

ПОВЫШЕННАЯ АКТИВНОСТЬ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ НАРУШЕНИЯХ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА

Таратухин Е.О.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Москва

Резюме

Представлены результаты исследования активности симпатоадреналовой системы у 103 больных постинфарктным кардиосклерозом (средний возраст — 59 лет, средний индекс массы тела — 27 кг/м^2) с той или иной степенью тяжести синдрома ночного апноэ. Приведены данные измерения АД в утренние часы, частоты сердечных сокращений в среднем в ночное время, концентрации ванилилминдальной кислоты и общих метанефринов в моче. Выявлено достоверное повышение уровня артериального давления у больных с высоким индексом апноэ-гипопноэ. У этой же группы наблюдалось как повышение средней ЧСС в ночное время, так и усиленная экскреция метаболитов катехоламинов с мочой, собранной в течение ночи с первой утренней порцией.

Полученные данные позволяют утверждать, что при повышении индекса апноэ-гипопноэ, снижении оксигенации крови возрастает активность симпатоадреналовой системы.

Ключевые слова: ночное апноэ, ванилилминдальная кислота, метанефрины, постинфарктный кардиосклероз.

В ряде современных исследований показано, что повышенная симпатическая активность может сопутствовать нарушениям дыхания во время сна, синдрому ночного апноэ [1]. Этим объясняются многочисленные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при синдроме ночного апноэ: повышение АД, нарушения ритма сердца, усугубление течения стенокардии и развитие инфаркта миокарда, повышение функционального класса сердечной недостаточности и др. Установлена связь степени выраженности ночного апноэ с развитием фибрилляции предсердий и снижением вариабельности ритма сердца в ночное время, повышением риска внезапной смерти в ранние утренние часы [2, 3, 4]. Немаловажная роль в развитии всех этих состояний отводится повышению симпатической активности в период ночного сна.

Известно, что периоды остановки дыхания во время сна спонтанно прекращаются лишь благодаря «пробуждениям» («arousals»), во время которых происходит повышение тонуса мускулатуры верхних дыхательных путей и открытие их просвета. Такова ситуация при обструктивном ночном апноэ. При центральном апноэ для восстановления дыхания первична реактивация дыхательного центра, подавленного более высокой точкой настройки на содержание углекислого газа в крови, однако спонтанное «пробуждение» происходит и в данном случае. Под этим понятием подразумевается уменьшение глубины сна (подъем на одну-две ступени), регистрируемое на ЭЭГ и далеко не всегда достигающее уровня истинного пробуждения.

В клинической картине синдрома ночного апноэ очень часто фигурируют такие жалобы как кошмарные сновидения, сердцебиение, головные боли, а супруги пациентов свидетельствуют о том, что

им приходится толкать, будить их, чтобы они возобновили дыхание.

Показано, что спонтанные пробуждения сопровождаются активацией симпатической нервной системы, как при стрессе. Строго говоря, непосредственно стрессом является то состояние глубокой гипоксии, которое развивается при остановке дыхания на минуту-две и более.

Активация симпатической нервной системы ведёт к выбросу свободных катехоламинов как в синаптические щели в качестве нейромедиатора, так и в кровь. Это вызывает типичную реакцию сердечно-сосудистой системы на стресс: повышение АД, увеличение ЧСС, спазм резистивных сосудов и т. д. Еженочное многократное повторение данной ситуации, возможно, является одним из значимых факторов риска развития заболеваний системы кровообращения. Установление взаимосвязи между повышенной активностью симпатоадреналовой системы и тяжестью нарушений дыхания во время сна поможет прояснить влияние этих нарушений на статус функционирования сердечно-сосудистой системы.

Целью представляемого исследования было изучить показатели, характеризующие активность симпатоадреналовой системы у больных постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от степени выраженности нарушений дыхания во время сна. Были поставлены следующие задачи — оценить взаимосвязь выраженности нарушения дыхания во время сна и:

- частоты и глубины эпизодов десатурации кислорода крови,
- уровня артериального давления сразу после пробуждения,
- средней частоты сердечных сокращений в период ночного сна,

- концентрации ванилилминдальной кислоты в ночной порции мочи,
- концентрации общих метанефринов в ночной порции мочи.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, госпитализированные планово в кардиологические отделения с диагнозом ИБС: постинфарктный кардиосклероз. При этом давность последнего инфаркта миокарда должна была составлять не менее трёх месяцев. Выборка была также ограничена возрастом (от 40 до 70 лет) и индексом массы тела (менее 30 кг/м²). Критериями исключения являлись: постоянная форма мерцательной аритмии, АВ-блокада II-III степени, наличие искусственного водителя ритма, деформация комплекса на ЭКГ вида QS в двух и более смежных грудных отведениях, дыхательная недостаточность любой этиологии, ЛОР-патология, затрудняющая носовое дыхание, регургитация на клапанах III-IV степени, стеноз клапанов средней и тяжёлой степени по данным эхокардиографии, лабораторные показатели (уровни АлАТ, АсАТ более чем в 3 раза превышающие верхнюю границу нормы, уровень креатинина сыворотки более 150 мкмоль/л, уровень гемоглобина крови ниже 110 г/л или уровень эритроцитов менее 3 млн/мм³, уровень глюкозы плазмы венозной крови натощак более 6,1 ммоль/л), системные заболевания соединительной ткани; анамнез злокачественного новообразования менее 5 лет; феохромоцитомы в анамнезе; психические заболевания в анамнезе. Кроме того, исключались больные, не давшие согласие на процедуры исследования.

Скрининг пациентов проводился по критериям включения-исключения, в группы исследования были включены 103 пациента.

Все пациенты получали стандартную терапию в стационаре, включавшую в себя дезагреганты, статины, гипотензивные препараты (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики). Среднее количество гипотензивных препаратов было равно двум. Поскольку одной из задач являлась оценка концентрации метаболитов катехоламинов, в исследование не включались пациенты, принимавшие препараты адреномиметического действия.

Дизайн исследования

Период наблюдения в стационаре в рамках данного исследования составил 2 дня. Накануне дня 1 осуществлялся скрининг, подписывалось информированное согласие. В первые сутки проводилась оценка клинического состояния, проводилась электрокардиография 12 отведений в положении лёжа, оценивались антропометрические показатели, проводился инструктаж о диетических ограничениях (запрет потребления шоколада, сыра, бананов). Пациенту уста-

навливался кардиореспираторный монитор ResMed Apnea Link (запись носового воздушного потока, эпизодов храпа, пульсоксиметрия через ногтевую пластину), синхронизированный по времени с базовой станцией, проводился инструктаж по началу записи непосредственно перед сном. Пациент также должен был собирать мочу в чистую посуду в течение ночи, последнюю порцию — после пробуждения. Сразу после пробуждения пациенту, не вставая с постели, необходимо было трёхкратно с интервалом две минуты измерить артериальное давление на недоминантной руке при помощи плечевой манжеты автоматическим сфигмоманометром. Предварительно проводился инструктаж пациента с контролем вручную правильности автоматического измерения.

На вторые сутки данные кардиореспираторного монитора загружались и анализировались автоматически при помощи программного обеспечения ResMed с последующей проверкой и коррекцией врачом-исследователем. Эпизоды записи низкого качества, имеющие артефакты, из анализа исключались. Фиксировалось количество ночных пробуждений пациента, в том числе связанных с необходимостью мочеиспускания. После заключительной оценки клинического состояния стационарный этап исследования для пациента заканчивался. Моча направлялась в лабораторию для определения концентрации общих метанефринов и ванилилминдальной кислоты.

Для обследования пациентов применялись инструментальные и лабораторные методы:

1. Регистрация ЭКГ проводилась в положении лёжа по стандартной методике, после 5-минутного отдыха, в день 1.

2. Ручное измерение АД в рамках оценки клинического состояния пациента и для контроля правильности автоматического измерения проводилось врачом-исследователем после 15-минутного отдыха пациента при помощи ртутного сфигмоманометра Riester (Германия) трёхкратно с интервалом 2 минуты на недоминантной руке с использованием плечевой манжеты среднего размера. Далее определялось среднее арифметическое трёх измерений. Автоматическое измерение АД аппаратом AND UA-777 (Япония) считалось достаточно точным при разнице средних значений с врачебным измерением не более ± 5 мм рт.ст. для сАД и ± 3 мм рт.ст. для дАД.

3. Мониторирование назального воздушного потока проводилось при помощи мягких носовых канюль, соединённых с высокочувствительным регистратором воздушного потока и с микрофоном. Параллельно проводилось непрерывное измерение насыщения крови кислородом (SaO₂) путём пульсоксиметрии. Учитываемыми показателями были: количество эпизодов апноэ (определяемых как прекращение воздушного потока длительностью более 10 сек), эпизодов гипопноэ (определяемых как падение ско-

Таблица 1

Взаимосвязь индекса апноэ и насыщения крови кислородом

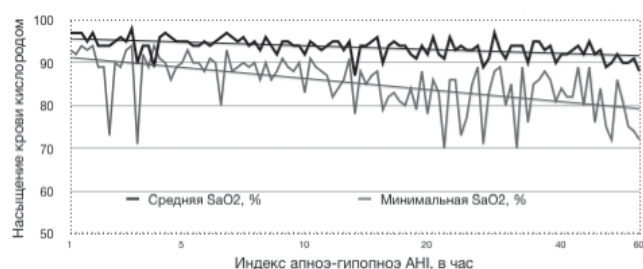
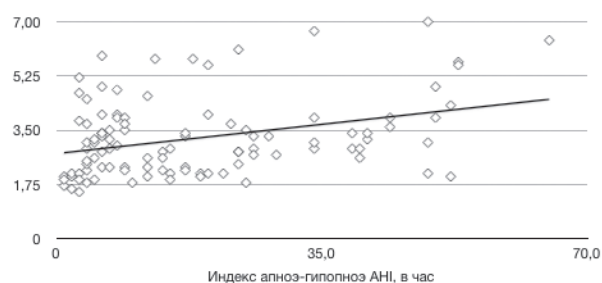


Таблица 2

Экскреция ванилилминдальной кислоты



рости воздушного потока более чем на 50% длительностью более 10 сек), количество эпизодов десатурации (падение $\text{SaO}_2 \geq 4\%$), длительность эпизодов десатурации, средняя, максимальная и минимальная SaO_2 , количество эпизодов храпа, показатель средней ЧСС в течение ночи. Показатели индекса апноэ-гипопноэ и индекса десатурации рассчитывались как частное количества эпизодов и часов записи.

4. Измерение концентрации метаболитов катехоламинов в моче производилось специализированной лабораторией. Сбор мочи в течение ночи (включая первую утреннюю порцию) производился в контейнер с добавленным для поддержания pH=3 раствором HCl (6 М/л) — образец пригоден до двух недель при обычной температуре. Отмечалось общее количество мочи, после чего 100 мл в транспортной ёмкости направлялись в лабораторию. Поскольку период сбора материала был меньше 24 часов, концентрация метаболитов рассчитывалась на 1 ммоль (113 мг) креатинина. Референтными значениями считались: ванилилминдальная кислота — 1,8–4,8 мкг/мг (1,0–2,7 ммоль/моль) креатинина; общие метанефрины — 0,05–1,2 мкг/мг (0,03–0,69 ммоль/моль) креатинина.

Статистическая обработка данных производилась при помощи компьютерной программы iWorks Numbers v2.0. Поскольку значения 16-го и 84-го перцентилей АНИ относительно медианы оказались близки к значениям $\pm$ относительно среднего, распределение данной совокупности было признано нормальным. Для оценки статистической значимости различий в двух группах был применён двусторонний критерий Стьюдента для разности выборочных средних. Значение $p < 0,05$ принималось как показатель достоверности различий. Кроме того, применялся линейный регрессионный анализ корреляции Пирсона.

Результаты

Проанализированы данные 103 пациентов. Средний возраст составил 59 лет, средний индекс массы тела 27 кг/м^2 . Проверены статистические различия в парах групп пациентов в зависимости от индекса апноэ-гипопноэ (АНИ). При формировании групп точками деления приняты значения АНИ, равные поочерёдно 10, 20, 40 в час.

Выявлена сильная положительная корреляция между индексом апноэ-гипопноэ и индексом десатурации кислорода — ODI ($r=0,90$), и сильная отрицательная корреляция между продолжительностью периодов десатурации (минут в час) и средней SaO_2 в течение ночи ($r=0,81$).

