



# Пациент с хронической сердечной недостаточностью: выбор лекарственной терапии

8 декабря 2010 года в рамках проходившей в московском Центре международной торговли XI конференции «Сердечная недостаточность 2010» состоялся симпозиум «Пациент с хронической сердечной недостаточностью: выбор лекарственной терапии», организованный компанией «Никомед». Проблема ведения пациентов, страдающих ХСН, известна как кардиологам, так и терапевтам как одна из наиболее сложных. В рамках симпозиума обсуждались этиопатогенетические механизмы развития ХСН и вопросы выбора оптимальной лекарственной терапии.

## Поражение почек при ХСН



Г.П. Арутюнов,  
д.м.н., профессор, зав.  
кафедрой терапии  
РГМУ, Москва

В своем докладе Г.П. Арутюнов рассмотрел сердечно-сосудистый континуум как непрерывную цепь патологических изменений в сердечно-сосудистой системе, которая начинается с воздействия факторов риска и заканчивается тяжелыми сердечно-сосудистыми поражениями и развитием ХСН или смертью. Профессор подчеркнул, что при этом в организме пациента, страдающего ССЗ, параллельно существует и другой патологический континуум, характеризующийся постепенным изменением функции почек. Процесс начинается с

повышения уровня ангиотензина II и норадреналина и приводит к изменению почечного кровотока: меняется давление внутри самого клубочка, что, в свою очередь, вызывает нарушение фильтрации и стимулирует синтез мозгового натрийуретического пептида – недолговременной и слабой защиты сердечно-сосудистой системы, которой хватает на несколько месяцев. Однако в течение этого периода натрийуретический пептид будет уменьшать объем воды и концентрацию натрия в сосудистом русле, снижая АД. Когда протективное воздействие мозго-

У конгресс (XI конференция)  
«Сердечная недостаточность 2010»

вого натрийуретического пептида заканчивается, почечный кровоток резко снижается, развивается ишемия клубочка, сопровождающаяся неуклонным ростом уровня теряемого белка. Профессор Арутюнов особо отметил, что чем более выражено изменение почечного кровотока, тем хуже прогноз заболевания.

Важно помнить, что развитие сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почки в обычной терапевтической практике начинаются с одних и тех же распространенных заболеваний: артериальной гипертонии и сахарного диабета. Определенную роль играет возраст, так как с годами почечный кровоток ухудшается. По словам профессора Арутюнова, терапевты редко занимаются расчетом скорости клубочковой фильтрации, полагая, что это компетенция специалиста-нефролога, однако это крайне важно для правильного ведения пациента с ХСН. Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) давно разработаны специальные формулы, в том числе формула Кокрофта-Голта – достаточно удобная для быстрого определения клиренса креатинина (КК). В зависимости от пола пациента формула будет выглядеть следующим образом:

$$\text{Для мужчин} \quad \text{КК (мкмоль/л)} = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,8}$$

$$\text{Для женщин} \quad \text{КК (мкмоль/л)} = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,8} \times 0,85$$

Каким образом знание показателей скорости клубочковой фильтрации может повлиять на терапевтический подход? Для ответа на этот вопрос профессор Г.П. Арутюнов рассмотрел клиническую ситуацию, в которой был представлен пациент со скоростью клубочковой фильтрации 60 мл/мин и ниже. Такие показатели (а они наблюдаются у 42%, то есть почти у половины больных)



свидетельствуют о том, что функция почки начала ухудшаться без клинических проявлений. В этом случае пациент должен находиться под тщательным наблюдением в течение как минимум 6 месяцев с постоянным контролем СКФ. При снижении СКФ до 30–40 мл/мин возникает необходимость наиболее жесткого подхода к выбору тактики ведения больного, которая не должна ограничиваться назначением только лекарственных средств.

О чем, кроме лекарственной терапии, должен позаботиться лечащий врач пациента с нарушенной функцией почки? Во-первых, он должен напомнить пациенту о необходимости неуклонно соблюдать правила личной гигиены: мыться дважды в день с использованием рН-нейтрального мыла для вымывания метаболитов через кожу, что способствует продлению жизни больного. Другой проблемой, на которую должен обратить внимание лечащий врач, являются запоры. Не следует забывать и о важности дневного сна – всего два часа отдыха в день существенно улучшают прогноз.

