

## РАЗГРУЗКА СЕРДЦА

ИНОТРОПНАЯ  
СТИМУЛЯЦИЯ

ГЛИКОЗИДЫ,  
негликозидные  
(адрен- и  
неадренерги-  
ческие)  
инотропные ЛВ

**КАПОЗИД®**

ОБЪЕМНАЯ

ДИУРЕТИКИ

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ

ПВД

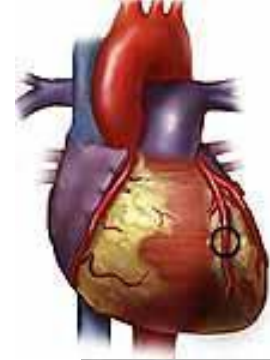
НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ

Ингибиторы АПФ:  
*Каптоприл,*  
*Фозиноприл*  
Блокаторы А II рец.:  
*ирбесартан*

МИОКАРДИАЛЬНАЯ

В-блокаторы:  
*надолол*  
Антиаритмики:  
*соталол*

# ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ ХСН



- ❖ Клиническая эффективность
- ❖ Способность улучшать гемодинамику и толерантность к физическим нагрузкам
- ❖ Безопасность
- ❖ Способность улучшать прогноз и уменьшать смертность

# ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ХСН У ДЕТЕЙ НАПРАВЛЕННЫ НА:

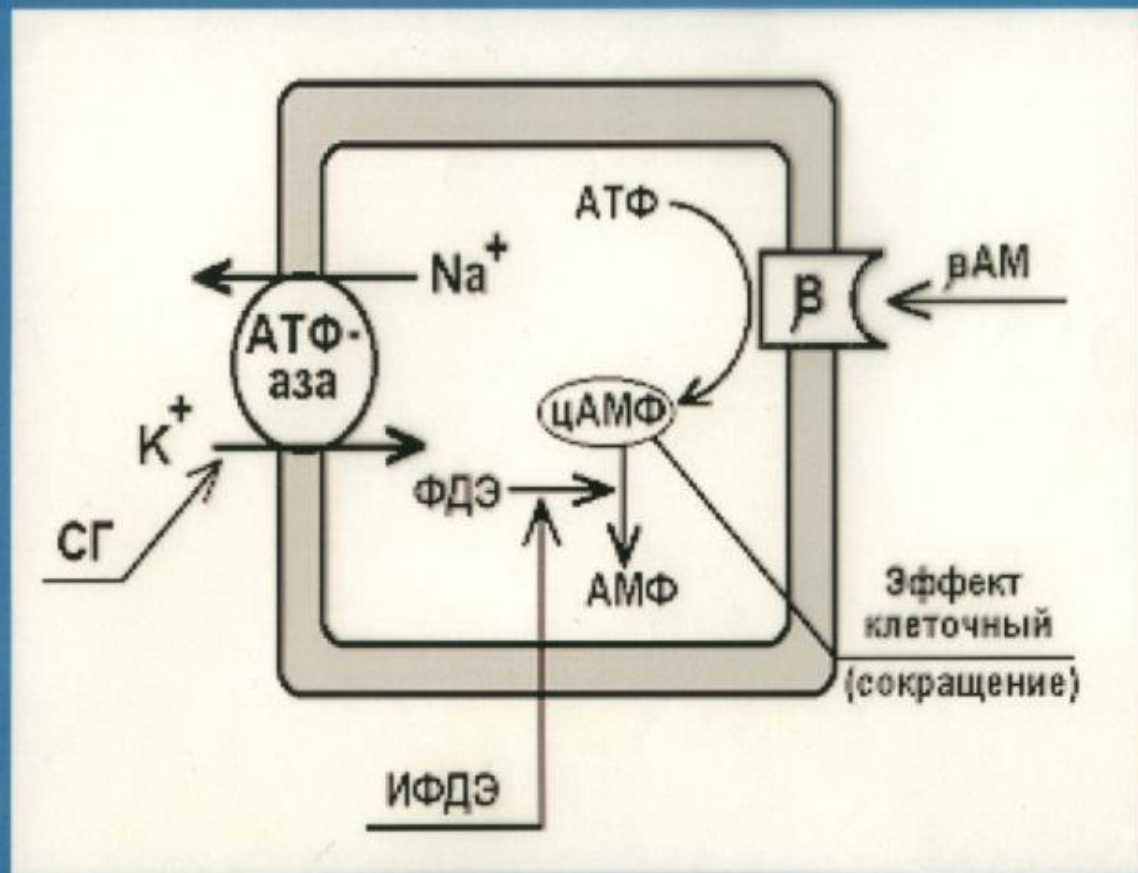
- 1. Воздействие на кардиальный механизм компенсации:
  - а. усиление инотропизма (контрактильности) миокарда
  - б. улучшение энергетического обмена в миокарде (ликвидация митохондриальной недостаточности)
  - в. нормализацию белкового обмена в миокарде (синтеза нуклеиновых кислот)
  - г. улучшение электролитного (ионообменного) баланса.
- 2. Нормализацию экстракардиальных факторов компенсации
  - а. уменьшение постнагрузки за счет снижения ОПСС и уменьшения ОЦК.
  - б. снижение преднагрузки за счет снижения венозного притока и ОЦК.

