

Органопротективные эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных сахарным диабетом 2 типа

Ярек-Мартынова И.Р., Шамхалова М.Ш.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Значительная распространенность артериальной гипертензии и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений обуславливают поиск препаратов, обладающих выраженными органопротекторными свойствами и хорошей переносимостью. К настоящему времени накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о преимуществах применения иАПФ и БРА при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности о способности иАПФ улучшать течение и результаты лечения сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка и инфаркта миокарда (ИМ). Результаты широкомасштабных проспективных исследований показывают эффективность этих лекарственных средств при ишемической болезни сердца (ИБС), инсульте, диабете, патологии почек и подчеркивают дополнительные преимущества, получаемые в результате блокады секреции ангиотензина II, которые связаны не только со снижением артериального давления (АД). Исследования позволяют говорить о сходном или даже более выраженном уменьшении частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов в группе высокого риска при применении БРА. Однако кардиоваскулярные протекторные эффекты БРА по сравнению или в комбинации с иАПФ еще недостаточно изучены.

Ключевые слова: телмисартан, ангиотензин II, органопротективные эффекты

Organoprotective effects of angiotensin II receptor blockers in patients with type 2 diabetes mellitus

Yarek-Martynowa I.R., Shamkhalova M.Sh.
Endocrinological Research Centre, Moscow

High prevalence of arterial hypertension and related cardiovascular complications dictates the necessity of preparations possessed of marked organoprotective activity and good tolerability. The currently available data suggest advantages of iACE and ARB as preparations for the treatment of cardiovascular diseases such as ability of iACE to improve clinical picture and outcome of therapy of cardiac insufficiency, left ventricle dysfunction, and myocardial infarction. Large-scale prospective studies demonstrated effectiveness of these agents in the treatment of CHD, stroke, diabetes, renal pathology and revealed their additional advantages attributable to inhibition of angiotensin II secretion other than those related to reduction of AP. These studies gave evidence of a more pronounced decrease in the frequency of cardiovascular events under effect of ARB in high-risk patients. However, protective action of ARB on the cardiovascular system compared with that of iACE and combination of ARB+iACE awaits an in-depth study.

Key words: telmisartan, angiotensin II, ontarget, transcend

Артериальная гипертензия (АГ) при сахарном диабете 1 типа (СД1) является прямым следствием гиперактивности почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). При сахарном диабете 2 типа (СД2) почечный компонент в развитии АГ уступает метаболическим причинам (синдрому инсулинорезистентности). Гиперактивность РААС отмечается при обоих типах СД и характеризуется, прежде всего, избыточной секрецией вазоактивного пептида — ангиотензина II, который в первую очередь влияет на органы с его высокой тканевой активностью (почки, сердце, эндотелий сосудов). Такие локальные РААС не зависят от концентрации циркулирующего ренина плазмы и могут проявлять высокую активность даже при его низком содержании в крови. Установлено, что локально почечная концентрация ангиотензина II в тысячи раз превышает его содержание в плазме. В почках ангиотензин II вызывает развитие внутривисочковой гипертензии, способствует склерозированию и фиброзированию почечной ткани; в ткани сердца — активирует процессы ремоделирования миокарда; в стенке сосуда — провоцирует развитие атеросклероза.

Результаты проведенных исследований позволили Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международному обществу по изучению артериальной гипертензии (ISH) в своих рекомендациях от 2003 г. признать, что ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) являются препаратами первого ряда для лечения и предупреждения прогрессирования заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы: диабетической нефропатии при СД1 и СД2, нефропатий недиабетического генеза для лечения постинфарктного периода, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний [1].

В Рекомендациях европейского общества артериальной гипертензии / Европейского общества кардиологов 2007 г. [2] в сравнении с версией данного документа от 2003 г. количество конкретных клинических ситуаций, которые могут рассматриваться как специальные показания к назначению препаратов этих групп, увеличилось с четырех до восьми. Появились такие новые показания, как хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий и метаболический синдром. Сравнение перечня показаний к назначению БРА при специальных клинических ситуациях с таковым для иАПФ показывает, что последние предпочтительны при: дисфункции левого желудочка, недиабетической нефропатии и каротидном атеросклерозе.