Но особенно важно, подчеркнул профессор Арутюнов, чтобы пациент строго соблюдал диету. Известно, что больной, страдающий нарушениями функции почек, в сутки должен съедать не более 0,6 г белка на килограмм веса. Постоянный контроль количества потребляемого с пищей белка является необходимым условием благоприятного прогноза.

Лечение пациентов с нарушениями функции почек находится в компетенции терапевта до того момента, пока СКФ не снизится до 30 мл/мин. При серьезных поражениях почек без вмешательства нефролога не обойтись. Именно поэтому терапевт должен хорошо знать факторы, влияющие на те патологические изменения, которые происходят в почках в течение всей жизни. Так, на момент рождения в каждой почке у каждого человека находится около 1 млн клубочков, к середине жизни примерно 25% этого количества погибают. Соответственно на оставшиеся клубочки ложится непомерно большая нагрузка, и процесс гибели клубочков непрерывно продолжается.



## V конгресс (XI конференция) «Сердечная недостаточность 2010»

Другим важным параметром оценки почечной функции является альбуминурия. Профессор Арутюнов обратил внимание на одну особенность анатомического строения почки – разницу между диаметрами приносящей и уносящей артерий, что обеспечивает изменение давления в петле клубочков и является необходимым условием для запуска механизма фильтрации первичной мочи. В норме альбумин не попадает в первичную мочу. Но в некоторых случаях, например, при повышении уровня ангиотензина II или при наличии каких-либо факторов, вызывающих сужение просвета уносящей артерии и увеличение давления внутри клубочка, альбумин начинает проходить в первичную мочу (в норме электростатические силы препятствуют фильтрации альбумина).

Мониторинг микроальбуминурии является важнейшим диагностическим мероприятием. Особенно важно постоянно контролировать наличие микроальбуминурии у больных сахарным диабетом, а также у тех пациентов с артериальной гипертензией, которые вынуждены принимать два и более препаратов. Самым точным методом диагностики микроальбуминурии является анализ суточной мочи. Но на практике, по мнению профессора Арутюнова, этот способ не работает из-за сложности сбора мочи. Проще и надежнее использовать специальные тест-полоски.

Чем более выражена микроальбуминурия, тем выше риск сердечно-сосудистых событий и короче жизнь пациента.

Таким образом, были выделены три показателя, определяющие состояние почек: уровень креатинина (он не должен подниматься выше 1,5 мг/дл или в эквиваленте 88,6 мкмоль/л), микроальбуминурия (максимум данного показателя – 300 мг/сут) и СКФ, которая не должна падать ниже уровня 60 мл/мин.

Обсуждая вопросы фармакотерапии, профессор Арутюнов особое внимание уделил применению ингибиторов АПФ, при выборе препарата этого класса врач должен учитывать путь выведения, чтобы не создавать излишней нагрузки на почки. Существует три таких ингибитора – спираприл, фозиноприл и трандолаприл. Остальные препараты данной группы дополнительно нагружают почки, способствуя дальнейшему их поражению. При СКФ менее 30 мл/мин лечащий врач должен задуматься о кратности приема ИАПФ, причем вопрос «нужно ли пропускать каждый второй прием» в каждом конкретном случае должен решаться индивидуально. Кроме того, прием любого ИАПФ приводит к повышению уровня креатинина в крови.

Как именно должны назначаться ИАПФ пациентам с низкой СКФ? Если для обычных пациентов стартовая доза составляет 1/8 терапевтической дозы, то в случае с больными, у которых СКФ снижена, эта цифра должна быть уменьшена вдвое, до 1/16. Например, в случае с эналаприлом стартовая доза будет составлять 2,5 и 1,25 мг соответственно. Кроме того, врач должен помнить, что у всех пациентов старше 70 лет начало приема ИАПФ непременно сопровождается резким увеличением уровня креатинина.