# Классификация инотропных препаратов

(A. VARRO, J. PAPP, 1995)

Класс	Механизм действия	Препараты
I	Усиление трансмембранного тока кальция	
I A	$\beta$ -адренергическая стимуляция (негликозидные иноотопы)	Допамин, добутамин
I B	Ингибирование фосфодиэстеразы	Амринон, милринон
I C	Стимуляция аденилатциклазы	Фосколин
I D	Модуляция кальциевых каналов	Исследования
II	Усиление внутриклеточной активности $\text{Na}^+$	
II A	Ингибирование $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы	Дигиталис
II B	Усиление трансмембранного тока $\text{Na}^+$	Исследования
III	Изменение чувствительности миофибрил к $\text{Ca}^{2+}$	Левосимендан, пимобендан
IV	Удлинение фазы реполяризации	Веснарион, дофетилид

# Схема механизмов действия инотропных препаратов



# ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХСН У ДЕТЕЙ

1) ЛВ, улучшающие сократительную способность миокарда (инотропы):

А) сердечные гликозиды.

Б) Негликозидные инотропные препараты:

- а) катехоламины (адреналин, норадреналин, допамин, добутамин (добутрекс), леводопа).
- б) синтетические симпатомиметики: изадрин, эфедрин.
- в) селективные  $\beta_1$ -адреномиметики не катехоламиновой природы: нонахлазин.
- г) ингибиторы фосфодиэстеразы: амрилон, милрилон, эноксимон;
- д) глюкагон.

2) ЛС, способствующие гемодинамической разгрузке сердца - диуретики, ИАПФ,  $\beta$ -блокаторы.