Препараты класса БРА обладают рядом преимуществ по сравнению с иАПФ. Важнейшими из них являются:

- более полная блокада действия АТ II;
- одновременная стимуляция АТ₂-рецепторов на фоне блокады АТ₁-рецепторов, приводящая к дополнительному сосудорасширяющему эффекту;
- отсутствие стимуляции брадикинина, что позволяет избежать таких побочных реакций, свойственных иАПФ, как кашель, крапивница, аллергические отеки;
- отсутствие эффекта ускользания (т.е. ослабление их антигипертензивной активности) при длительном (практически постоянном) приеме этих препаратов. Это связано с тем, что БРА блокируют действие ангиотензина II на уровне рецепторов вне зависимости от путей его образования.

При этом антигипертензивная эффективность БРА не уступает по силе иАПФ, диуретикам, β-блокаторам, блокаторам кальциевых каналов. В настоящее время уже завершены многие

международные клинические исследования, подтвердившие высокую кардио- и нефропротективную активность БРА.

Доказательная база относительных свойств БРА, аналогичных иАПФ, постоянно увеличивается. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) впервые было продемонстрировано, что при одинаковом снижении артериального давления (АД) лосартан у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) более выраженно, чем атенолол, уменьшает сочетанный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Как свидетельствуют результаты исследования CHARM (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), включение кандесартана в схему лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью приводит к снижению частоты госпитализации и уменьшению количества случаев внезапной сердечной смерти, а также смертности вследствие прогрессирования заболевания.

Ингибиторы АПФ длительное время используются в клинической практике, однако некоторые пациенты не могут применять эти препараты из-за их непереносимости. На сегодня БРА – один из наиболее хорошо переносимых пациентами классов гипотензивных средств, что является важнейшим аргументом в пользу их широкого применения. В то же время необходимы более очевидные доказательства для оценки преимуществ применения ИАПФ и/или БРА в лечении пациентов с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий, а также подтверждения того, что эти преимущества не зависят от гипотензивного действия препаратов.

Препарат последнего поколения БРА – телмисартан имеет целый ряд принципиальных преимуществ перед другими представителями этого класса. Телмисартан отличается высокой специфичностью и высокой силой связывания (аффинностью) с АТ₁-рецепторами, является липофильным препаратом, проникающим непосредственно в ткани-мишени с высокой активностью локальной РААС, практически не выводится почками, что делает его безопасным у больных с почечной недостаточностью, и обладает 24-часовым профилем действия (табл. 1).

Телмисартан имеет особенности действия, заключающиеся в высокой селективности и сродстве к АТ₁-рецепторам, максимальной по сравнению с другими БРА длительности действия (24 часа) и в выраженной антигипертензивной активности. Телмисартан характеризуется высокой липофильностью, что позволяет ему в высоких концентрациях проникать через липидный бислой мембран клеток и непосредственно воздействовать на ткани-мишени, имеющие высокую локально-тканевую активность РААС. Телмисартан также практически полностью метаболизируется и выводится из организма через желудочно-кишечный тракт, минуя почки, что позволяет назначать его больным с хронической почечной недостаточностью и пожилым пациентам, не редуцируя дозу. Кроме известных антигипертензивных свойств телмисартана, показано, что данный препарат обладает селективной PPAR γ -модулирующей активностью. Доказано, что активация PPAR γ -рецепторов способствует устранению инсулинорезистентности, являющейся основной причиной развития СД2. Таким образом, способность

телмисартана частично активировать PPAR γ -рецепторы может способствовать устранению инсулинорезистентности у больных с артериальной гипертонией и снижать риск развития СД2.

Органопротективная эффективность телмисартана доказана в крупных долгосрочных международных исследованиях. Так, исследование DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) убедительно продемонстрировало высокую кардио- и нефропротективную эффективность телмисартана. Применение телмисартана в дозе 80 мг в сутки в течение 5 лет у больных СД2 с протеинурической стадией ДН сопровождается достоверным уменьшением величины протеинурии и замедлением скорости прогрессирования нефропатии. На фоне применения телмисартана темп снижения скорости клубочковой фильтрации замедляется с 10-12 мл/мин/год до 2 мл/мин/год (т.е. в 5-6 раз), что позволяет стабилизировать фильтрационную функцию почек и существенно продлить додиализный период. Терапия телмисартаном оказывает не только выраженный нефропротективный эффект, но и кардиопротективный, поскольку снижает сердечно-сосудистую смертность до 5% [3].