Еще одним важным аспектом лечения пациентов с нарушениями функции почек является рациональный подбор антибиотиков при лечении пневмонии. Почему именно пневмония стоит особняком? Дело в том, что, согласно данным последних исследований, каждая перенесенная пневмококковая пневмония способствует снижению СКФ на 3–5 мл/мин. К сожалению, эти изменения остаются у пациента на всю жизнь, поскольку пневмококковая инфекция приводит к гибели клубочков, при этом чем тяжелее состояние пациента, тем сильнее негативное влияние на почки. В наиболее

сложных случаях СКФ может упасть до 10 мл/мин, что существенно ухудшает прогноз.

Последним аспектом фармакотерапии пациентов с ХПН, которого коснулся профессор Арутюнов, было назначение β-блокаторов таким больным. К сожалению, прием β-блокаторов снижает СКФ в среднем на 4 мл/мин в год. Однако существует множество клинических ситуаций, в которых препараты этой группы действительно незаменимы. Следовательно, необходимо выбрать такой β-блокатор, вред от приема которого был бы минимален. Резкое увеличение нагрузки на почки происходит в момент окончания периода полувыведения препарата вследствие скачкообразного, губительно действующего на почку изменения уровня плазматика, поэтому назначаемый β-блокатор должен действовать максимально долго. Кроме того, необходимо, чтобы это средство могло применяться у пациентов с низкой скоростью клубочковой фильтрации. На сегодняшний день единственным препаратом данной группы, эффективность и безопасность применения которого у больных ХСН с нарушениями функции почек подтверждена обширной доказательной базой, является бисопролол (Конкор). Так, в рамках исследования SIBIS-III, когда одна часть пациентов получала ИАПФ, а другая – препарат Конкор, было установлено, что по многим показателям Конкор не уступает ингибитору АПФ. Кроме того, опираясь на данные этого исследования, можно считать доказанным, что длительный период полувыведения Конкора благотворно влияет на плазматок в почке.

Что касается вечного спора, что лучше – антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) или ИАПФ, существуют данные, указывающие на то, что при измененной почке назначение АРА предпочтительнее. Существует также небольшое количество данных, указывающих на возможность комбинирования препаратов этих двух групп, однако в национальные рекомендации

## V конгресс (XI конференция) «Сердечная недостаточность 2010»

такой подход не включен, и пока его лучше не использовать.

Резюмируя, можно сказать, что терапевт, ведущий пациента с ХПН, обязан обращать внимание на три важных аспекта:

1. Пациент должен соблюдать диету с ограничением количества белка и соли.
2. Ни в коем случае нельзя допускать нарушений питьевого режима. Обезвоживание приводит к развитию необратимых

изменений в почечных клубочках.

3. Назначение лекарственных средств, в первую очередь, антибиотиков, мочегонных и  $\beta$ -блокаторов, должно осуществляться с учетом наличия у пациента ХПН и при постоянном контроле СКФ. Кроме того, врач не должен забывать о достижениях доказательной медицины и учитывать данные современных научных исследо-

ваний об эффективности назначаемых препаратов. Пример – случай с Конкором, который является единственным на сегодняшний день  $\beta$ -блокатором с доказанной безопасностью применения у пациентов с нарушениями работы почек.

Необходимо отметить, что лечение пациентов, страдающих ХПН, требует комплексного подхода, а значит, находится в ведении терапевта, а не узких специалистов.

### Нарушение ритма при ХСН: лечить или не лечить, и если лечить, то как?

**П**роблема нарушения ритма остается одной из наиболее значимых при лечении ХСН. Нужно ли лечить нарушения ритма при ХСН и каким образом? Чаще всего, когда говорят об аритмии при сердечной недостаточности, имеют в виду две разновидности: мерцательную аритмию, или фибрилляцию предсердий, и желудочковые аритмии. Считается, что мерцательная аритмия ухудшает прогноз заболевания у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. И наоборот, чем тяжелее степень сердечной недостаточности, тем больше вероятность, что у пациента имеется мерцательная аритмия.

Существует относительно небольшая группа больных, у которых сердечная недостаточность развивается остро вследствие быстрого ритма на фоне возникновения мерцательной аритмии. В таких случаях аритмию необходимо устранить как можно раньше. После восстановления нормального синусового ритма, как правило, наблюдается обратное развитие сердечной недостаточности.

Профессор Г.Е. Гендлин поделился с собравшимися результатами относительно небольшого собственного, а также двух за-

рубежных исследований, в которых участвовали больные с фибрилляцией предсердий и фракцией изгнания менее 40%, а также пациенты с аналогичными показателями, но сохраненным синусовым ритмом. Достоверной разницы в выживаемости между представителями этих групп пациентов выявлено не было. «Поэтому, – добавил профессор Гендлин, – нам кажется логичным, что в национальных рекомендациях по лечению сердечной недостаточности подчеркивается, что на сегодняшний день нет данных, указывающих на преимущества подхода, предполагающего восстановление синусового ритма у больных с мерцательной аритмией, по сравнению с терапевтической тактикой, основанной на урежении частоты сердечных сокращений».

По мнению профессора Гендлина, восстанавливать синусовый ритм у пациентов с ХСН в большинстве случаев действительно не имеет смысла. Гораздо важнее постоянный прием антикоагулянтов, например, варфарина, поддерживающий показатель МНО (Международное нормализованное отношение) в пределах от двух до трех единиц.



*Г.Е. Гендлин, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 РГМУ им. Пирогова, Москва*

Если же врач все-таки считает необходимым восстановить синусовый ритм, то нужно помнить, что наиболее эффективным препаратом является амиодарон. По словам Г.Е. Гендлина, это средство превосходит по эффективности многие лекарственные препараты данной группы, применяющиеся на территории России. Однако нельзя забывать, что амиодарон отличается высокой токсичностью и обладает многими побочными эффектами. Восстановление ритма не рекомендуется проводить пациентам, возраст которых более 65 лет, а также в случаях, когда размеры левого предсердия больше, чем



## V конгресс (XI конференция) «Сердечная недостаточность 2010»



4 x 6 см, а также при наличии видимых тромбов в полостях сердца, в том числе в устье левого предсердия.

Для контроля сердечных сокращений можно использовать комбинацию сердечных гликозидов (например, Дигоксина) с  $\beta$ -блокаторами. Применение такой комбинации позволяет поддерживать синусовый ритм и, кроме того, увеличивает шансы на то, что при возникновении нового приступа фибрилляции предсердий частота сердечных сокращений (ЧСС) будет невысокой, и пациент лучше его перенесет.

Интересны результаты исследований применения  $\beta$ -блокаторов у пациентов с синусовым ритмом и у больных с мерцательной аритмией, например, исследования CIBIS-III. Исходно частота сердечных сокращений у больных с фибрилляцией предсердий была выше, чем у больных с синусовым ритмом. При применении препарата Конкор (биспролол) наблюдалось достоверное снижение ЧСС в обеих группах. Фактически число сердечных сокращений в группе больных с фибрилляцией

предсердий стало таким же, как в группе больных с синусовым ритмом, кроме того, применение Конкора положительно повлияло на выживаемость пациентов в обеих группах. При этом не следует забывать о применении антикоагулянтов, препаратов, предотвращающих развитие инсульта при фибрилляции предсердий.

Сердечная недостаточность сама по себе увеличивает риск развития инсульта как при фибрилляции желудочков, так и при синусовом ритме. Пять лет назад была создана специальная система оценки риска инсульта при фибрилляции желудочков, причем уже тогда первое место среди факторов риска было отдано сердечной недостаточности. Теперь же к ним добавились такие факторы, как возраст старше 75 лет, застойная сердечная недостаточность и дисфункция левого желудочка.

Типичный кардиологический пациент – это пожилой человек, страдающий характерной для этого возраста ХСН и имеющий дисфункцию левого желудочка. Таким образом, он набирает

3 балла по международной шкале, в то время как в европейских рекомендациях указано, что пациентам, имеющим 2 и более баллов, должны назначаться антикоагулянты – варфарин. Профессор Гендлин также подчеркнул, что от использования аспирина в данной клинической ситуации уже отказались, и если врач не считает оправданным назначение варфарина, то заменять его препаратами ацетилсалициловой кислоты не следует.