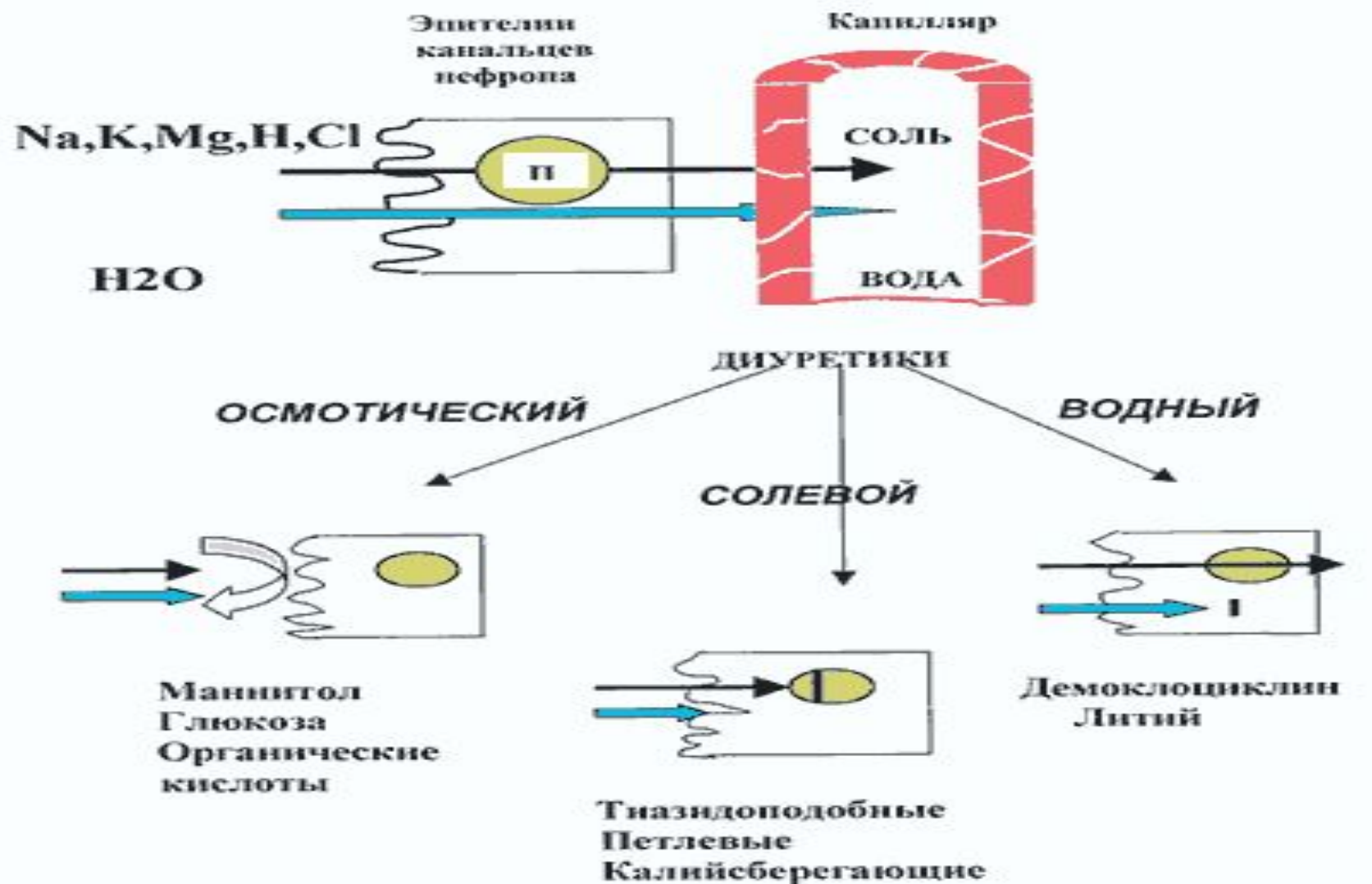
3) ЛС, улучшающие обменные процессы миокарда  
Кардиотрофические препараты



# ДИУРЕТИКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НК

Препарат	Начальная сут.доза, мг	Макс.сут доза, мг	Действие	Побочные эффекты
Петлевые				
Фуросемид	20-40	250	Увеличение экскреции Na+	Электролитные нарушения, гиперурикемия, снижение толерантности к глюкозе, нарушение ЦНС
Этакриновая кислота	50	400		
Тиазиды				
Гидрохлортиазид	25	100	Увеличение экскреции Na+ и хлора	Как у петлевых, но не действуют на КЩР
Индапамид	1,25	2,5		
Калийсберегающие				
Спиронолактон	50	100	Антагонизм действия альдостерона	Гинекомастия и расстройства ЖКТ
Триамтерен	50	200		Гиперкалиемия

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НК



# ДИУРЕТИКИ



- Начальное лечение мочегонными - петлевые диуретики и тиазиды.
- Всегда сочетать с ингибиторами АПФ.
- При скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин тиазиды не назначают, кроме случаев необходимости обеспечения синергизма с петлевыми диуретиками.
- При недостаточном ответе на лечение:
  - 1. Увеличивают дозу диуретика.
  - 2. Сочетают петлевые диуретики с тиазидами.
  - 3. При постоянной задержке жидкости назначают петлевые диуретики 2 раза в сутки.
  - 4. при тяжелой ХСН добавляют метолазон с частым измерением постоянным контролем уровня креатинина в крови и электролитов.
- Калийсберегающие диуретики применяют при стойкой гипокалиемии после начала лечения ингибиторами АПФ и диуретиками
- Начинают с малых доз; последующее увеличение дозы через 5-7 дней под контролем содержания калия и креатинина.