Доказано, что терапия БРА (в частности телмисартаном) сопровождается наименьшим количеством побочных эффектов и высокой переносимостью, даже в сравнении с иАПФ: не вызывает кашля, практически отсутствуют аллергические проявления и эффект ускользания (т.е. ослабление действия препарата при его длительном применении).

В настоящий момент самыми крупными проектами по изучению эффективности препаратов, блокирующих РААС, являлись исследования ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-intolerant subjects with cardiovascular disease). В оба исследования были включены пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском с длительным анамнезом заболеваний сердца, центральных и периферических сосудов или СД с поражением органов-мишеней, в том числе больные с нормальными показателями АД на фоне лечения стандартной антигипертензивной терапией. Длительность наблюдения за пациентами составила 3,5 – 5,5 лет.

В исследовании ONTARGET сравнивался кардиопротективный эффект препаратов в трех группах пациентов: больным первой группы для лечения был назначен рамиприл в дозе 10 мг, второй – телмисартан 80 мг, третьей – их комбинация. В параллельном плацебо-контролируемом исследовании TRANSCEND изучен кардиопротективный эффект телмисартана в дозе 80 мг у пациентов с непереносимостью иАПФ на фоне стандартной терапии.

В исследовании ONTARGET было доказано, что телмисартан обладает такой же кардиопротективной эффективностью, как и препарат, считающийся золотым стандартом – ингибитор АПФ рамиприл, но при этом значительно лучше переносится. Было показано, что телмисартан столь же эффективен, как и рамиприл, в снижении риска сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации по причине сердечной недостаточности, а также обладает лучшей переносимостью. По итогам исследования, сердечно-сосудистые осложнения развились у 16,66% пациентов, принимавших телмисартан, по сравнению с 16,46% пациентов, которым назначался рамиприл [4]. Относительный риск (отношение возможности происшествия в группе телмисартана по отношению к группе рамиприла) составил 1,01 с 95-процентным доверительным интервалом 0,94-1,09.

TRANSCEND – рандомизированное двойное слепое клиническое исследование. В нем участвовали пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском (n=5926) и нормальным или контролируемым артериальным давлением, которые не переносили ингибиторы АПФ. Первичной конечной точкой являлись: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт

Таблица 1

Свойства телмисартана	
Селективность	10 000 : 1
Сродство к АТ ₁ -рецепторам	В 6 раз выше, чем у лозартана
Длительность действия	24 часа
Отношение «остаточный эффект / наибольший эффект»	80-100
Липо- / гидрофильность	липофильный
Почечная экскреция	1%

Таблица 2

Почечные конечные точки в исследовании TRANSCEND [8]			
	Плацебо (стандартная АГ-терапия: диуретики + АК)	Телмисартан	p
Повышение экскреции альбумина	+63%	+32%	<0,0001
Переход из микро- в макроальбуминурию	+17,8%	+9,8%	<0,02
Комбинированная конечная почечная точка (диализ, повышение уровня креатинина в 2 раза или микро- / макроальбуминурия)	+16%	+13%	<0,001

и госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности. Вторичные конечные точки: новый диагноз сердечной недостаточности, реваскуляризация, новый диагноз СД2, нефропатия, когнитивные расстройства и деменция, новый диагноз фибрилляции предсердий.

В исследовании TRANSCEND не изучалось влияние препаратов на уровень АД — пациенты с артериальным давлением >160/100 мм рт.ст. исключались. Пациентов включали в исследование, если они соответствовали следующим критериям:

- не переносили ингибиторы АПФ;
- мужчины и женщины в возрасте 55 лет и старше;
- с высоким риском развития тяжелых сердечно-сосудистых событий, с наличием в анамнезе:
 - ишемической болезни сердца;
 - окклюзивного заболевания периферических артерий;
 - инсульта или транзиторной ишемической атаки;
 - СД с поражением органов-мишеней.

Исследование TRANSCEND показало, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, получающих стандартное лечение, телмисартан снижает риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта на 13% по сравнению с плацебо ($p=0,048$) [5]. Эти же конечные точки были определены как первичные в исследовании The Heart Outcomes Presentation Evaluation Study Investigators (HOPE), опубликованном в 2000 г. [6].