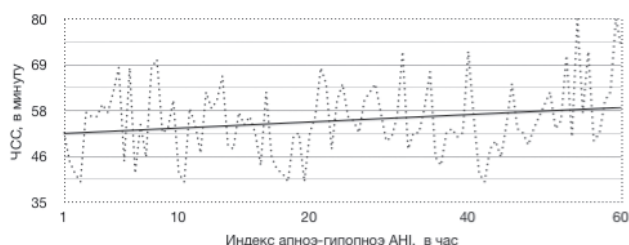
При оценке взаимосвязи уровня систолического АД (сАД) после пробуждения с выраженностью расстройств дыхания, выявлено, что наиболее достоверные различия ($p < 0,005$) отмечаются в группах с АНИ ≤ 10 в час и АНИ > 10 в час. Соответственно, в первой группе уровень сАД — $125 \pm 19,4$ мм рт.ст., во второй — $138,1 \pm 26,0$ мм рт.ст. Подобное различие, с меньшей достоверностью, отмечено и для диастолического АД (дАД). В первой группе дАД — $76,5 \pm 10,2$ мм рт.ст., во второй — $81,4 \pm 14,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Анализ средней ЧСС в течение периода ночного сна показал достоверно меньшие значения в группе пациентов с АНИ ≤ 10 в час — $52,8 \pm 9,0$ в минуту по сравнению с группой АНИ > 10 в час — $56,9 \pm 8,9$ в минуту ($p < 0,05$).

Несколько отличается распределение полученных данных концентрации метаболитов катехоламинов в моче. В группах с большим значением АНИ она была на более высоком уровне, однако точка разделения оказалась выше 10 в час. Так, при разделении групп пациентов по величине АНИ=10 и АНИ=20 в час достоверные отличия для ванилилминдальной кислоты не были получены ($p < 0,2$). В группе пациентов с АНИ ≤ 40 в час её концентрация оказалась на уровне $3,08 \pm 1,14$ мкг/мг креатинина, а в группе с АНИ > 40 в час — $4,22 \pm 1,52$ мкг/мг креатинина ($p < 0,02$). Уровень общих метанефринов в моче в группе пациентов с АНИ ≤ 20 в час был равен $0,33 \pm 0,24$ мкг/мг креатинина, в группе с АНИ > 20 в час — $0,57 \pm 0,45$ мкг/мг креатинина ($p < 0,005$). У пациентов с АНИ ≤ 40 в час концентрация общих метанефринов была $0,37 \pm 0,31$ мкг/мг креатинина, с АНИ > 40 в час — $0,67 \pm 0,41$ мкг/мг креатинина ($p < 0,02$).

Также был проведён корреляционный анализ по Пирсону между показателями выраженности нарушений дыхания и показателями активности симпатической нервной системы. Выявлена положительная корреляция между продолжительностью периода

Таблица 3
Средняя ЧСС в течении сна и степень расстройства дыхания



десатурации $\text{SaO}_2 < 90\%$ и уровнями ванилилминдальной кислоты и общих метанефринов мочи ($r=0,64$), несколько меньшей силы отрицательную взаимосвязь показали метаболиты катехоламинов и показатели минимальной SaO_2 ($r=-0,52$). Оказалась положительной средней силы корреляция между продолжительностью периодов десатурации — менее 90% в час — и уровнем метаболитов катехоламинов в моче (для ванилилминдальной кислоты $r=0,51$, для общих метанефринов $r=0,56$). Слабую корреляцию продемонстрировали показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений с показателями насыщения крови кислородом.

Обсуждение

Важной находкой проведенного исследования следует считать тот факт, что в группе пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, имеются нарушения дыхания в период сна, которые имеют достоверную связь с признаками гиперактивации симпатической нервной системы. В отечественной литературе нам не удалось найти подобные исследования. В зарубежной литературе имеются сообщения об исследовании уровней выделяемых метаболитов катехоламинов у больных синдромом ночного апноэ, а также представлены несколько клинических примеров дебюта этого синдрома под маской феохромоцитомы — с гипертоническими кризами и высокой концентрацией катехоламинов в моче [5, 6, 7, 8, 9].

Механизмы ассоциации между расстройствами дыхания во время сна и повышенной экскрецией с мочой метаболитов катехоламинов могут быть различными. Так, компонент общего показателя метанефринов норметанефрин — это О-метилированный продукт норэпинефрина, образуемый, главным образом, в синапсах симпатических нервов ферментом катехол-О-метилтрансферазой. Повышенная экскреция свидетельствует о его усиленном выделении и метаболизме. Кроме того, до половины плазменного количества норметанефрина образуется работой надпочечников, считающихся, как известно, «ганглием» симпатической нервной системы. В отличие от метанефринов, локализованных в синапсах, вто-

рой показатель, ванилилминдальная кислота, образуется из норэпинефрина моноаминоксидазой (МАО) в терминальных участках симпатических нервов. Обнаруженная положительная корреляция между степенью десатурации кислорода крови и выраженностью расстройств дыхания, значимые различия в группах пациентов с более высоким АНІ указывают на тенденцию к активации симпатического звена вегетативной нервной системы при рассматриваемой патологии [10].

Инструментальные методы диагностики также с достаточно высокой уверенностью свидетельствуют об имеющихся нарушениях. Более высокий уровень артериального давления утром, сразу после пробуждения, у пациентов с высокой степенью расстройств дыхания (получающих адекватную гипотензивную терапию) подтверждает напряжение симпатoadrenalового звена регуляции метаболизма. Об этом свидетельствует и несколько более высокий показатель средней ЧСС в период сна, то есть, потенциальная склонность к тахикардии. Отметим, что достоверность связи этого показателя с АНІ и отсутствие достаточной корреляции с показателями насыщения крови кислородом, возможно, свидетельствуют о наличии дополнительных, негипоксических факторов.

Полученные в ходе работы данные, так же, как и литературные, подтверждают значимую роль гипоксии для активации симпатoadrenalовой системы при нарушенном дыхании в период сна. Дополнительную лепту вносят спонтанные пробуждения и фрагментация сна. В нашей работе не применялась полисомнография, поэтому выявить значимость других факторов — задача новых исследований.

Наличие у пациентов ИБС, постинфарктного кардиосклероза — важная особенность, заставляющая с особым вниманием относиться к проблеме повышения тонуса симпатической нервной системы, которое может привести к фатальным нарушениям ритма, повторным коронарным событиям, прогрессирующей ремоделированию миокарда.

Ухудшение течения сердечной недостаточности — одна из главных проблем больных, перенесших инфаркт миокарда. Важным фактором этого является некорригированная артериальная гипертензия (в том числе, в ночной период — ускользающий от внимания и врачей, и пациентов) [11]. Снижение насыщения крови кислородом также ассоциировано с ухудшением функции левого желудочка, в частности, диастолической [12]. В литературе указывается и на выявленное при помощи добутаминового стресс-теста снижение контрактильного резерва кардиомиоцитов при нарушениях дыхания во сне [13]. Значение АНІ 15 в час при наличии сердечной недостаточности указано Wang H. (2007) как граница, выше которой имеется повышенный риск смерти, независимо

от других причин [14]. Наконец, в большом обсервационном исследовании Marin JM (2005) продемонстрировано достоверное и значительное повышение риска развития инфаркта миокарда при наличии синдрома ночного апноэ. Риск заметно уменьшался после назначения лечения аппаратом положительного воздушного давления.

Выводы

1. Имеется тесная связь тяжести расстройств дыхания во время сна и глубины гипоксии крови. Как средний уровень SaO_2 в течение ночи, так и минимальный, имеют зависимость от частоты эпизодов апноэ-гипопноэ. Почасовая продолжительность десатурации коррелирует со средней SaO_2 в течение ночи.

2. Уровень артериального давления, как диастолического, так и систолического, сразу после пробуждения достоверно выше у пациентов с более выраженными расстройствами дыхания во время сна. Это говорит о тяжести течения артериальной гипертензии, которая становится более выраженной, требуя для стабилизации сложной комбинированной гипотензивной терапии.

3. Средняя в течение ночи частота сердечных сокращений выше у пациентов с тяжёлыми расстройствами дыхания во время сна. Для больных ИБС это можно считать неблагоприятным фактором, поскольку меньшая продолжительность диа-

стола при более высокой ЧСС в сочетании с гипоксией крови может ухудшать течение заболевания.

4. Концентрация метаболитов катехоламинов, экскретируемых мочой, выше при более выраженных расстройствах дыхания во время сна. Это говорит о повышенной интенсивности их метаболизма в нервах и в системе циркуляции. Косвенно это объясняет перечисленные ранее находки, свидетельствующие о симпатикотонии при нарушениях дыхания во время сна.

Итак, взаимосвязь нарушенного дыхания во сне и сердечно-сосудистых заболеваний уже ни у кого не вызывает сомнений. Важно выявление и лечение этой проблемы, особенно, у больных ишемической болезнью сердца. Взаимосвязь дыхания и кровообращения тесна и многообразна. Патология со стороны одного звена непременно повлечёт за собой дисфункцию другого. Выявленные в представленной работе признаки гиперактивации симпатоадреналовой системы — повышение АД, ЧСС, экскреции метаболитов катехоламинов — дают право с уверенностью утверждать, что взаимосвязь ночного апноэ и гиперсимпатикотонии имеет место. Это весьма актуально для больных ИБС, об этом необходимо помнить врачам-кардиологам, и, работая с пациентом, не забывать о важной составляющей его жизни — сне, занимающем около трети всего времени и определяющем многое в состоянии здоровья человека.

Литература

1. Lapinski M, Przybylowski T, Lewandowski J, et al. Diurnal blood pressure rhythm and urinary catecholamine excretion in obstructive sleep apnoea and hypertension// J Hypertens 1993; 11: Suppl. 5, S292–S293.
2. Gami AS, Howard DE, Olson EJ et al. Day–Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnoea// New Engl J Med 2005; 352:1206–1214.
3. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati Ch et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnoea// Circulation 1998; 98; 1071–1077.
4. Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnoea// Circulation 2004; 110:364–367.
5. Hoy LJ, Emery M, Wedzicha JA et al. Obstructive Sleep Apnea Presenting as Pseudopheochromocytoma// J Clin Endocrin & Metab 2004; 89, #5 2033–2038.
6. Ziegler MG, Mills PJ, Lored JS et al. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnoea// Chest 2001; 120:887–893.
7. Lored JS, Ziegler MG, Ancoli-Israel S et al. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnoea// Chest 1999; 116:655–659.
8. Elmasry A, Lindberg E, Hedner J. et al. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study// Eur Respir J 2002; 19:511–517.
9. Forster C. Autonomic nervous system neurotransmitters. Principles of Medical Pharmacology by eds. Kalant H, Roschlau WHE. Oxford University Press, 1998; pp. 135–148.
10. Dimsdale JE, Coy T, Ancoli-Israel S et al. Sympathetic nervous system alteration in sleep apnoea. The relative importance of respiratory disturbance, hypoxia, and sleep quality// Chest 1997; 111: 639–642.
11. Levy D, Larson MG, Vasan RS. The progression from hypertension to congestive heart failure// JAMA, 1996; 275:1557–1562.
12. Fung JW, Li TS, Choy DK et al. Severe obstructive sleep apnoea is associated with left ventricular diastolic dysfunction// Chest 2002; 121:422–429.
13. Okuda N, Ito T, Emura N et al. Depressed myocardial contractile reserve in patients with obstructive sleep apnoea assessed by tissue Doppler imaging with dobutamine stress echocardiography// Chest 2007; 131:1082–1089.
14. Wang H, Parker JD, Newton GE et al. Influence of obstructive sleep apnoea on mortality in patients with heart failure// J Am Coll Cardiol. 2007; 49:1625–1631.

Abstract

The activity of sympatho-adrenal system was investigated in 103 patients with post-infarction cardiosclerosis (mean age 59 years, mean body mass index – 27 kg/m²), with night sleep apnoea syndrome of varying severity. Morning blood pressure (BP) level, mean nighttime heart rate (HR), and urinary concentrations of vanilylamygdalic acid and total metanephrines were measured.

In patients with high index of apnoea-hypopnoea, BP and HR levels were higher, as well as the night excretion of catecholamine metabolites.

It could be concluded that increased apnoea-hypopnoea index and reduced blood oxygenation are linked to increased sympatho-adrenal activity.

Key words: Night apnoea, vanilylamygdalic acid, metanephrines, post-infarction cardiosclerosis.

Поступила 18/03-2009

© Таратухин Е.О., 2009

Тел.: (495) 375-23-30

E-mail: cardio03@list.ru

[Таратухин Е.О. – аспирант кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета].

ЭЛЕКТРОННЫЙ СПРАВОЧНИК ДЛЯ ВРАЧЕЙ «MEDI.RU – ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ»

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения – подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии по препаратам.
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Материалы докладов на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии.
- Актуальная информация о медицинских выставках и конференциях.

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно!

Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.

Справочник MEDI.RU доступен:

- в сети Интернет на сайте medi.ru
- в виде архива для скачивания с сайта medi.ru
- на компакт-диске

Для того, чтобы заказать бесплатный компакт-диск или получить ссылку для скачивания архива, зайдите на сайт MEDI.RU или отправьте нам запрос:

- по электронной почте – l@medi.ru
- по почте – 117279, Москва, а/я 170
- по факсу / телефону – (495) 721-80-66

Чтобы выслать Вам бесплатный справочник, мы должны знать: ФИО, точный почтовый адрес с индексом, специальность, место работы, должность, рабочий и контактный телефоны, адрес электронной почты.