# ИНГИБИТОРЫ АПФ

содержащие  
SH группу

- КАПТОПРИЛ
- ЗОФЕНОПРИЛ

КАРБОКСИ-  
АЛКИЛЬНАЯ  
ГРУППА

- Эналаприл, лизиноприл, квинаприл, мозексеприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, цилазаприл

Фосфор-содержащие

- ФОЗИНОПРИЛ  
(В М S)

# ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИАПФ

- ослабление нейрогуморальных вазоконстрикторного и антидиуретического звеньев и усиление вазодилатирующего компонентов ХСН;
- расширение периферических сосудов, снижение пред- и постнагрузки на сердце;
- снижение АД и урежение ЧСС;
- уменьшение дилатации камер сердца, регресс гипертрофии миокарда (замедление процесса ремоделирования);
- увеличение сократительной способности миокарда и сердечного выброса, улучшение диастолического наполнения желудочков сердца;

## ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИАПФ

- диуретическое и нефропротекторное действие, снижение клубочковой гипертензии;
- предотвращение электролитного дисбаланса и антиаритмический эффект;
- улучшение функции эндотелия, дезагрегантный и антиишемический эффект.



# ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АПФ



- Нормальный уровень креатинина и калия.
- Начинать с малых доз, титровать до поддерживающих.
- Контролировать АД после каждого увеличения дозы.
- Контроль за уровнем креатинина и калия
- Не рекомендуется параллельное назначение калийсберегающих диуретиков, кроме спиронолактона.
- Избегать назначения нестероидных противовоспалительных препаратов.
- Особая осторожность с ситуациями высокого риска:
  - Тяжелая ХСН (IV класс по NYHA)
  - Лечение высокими дозами фуросемида (более 80 мг/сутки)
  - Систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.
  - Содержание креатинина в плазме выше 150 мкмоль/л, калия выше 5,5 ммоль/л и натрия ниже 130 ммоль/л
  - Подозрение на стеноз почечных артерий





## Эффекты стимуляции AT<sub>1</sub>-рецепторов

- Артериолы**

  - Вазоконстрикция
  - Гипертрофия
- Почки**

  - Повышение реабсорбции натрия
  - Сужение артериол
- Железы внутренней секреции**

  - Увеличение высвобождения альдостерона
  - Увеличение высвобождения катехоламинов
- Сердце**

  - Повышение сократимости миокарда
  - Гипертрофия левого желудочка
- Центральная нервная система**

  - Повышение уровня вазопрессина
  - Улучшение симпатической передачи
  - Усиление чувства жажды

Рисунок 1. Действие ангиотензина II в организме

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ИАПФ

✿ Ингибиторы АПФ являются единственными из современных средств лечения ХСН, которые позволяют достичь клинического улучшения при всех стадиях декомпенсации, улучшать качество жизни и выживаемость больных.

✿ Ингибиторы АПФ показаны всем больным ХСН

✿ Не назначение ингибиторов АПФ при ХСН не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМАМ ТЕРАПИИ ХСН

- ✳ В настоящее время очевидны преимущества ИАПФ перед другими видами нейро-гуморальных модуляторов.
- ✳ Показанием к назначению блокаторов рецепторов к ангиотензину-II могут быть не более 7-9% больных с плохой переносимостью ингибиторов АПФ.
- ✳ Хотя лишь дальнейшие исследования точно определяют место ингибиторов рецепторов к АТ-II в терапии
- ✳ Применение альдактона и В-блокаторов совместно с ИАПФ становится основным видом терапии тяжелой ХСН в начале 21 столетия.

# СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ (СГ)

Безазотистые соединения, получаемые из растений, чаще всего наперстянки:

- Наперстянка пурпурная (красная)

*Digitalis purpurea*

**ДИГИТОКСИН**

- Наперстянка шерстистая (*Digitalis lanata*)

**ДИГОКСИН, ЦЕЛАНИД (изоланид, лантозид)**



- Кроме того. СГ получают из растений рода:

- Африканской лианы (*Strophantus*) - **СТРОФАНТИН -G и -K**

- Ландыша майского (*Convallaria majalis*) - **КОРЛИКОН**

- Горицвета весеннего (*Adonis vernalis*) **АДОНИЗИД, ЦИНАРИД, Настой травы горицвета, капли Зеленина**

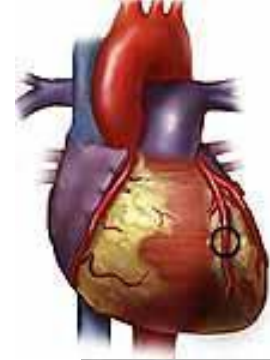


## ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- 1775 г.Э. Дарвин (дед Чарльза Дарвина) описал 6 случаев успешного лечения "сердечной водянки" препаратом из "свежих стеблей" наперстянки.
- Английского ботаник, физиолог и практический врач Withering в 1785 году впервые описал использование наперстянки для лечения больных с отеками.
- С.П. Боткин называл наперстяночную траву *"одним из ценнейших, имеющихся в распоряжении врача лекарственных средств"*.
- В 1865 году Е.П. Пеликан впервые описал действие строфанта на сердце.
- В 1983 году Н. А. Бубнов впервые обратил внимание врачей-кардиологов на горичвет весенний.



# СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ



- Оказывают положительное инотропное действие даже при пероральном приеме
- Повышают минутный объем
- Снижают преднагрузку, удлиняют диастолу.
- Повышают чувствительность барорецепторов
- Снижают повышенный симпатический и повышают парасимпатический тонус ВНС
- Снижают активность системы «ренин-ангиотензин-альдостерон».
- Усиливают диурез.
- Улучшают клиническое состояние, но не влияют на выживаемость пациентов.
- Способны вызывать интоксикацию.

# КАРДИОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СГ

Хронотропный  
эффект  
(-)

Дромотропный  
эффект  
(-)

Инотропное  
действие  
(+)

Батмотопный  
эффект  
(-)



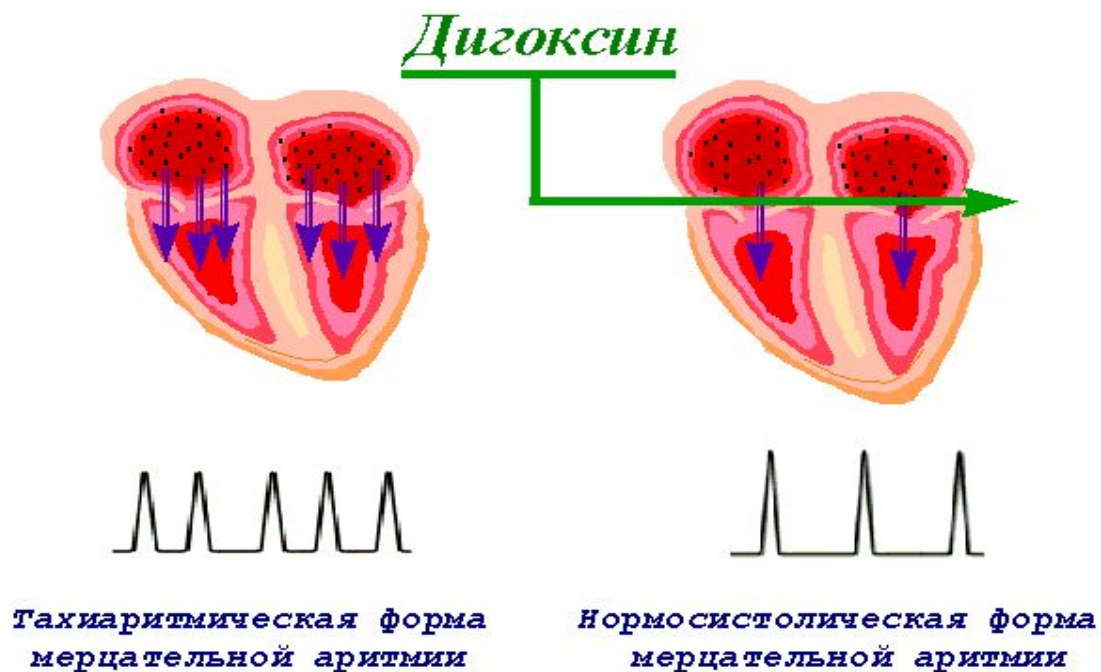
# ФАРМАКОКИНЕТИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ



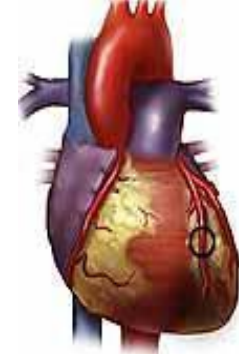
Препарат (путь введения)	Действие		
	Начало	Максимум	Конец
Коргликон (в/в)	3-5 мин	25-30 мин	6-10 час.
Строфантин ( в/в)	5-10 мин	40-60 мин	2-3 сут.
Дигитоксин (per os)	25-30 мин	4-12 час	2-3 нед.
Дигоксин (в/в)	15-30 мин	1,5-2 часа	До 8 дней
Дигоксин (per os)	1,5-2 часа	2-4 часа	
Целанид (в/в)	15-30 мин	1,5-2 часа	До 5 суток
Целанид (per os)	1,5-2 часа	3-6 часов	



# ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ХРОНОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ СГ



# ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ



- I Период насыщения.
- II Период поддерживающей терапии:
  - 1) **метод быстрого насыщения**, который заключается в том, что полная насыщающая доза вводится в течение суток, а на следующий день больного переводят на поддерживающую дозу. Данная методика применяется очень редко в случае крайне тяжелого состояния больного;
  - 2) **метод умеренно быстрого насыщения** заключается в том, что оптимальная насыщающая доза вводится в течение 3-4 суток. Используется редко.
  - 3) **метод медленного насыщения**, когда дозу насыщения СГ больной ежедневно получает фиксированную дозу препарата. Полный терапевтический эффект наступает на 5-7 день, с момента насыщения фиксированная доза автоматически становится поддерживающей.

# РАСЧЕТ ДОЗЫ СГ У ДЕТЕЙ



Возраст	СТРОФАНТИН		КОРГЛИКОН	
	Метод введения	Доза	Метод введения	Доза
1-6 мес	1 мл 0,025% или 0,05% р-ра	0,1 мл 0,025% р-ра	1 мл 0,06% р-ра	0,1 мл
1-3 года		0,1 мл 0,05% р-ра; 0,2 мл 0,025% р-ра		0,2 мл
4-7 лет		0,2 мл 0,05% р-ра; 0,3 мл 0,025% р-ра		0,3 мл
Старше 7 лет		0,3 мл 0,05% р-ра; 0,6 мл 0,025% р-ра		0,6-0,8 мл

## ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- Причины развития осложнения терапии гликозидами:
- 1) низкий терапевтический индекс- токсическая доза составляет 50-60% от терапевтической;
- 2) несоблюдение имеющихся принципов использования сердечных гликозидов;
- 3) комбинация с другими препаратами :
  - - СГ + диуретики - происходит потеря калия из тканей - нарушение сердечного ритма (экстрасистолия);
  - - СГ + ГКС - гипокалиемия (гипокалийгистия) - нарушение ритма сердечных сокращений;
- 4) тяжелые поражения печени и почек;
- 5) индивидуальная высокая чувствительность больного к СГ.



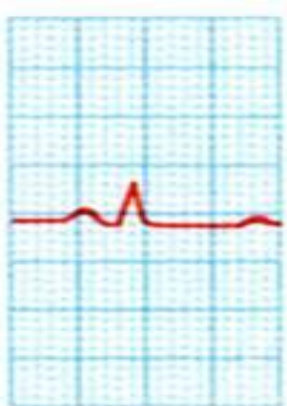
# МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

Существенное снижение активности мембранной К-Na-АТФ-азы, приводящей к нарушению функции калий-натриевого насоса, что приводит:

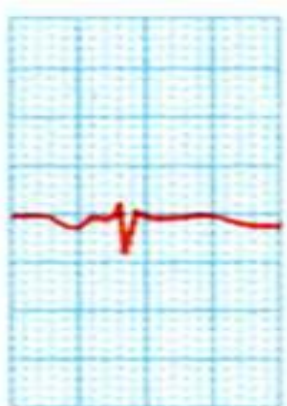
- ⦿ а) к нарушению возврата ионов калия в клетку (**ГИПОКАЛИЕМИЯ**), а также к накоплению в ней ионов натрия, что способствуя повышению возбудимости клетки и развитию аритмий;
- ⦿ б) к увеличению входа и нарушению выхода ионов кальция, что реализуется гиподиастолией, ведущей к уменьшению сердечного выброса.