Заранее определенная первичная конечная точка (комбинация случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности) снизилась на 8% ($p=0,223$). В то же время не отмечено влияния на застойную сердечную недостаточность, что может быть связано с высокой частотой сопутствующего использования диуретиков и β -блокаторов в группе плацебо. Тем не менее в группе больных, получавших телмисартан, было значительно меньше случаев госпитализации по поводу всех причин сердечно-сосудистой патологии ($p=0,025$). Следует подчеркнуть, что лечение телмисартаном хорошо переносилось и сопровождалось меньшей частотой прерывания терапии [5].

Результаты исследования TRANSCEND показали, что длительная терапия телмисартаном больных с высоким сосудистым риском без макроальбуминурии (протеинурии) не приводит к отличающемуся от плацебо эффекту в отношении основных почечных исходов. Хотя, с одной стороны, телмисартан снижал частоту развития протеинурии, с другой — чаще вызывал двукратное повышение уровня креатинина в крови (табл. 2). Клиническое и прогностическое значение этих маркеров у больных с относительно стабильной СКФ остается неясным. Тем самым решение о назначении или не назначении телмисартана таким пациентам должно прежде всего основываться на его эффективности в отношении сердечно-сосудистых исходов [7].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — доказанный признак высокого сердечно-сосудистого риска. Наличие ГЛЖ может повлиять на выбор терапевтической стратегии. Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы способны вызывать регресс ГЛЖ. При этом теоретически действие БРА может отличаться от иАПФ. Вторичный анализ результатов исследований ONTARGET и TRANSCEND был посвящен оценке влияния БРА и иАПФ на развитие и регресс ГЛЖ, а также связи ГЛЖ с клиническими событиями.

Электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась при рандомизации через 2 года и 5 лет наблюдения. ГЛЖ определялась при наличии одного из двух ЭКГ-признаков: 1) суммы амплитуд зубца R в отведении aVL и зубца S в отведении V3 >2,0 мВ у женщин и >2,4 мВ — у мужчин; 2) признаков перегрузки ЛЖ в отведениях I, II, aVL, V2–V6.

В исследовании TRANSCEND ГЛЖ при включении отмечена у 12,7% пациентов группы БРА против 12,8% в конт-

роле ($p=0,86$). Через 2 года и 5 лет наблюдения частота ГЛЖ снизилась соответственно до 10,5% и 9,8% в группе телмисартана и 12,7%, 12,8% — в группе плацебо. Таким образом, отношение риска (ОР) выявления ГЛЖ оказалось ниже при терапии телмисартаном (ОР — 0,79; $p=0,0017$; после коррекции на САД, возраст, наличие СД и артериальной гипертензии, исходную ГЛЖ и предшествующую терапию иАПФ или БРА ОР — 0,76; $p=0,0015$). У пациентов без ГЛЖ при включении в исследование риск ее развития оказался на 37% ниже при терапии телмисартаном при сравнении с плацебо (ОР — 0,63; $p=0,0001$; скорректированное ОР — 0,65; $p=0,0001$). При этом снижение САД за время исследования было более выраженным у больных без последующего развития ГЛЖ, чем у пациентов с вновь развившейся ГЛЖ: 4,8 и 1,8 мм рт.ст. ($p<0,0001$). У лиц с наличием ГЛЖ при включении в обеих группах отмечен достоверный тренд к регрессированию ГЛЖ без значимых межгрупповых различий (ОР — 0,91; $p=0,49$). Снижение САД было больше у лиц с регрессом ГЛЖ, чем с сохраняющейся ГЛЖ: 6,8 и 3,9 мм рт.ст. ($p<0,0001$).

В исследовании ONTARGET исходная частота ГЛЖ составила 12,4%. За время наблюдения она снизилась во всех трех группах ($p<0,001$). При этом отмечена достоверная тенденция к меньшей частоте ГЛЖ в группе телмисартана и в группе комбинированной терапии по сравнению с группой больных, принимавших только рамиприл (ОР — 0,92; $p=0,07$ и ОР — 0,93; $p=0,12$ соответственно).

При анализе всех обследованных риск развития первичной конечной точки был значительно выше у лиц с исходно имеющейся ГЛЖ в сравнении с пациентами без ГЛЖ: по вольтажному критерию отношение рисков (ОР) — 1,41; по критерию перегрузки ЛЖ ОР — 1,71; по обоим критериям ОР — 2,15 (все $p<0,001$). В подгруппе больных без ГЛЖ при включении первичная конечная точка чаще отмечалась у пациентов с ГЛЖ, возникшей в ходе исследования (ОР — 1,77; $p<0,0001$). Коррекция на вмешивающиеся факторы только незначительно снизила этот риск (ОР — 1,67; $p<0,0001$) [9].

У больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений телмисартан оказался эффективнее плацебо в профилактике развития ГЛЖ, но не отличался по влиянию на уже сформированную ГЛЖ. В сравнении с рамиприлом телмисартан или его комбинация с рамиприлом не имели преимуществ во влиянии на регресс признаков ГЛЖ, по данным ЭКГ. ГЛЖ при включении или ее развитие в ходе исследования оказались независимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Однако изменения ГЛЖ на фоне терапии не привели к улучшению прогноза, возможно, из-за недостаточной длительности исследования.

Таким образом, телмисартан продемонстрировал свою эффективность в профилактике развития ГЛЖ в популяции пациентов с высоким риском сосудистых осложнений [9].

В недавно закончившемся исследовании PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke) изучалось влияние телмисартана на частоту повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Более 20 000 пациентов с недавно перенесенным ишемическим ОНМК были рандомизированы в группы телмисартана (80 мг/сутки, n=10146) или плацебо (n=10186). Так же как и в исследовании TRANSCEND, АГ была диагностирована у 74% пациентов. СД2 страдали 28,5% пациентов, у 20,2% выявлен атеросклероз различных локализаций. Больные в группе плацебо не получали ни иАПФ, ни БРА. Средний период времени от развития ОНМК до рандомизации составил 15 дней, длительность лечения – 2,5 года. АД в группе телмисартана в конце исследования оказалось на 3,8/2,0 мм рт.ст. ниже, чем в группе плацебо. При этом повторный инсульт был зарегистрирован у 880 пациентов (8,7%) в группе телмисартана и у 934 пациентов (9,2%) в группе плацебо (ОР – 0,95, 95% ДИ 0,86-1,04, p=0,23). Главные сердечно-сосудистые события, такие как сердечно-сосудистая смертность, повторное ОНМК, инфаркт миокарда, возникновение или прогрессирование ХСН (комбинированная вторичная конечная точка), возникали у 1367 (13,5%) пациентов в группе телмисартана и у 1463 (14,4%) – в группе плацебо (ОР – 0,94, 95% ДИ 0,871,01, p=0,11) [10].

Заключение

К настоящему времени накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о преимуществах применения иАПФ и БРА при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности о способности иАПФ улучшать течение и результаты лечения сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка и инфаркта миокарда. Результаты широкомасштабных проспективных исследований показывают эффективность этих лекарственных средств при ишемической болезни сердца, инсульте, диабете, патологии почек и подчеркивают дополнительные преимущества, получаемые в результате блокады секреции ангиотензина II, которые связаны не только со снижением АД. Исследования позволяют говорить о сходном или даже более выраженном уменьшении частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов в группе высокого риска при применении БРА. Важно подчеркнуть, что в настоящий момент первым и единственным сартаном, имеющим показание «снижение заболеваемости и смертности у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений», является телмисартан. Однако кардиоваскулярные протекторные эффекты БРА по сравнению или в комбинации с иАПФ еще недостаточно изучены.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // J. Hypertens. – 2003. – 21. – P. 1011–1053.
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2007 – 25. – P. 1105–1187.
3. Rippin J., Bain S.C., Barnett A.N. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. // J.Diabetes Complications. – 2002. – 16(3). – P. 195–200.
4. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // N. Eng. J. Med. – 2008. – V358. – P. 1547–1559.
5. TRANSCEND Investigators, Yusuf S., Teo K., Anderson C., Pogue J., Dyal L., Copland I., Schumacher H., Dagenais G., Sleight P. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial // Lancet. – 2008. – V. 372. – P. 1174–1183.
6. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // N. Engl. J. Med. – 2000. – 342. – P. 145–153.
7. Mann J.F., Schmieder R.E., Dyal L. et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial // Ann. Intern. Med. – 2009. – 151(1). – P. 1–10.
8. Schmieder R.E., et al. Eur. Soc. Hypertension, 2009.
9. Verdecchia P., Sleight P., Mancia G. et al. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease // Circulation. – 2009. – 120(14). – P. 1380–1389.
10. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L., et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. – 2008. – 359. – P. 1225–1237.

Ярек-Мартынова Ивона Яновна

к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: iwonamj@mail.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна

д.м.н., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва