

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ БЛОКАДА МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В ТЕКУЩЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. В. Барсуков

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

PHARMACOLOGICAL BLOCKADE OF SLOW CALCIUM CHANNELS IN CURRENT THERAPEUTIC PRACTICE

A. V. Barsukov

S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

Резюме. В обзоре отражены современные представления о значении блокаторов медленных кальциевых каналов (антагонистов кальция) в лечении пациентов с гипертонической болезнью. Обозначены сферы возможного клинического применения блокаторов кальциевых каналов с учетом особенностей сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Приведены основные положения клинической фармакологии антагонистов кальция различных генераций. Раскрыто значение дигидропиридиновых препаратов третьего поколения для реальной клинической практики. В обзоре сделан акцент на современный препарат лерканидипин. В краткой форме приводятся данные рандомизированных клинических и наблюдательных исследований, в которых изучался данный блокатор кальциевых каналов. Сфокусировано внимание на выраженных липофильных и вазоселективных свойствах лерканидипина, обеспечивающих его высокую клиническую эффективность и должный профиль безопасности (2 рис., 2 табл., библиография: 52 ист.).

Ключевые слова: антагонисты кальция, артериальная гипертензия, блокаторы кальциевых каналов, клиническая эффективность, лерканидипин, лечение, профиль безопасности.

Статья поступила в редакцию 10.03.2018 г.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться доминирующей медико-социальной проблемой современности. АГ ассоциирована с органическими поражениями сердечно-сосудистой системы. Достижение целевого уровня артериального давления (АД) рассматривается как важнейшая стратегическая цель лечения пациента с АГ. Антигипертензивная терапия нацелена не только на нормализацию кровяного давления, но и на снижение кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

В ноябре 2017 г. были опубликованы новые совместные рекомендации Американской кардиологической ассоциации (АНА) и Американской коллегии кардиологов (АСС) по АГ. Эти рекомендации основаны преимущественно на результатах недавно завершившихся крупных исследований, в первую очередь SPRINT и ACCORD, в которых было показано достоверное уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности без увеличения риска ортостатической гипотензии на

Abstract. The review reflects the current performance of slow calcium channel blockers (calcium antagonists) value in the treatment of patients with essential hypertension. Areas of calcium channel blockers possible clinical use with the features of concomitant cardiovascular pathology are indicated. The main aspects of various generations calcium antagonists clinical pharmacology are presented. The value of the third generation dihydropyridine medicines for real clinical practice is revealed. The review focuses on the modern medicament lercanidipine. The data of randomized clinical and observational studies in which this calcium channel blocker was studied are briefly highlighted. Attention is focused on the pronounced lipophilic and vasoselective properties of lercanidipine, which ensure its high clinical efficacy and appropriate safety profile (2 figs, 2 tables, bibliography: 52 refs).

Key words: arterial hypertension, blockers, calcium antagonists, calcium channel treatment, clinical efficacy, lercanidipine, safety profile.

Article received 10.03.2018.

фоне интенсивного режима достижения целевых значений АД [1]. Основными участниками названных проектов оказались лица пожилого возраста. В своих рекомендациях эксперты АНА/АСС (2017) определили новые пороговые значения систолического и диастолического АД, свидетельствующие о наличии гипертензии как таковой, а также о необходимости инициации медикаментозной антигипертензивной терапии; модернизировали подход к принятию решения о стартовой терапии, учитывающий сердечно-сосудистый риск; регламентировали более агрессивные целевые уровни АД с учетом клиничко-anamнестических особенностей пациента.

МЕСТО АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЕ

Среди препаратов первой линии лечения гипертензии наряду с тиазидными (тиазидоподобными) диуретиками, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторами

ангиотензиновых рецепторов авторами Рекомендаций АНА/АСС (2017) представлены блокаторы медленных кальциевых каналов (или антагонисты кальция (АК)). К числу показаний, определяющих приоритет (I класс рекомендаций) назначения блокаторов кальциевых каналов (БКК) в случае коморбидности, относятся стабильная ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, принадлежность к афроамериканской расе [1].