ЭКГ ПРИ ГИПОКАЛИЕМИИ



I



AVR



V<sub>1</sub>



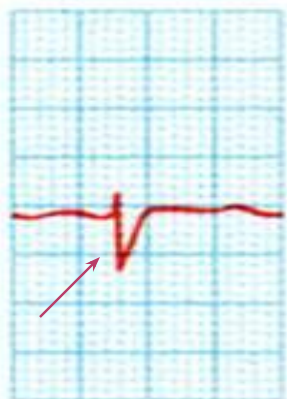
V<sub>4</sub>



II



AVL



V<sub>2</sub>



V<sub>5</sub>



III



AVF



V<sub>3</sub>



V<sub>6</sub>

## ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- I. Кардиальные симптомы интоксикации:
  - 1. Брадикардия.
  - 2. Атриовентрикулярные блокады (частичная, полная, поперечная).
  - 3. Экстрасистолия.
- II. Внекардиальные (экстракардиальные) симптомы интоксикации:
  - 1. Со стороны ЖКТ: снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе. Это наиболее ранние симптомы интоксикации со стороны ЖКТ.
  - 2. Неврологическая симптоматика: адинамия, головокружение, слабость, головная боль, спутанность сознания, афазия, нарушение цветоощущения, галлюцинации, "дрожание предметов" при их рассматривании, падение остроты зрения.

# ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ DIG, 1996)

**N=7788**

ИССЛЕДОВАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ	% динамики
♥ Общая смертность	+ 1 %
♥ Смертность от ССЗ	+ 3 %
♥ Смертность от ХСН	- 10 %
♥ Желудочковая аритмия	+ 12 %
♥ Инфаркт миокарда	+ 26 %
♥ Госпитализация ( ХСН)	-28 %



# В- АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

1. В-адреноблокаторы без вазодилатирующих свойств:
  - А) неселективные (пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол, соталекс и др.);
  - В) В1-селективные без ВСМА (атенолол, бетаксоллол, бисопролол, метопролол и др.)
2. В-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами:
  - А) неселективные (буциндолол, пиндолол, лабетолол и др.);
  - В) В1-селективные (карведилол, небиволол, целипролол и др.).

# β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ



- ✓ Защита миокарда от токсического действия катехоламинов;
- ✓ Антиишемическое действие;
- ✓ Антиаритмический эффект (повышение порога развития фибрилляции желудочков);
- ✓ Отрицательное хронотропное действие - способствуют повышению сократительной способности кардиомиоцитов;
- ✓ Длительное применение обеспечивает восстановление чувствительности кардиомиоцитов к β-стимуляции за счет увеличения плотности β-рецепторов, которая снижена при ХСН;
- ✓ Активация РААС системы происходит в меньшей степени

# Гемодинамическая схема действия

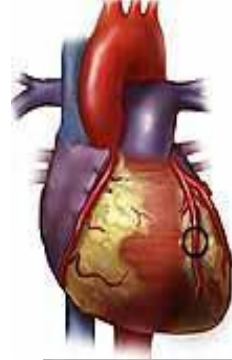


# ФАРМАКОКИНЕТИКА НИТРАТОВ

Показатель	Нитроглицерин	Изосорбида динитрат	Изосорбида-5-мононитрат
Эффект первого прохождения	Да	Да	Нет
Биодоступность	Малая (сублингвально 50%, перорально 1-2%)	Малая (сублингвально 59%, перорально 22%)	Высокая (перорально 100%)
Время действия	Короткое (сублингвально 10-15 минут)	Среднее (сублингвально 30-60 минут, перорально 3-4 часа)	Длительное (перорально 6-8 часов)
Время полувыведения	2-4 минуты	30-40 минут	4-6 часов



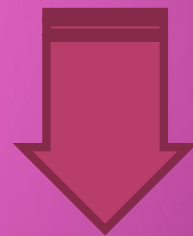
## НЕГЛИКОЗИДНЫЕ (НЕСТЕРОИДНЫЕ) НЕАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАРДИОТониКИ



- Механизмы действия:
- - ингибирование фосфодиэстеразы;
- - увеличение концентрации цАМФ;
- - активация протеинкиназ;
- - увеличение поступления ионов кальция в клетку; - стимуляция мышечного сокращения.
- АМРИНОН (Amrinone; амп. по 20 мл раствора, содержащего 100 мг действующего вещества) показан только для кратковременной терапии острой застойной сердечной недостаточности (в ОРИТ под контролем гемодинамики).
- Побочные эффекты: снижение АД, тахикардия, наджелудочковая и желудочковая аритмия, тромбоцитопения, нарушение функции почек и печени.
- МИЛРИНОН, ЭНОКСИМОН активнее амринона и, по-видимому, не вызывает тромбоцитопению.



# АДЕКВАТНАЯ ИНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ХСН



...и сердце скажет Вам спасибо!