Желудочковые нарушения ритма – распространенная причина внезапной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью. Для снижения риска внезапной смерти у больных I, II и III функционального класса, согласно национальным рекомендациям, должен использоваться амиодарон. Он вызывает ряд побочных эффектов, чаще всего – нарушение функции щитовидной железы. Однако на сегодняшний день есть множество данных, подтверждающих, что лечение заболеваний щитовидной железы не снижает эффективности амиодарона и других препаратов. Амиодарон, как правило, применяется в малых дозах, 100–200 мг/сут, он действительно снижает риск внезапной смерти, но не влияет на общую смертность. Что же касается одновременного применения амиодарона и биспролола, то у пациентов III–IV ФК данную комбинацию использовать не стоит, так как возможно ухудшение течения заболевания. По мнению профессора Гендлина, хорошей альтернативой такой комбинации может быть соталол, но в случае с этим препаратом довольно трудно достичь такой дозы, которая обеспечила бы антиаритмический эффект.

В своем выступлении Г.Е. Гендлин подробно рассказал о проблемах ведения пациентов с так называемыми бессимптомными нарушениями ритма, когда никакой симптоматики (обморо-

## V конгресс (XI конференция) «Сердечная недостаточность 2010»

ков, синкопальных состояний), кроме характерной картины на ЭКГ, не наблюдается. Попытки лечения такого рода аритмий антиаритмическими препаратами первого класса нередко приводят к тяжелым последствиям. Препаратами выбора при бессимптомных нарушениях ритма являются  $\beta$ -блокаторы, в частности Конкор (бисопролол), а также

препараты, не влияющие на сердечный ритм непосредственно, но повышающие порог фибрилляции и достоверно снижающие риск внезапной смерти.

Смертность больных с кардиовертнерами-дефибрилляторами снижается в основном за счет уменьшения риска внезапной смерти, общий показатель смертности остается на прежнем уровне.

Завершил свое выступление профессор Гендлин напоминанием о том, что наиболее эффективным методом устранения фибрилляции или желудочковой тахикардии является электрическая дефибрилляция, если же этот метод не сработал, необходимо введение адреналина и повторная дефибрилляция.

### Лечение анемии у пациента с ХСН

По словам профессора С.Н. Терещенко, среди специалистов на сегодняшний день распространено понятие «кардиоренальный синдром», а при хронической сердечной недостаточности можно говорить о так называемой кардиоренальной анемии. Какие значения уровня гемоглобина считаются анемией? Строго говоря, показатели гемоглобина крови ниже 120. Однако часто ли практикующие врачи начинают обследовать и лечить пациента, гемоглобин которого, например, 111? К сожалению, нет точных данных о проценте пациентов с ХСН, имеющих анемию.

Жизненный прогноз пациентов с сердечной недостаточностью зависит от множества факторов, например, от сократительной функции левого желудочка или скорости развития нарушений ритма. Чем раньше начать терапию патологических изменений, напрямую не связанных с поражением сердца, тем лучше будут результаты лечения. Этот подход нашел свое отражение в новых рекомендациях по лечению ХСН: если раньше основное внимание уделялось проблеме лечения собственно сердечной недостаточности, то сегодня подчеркивается важность различных факторов, сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на течение ХСН.

В России нет точных данных по частоте встречаемости анемии у пациентов, страдающих ХСН. Данные исследований могут значительно различаться, однако существует определенная тенденция: чем тяжелее течение ХСН, тем больше вероятность наличия анемии. Если у больных I ФК анемия встречается в 7% случаев, среди пациентов IV ФК эта цифра увеличивается до 20% и выше. Основное число пациентов с ХСН – пожилые люди (как правило, старше 65 лет), а, как известно, уровень гемоглобина с возрастом снижается даже при отсутствии ХСН. Но каким образом возраст влияет на развитие анемии? Дело в нарушении функции почек, которое прогрессирует с течением времени.

К сожалению, наличие анемии – не просто факт, который врач отмечает на приеме. Анемия утяжеляет течение ХСН, увеличивает количество госпитализаций пациентов. По данным исследований, анемия увеличивает летальность в два раза – с 13 до 26%. Более того, считается доказанным, что снижение уровня гемоглобина всего на 1 единицу увеличивает риск смертности больных ХСН в течение года на 30%. Также известно, что у пациентов, одновременно страдающих ХСН и анемией, чаще развивается острая сердечная недостаточность.



*С.Н. Терещенко,  
д.м.н., профессор,  
зав. кафедрой скорой  
медицинской помощи  
МГМСУ, Москва*

Пациенты с сердечной недостаточностью нередко попадают в стационар с отечным синдромом. При этом значения гемоглобина могут быть очень низкими, но с началом лечения гемоглобин начинает расти. Это так называемая анемия разведения, она встречается у 50% пациентов с ХСН и отечным синдромом. Данное состояние хорошо корректируется современными лекарственными средствами, используемыми для лечения отечного синдрома. По словам профессора Терещенко, еще одним важным фактором, влияющим на развитие анемии у пациентов с ХСН, является дефицит железа.

Назначение пациентам ацетилсалициловой кислоты нередко приводит к развитию микрокро-



## Кардиология: реалии и перспективы



вотечений. Но часто ли такие пациенты действительно проходят ежегодную гастроскопию, которая показала бы наличие эрозивных повреждений ЖКТ? Правда, по мнению профессора Терещенко, если больной получает небольшое количество ацетилсалициловой кислоты, например, не более 80 мг, то гастроскопию можно проводить реже, а вот при увеличении дозы до 100 мг регулярная диагностика становится жизненной необходимостью. К тому же терапевтам не следует забывать, что анемия сама по себе может привести к развитию ХСН.

При ХСН, так же как и при артериальной гипертензии, нередко встречается кардиоренальный синдром, о котором в последнее время много говорится. Уменьшение сердечного выброса приводит к повышению нейрогормональной активности, уменьшению кровотока, развитию почечной дисфункции, задержке натрия, калия и воды в организме и, наконец, к дальнейшему уменьшению сердечного выброса. Сочетание анемии, с одной стороны, и кардиоренального синдрома, с другой, приводит к развитию патологического состояния, которое получило название синдром кардиоренальной анемии.

Каков портрет пациента, страдающего данным заболеванием? Это пожилой человек, чаще всего женщина, у которой наблюдается высокий уровень креатинина и низ-

кий сердечный выброс. По словам профессора Терещенко, попытки лечения синдрома кардиоренальной анемии предпринимаются с 1992 года, но на сегодняшний день существует лишь одна группа препаратов, эффективность которых в борьбе с анемией у пациентов с ХСН можно считать доказанной. Это препараты железа, точнее, один-единственный препарат, эффективность которого можно считать доказанной. Это средство под названием Ferinject, действующим веществом которого является карбоксималтоза железа. По данным проведенного исследования, в ходе которого участники получали по 200 мг средства раз в неделю, данная форма терапии улучшает переносимость физической нагрузки пациентами и благотворно отражается на общем состоянии больных. Более того, Ferinject в какой-то степени помогает разорвать замкнутый круг, состоящий из трех патологий: ХСН, ХПН и анемии.

Разумеется, это не означает, что при лечении пациентов с ХСН можно отказаться от назначения лекарственных средств других групп, например, от ингибиторов АПФ. Они обладают нефропротективным действием, уменьшают протеинурию, улучшают диурез. Даже у пациентов с диабетической нефропатией ИАПФ способны снижать риск смертности и отдалить начало диализа или дату операции по трансплантации почки. Но эти

препараты одновременно способствуют развитию анемии. Кроме того, такой распространенный ингибитор АПФ, как лизиноприл, не метаболизируется в печени и выводится почками в неизменном виде, что, разумеется, увеличивает нагрузку на данный орган.

Подводя итог своего выступления, профессор Терещенко напомнил о необходимости внимательно изучить национальные рекомендации и следовать им, а также коротко изложил преимущества использования таких  $\beta$ -блокаторов, как Конкор, в лечении больных с нарушениями функции почек, поскольку данное лекарственное средство достоверно улучшает прогноз заболевания у пациентов с ХСН при минимальном воздействии на почки.

В профессиональной среде сегодня существует мнение, что ожидать прорыва в лечении ХСН в ближайшие годы не приходится. Однако это не означает, что врачи и пациенты должны «опустить руки». Оптимальный подбор препаратов, корректные дозировки и правильное титрование доз, а также – если речь идет о пациентах – неукоснительное следование рекомендациям лечащего врача существенно улучшают прогноз и качество жизни всех пациентов, включая больных III и IV функционального классов. ☺

*Материал подготовила  
А. Лозовская*