Ранее в рекомендациях европейского общества специалистов по гипертензии/европейского общества кардиологов (2013) были обозначены клинико-патогенетические особенности, при наличии которых выбор АК следует рассматривать как предпочтительный [2]. Среди таковых названия: гипертрофия левого желудочка, субклинический атеросклероз различных локализаций, симптомный атеросклероз периферических артерий, стенокардия, метаболический синдром, изолированная систолическая АГ у лиц пожилого возраста, принадлежность к афроамериканской расе, необходимость контроля частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий (для недигидропиридиновых препаратов), беременность (нифедипин).

В Рекомендациях объединенного национального комитета (известных как JNC-8 (2014)) содержатся указания на целесообразность применения АК в структуре инициальной терапии у пациентов с эссенциальной гипертензией с низким рениновым статусом (включая пожилых лиц и афроамериканцев) [3].

У современных БКК доказано отсутствие негативного влияния на риск коронарных событий и наличие нейтрального либо благоприятного влияния на риск мозгового инсульта [2]. Важным свойством АК считается их способность оказывать протективное воздействие на состояние органов-мишеней не только лишь вследствие достижения целевого уровня АД, но и благодаря наличию специфических свойств [4].

Термины «антагонист кальция» и «блокатор кальциевых каналов» в практической медицинской среде рассматриваются в качестве синонимов. АК пролонгированного действия, отнесенные к группам дигидропиридинов (ДГП), фенилалкиламинов и бензодиазепинов, убедительно продемонстрировали свои протективные кардиоваскулярные свойства у пациентов с АГ. Об этом свидетельствуют результаты таких исследовательских проектов, как VHAS, NORDIL, INSIGHT, ACTION, CAMELOT, PREVENT, ELSA [5]. В ряде крупных рандомизированных клинических исследований (ALLHAT, VALUE, ASCOT, ACCOMPLISH) была подтверждена польза БКК в составе комплексной терапии в интересах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц высокого риска [6–9].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЛОКАДЫ МЕДЛЕННЫХ Кальциевых КАНАЛОВ У БОЛЬНЫХ АГ И ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Кальциевые каналы, присутствующие в таких клеточных структурах, как кардиомиоциты, гладкомышечные клетки и нейроны, играют важную роль во взаимосвязанных процессах сокращения, передачи и транскрипции [10]. Кальциевые каналы с фармакологической точки зрения подразделяются на несколько различных типов (L, N, P, Q, R, T), характеристики которых определяются порообразующей α 1-субъединицей [11]. Субъединицы α 1S (CaV1.1), α 1C (CaV1.2), α 1D (CaV1.3) и α 1F (CaV1.4), экспрессированные в различных тканях, образуют долго функционирующий (L) тип кальциевых каналов. Эти α -субъединицы с высокой аффинностью связываются дигидропиридиновыми и недигидропиридиновыми (фенилалкиламинами и бензотиазепинами) БКК.

Класс-эффект БКК состоит в способности ингибировать поступление ионов кальция в клетку через одноименные потенциал-зависимые каналы L-типа. Некоторые из них способны блокировать кальциевые каналы N- и T-типов. АК в большей или меньшей степени отличаются друг от друга по молекулярной структуре и топике связывания в тканевых структурах. Эти различия в определенной мере обуславливают неодинаковую выраженность вазодилаторного эффекта, а также специфичность дромotropного, хронотропного, инотропного эффектов у дигидропиридиновых и недигидропиридиновых БКК [12].

Первое описание кардиальных эффектов этого класса препаратов было приведено в работе A. Fleckenstein et al. (1969). Авторы продемонстрировали подавление хронотропной и инотропной функций сердца при блокировании тока кальция в кардиомиоциты вследствие применения верапамила [13]. Позднее A. Fleckenstein et al. установили, что прототип нифедипина, первого представителя дигидропиридиновых БКК, способен подавлять исключительно L-тип каналов Ca^{2+} [14]. Фенилалкиламины (верапамил и его аналоги) и бензотиазепины (дилтиазем и его аналоги) традиционно позиционируются как БКК L-типа [10].

На заре клинического применения ДГП предполагалось, что они способны блокировать только кальциевые каналы L-типа, расположенные преимущественно в сердце и артериях. В недавних исследованиях было установлено, что некоторые ДГП также оказывают блокирующее влияние на N-тип кальциевых каналов, локализуемых в головном мозге и периферической нервной системе. На протяжении четырех десятилетий все три группы БКК

продолжают оставаться основой терапии АГ. Твердо доказано, что ДГП обладают более мощным вазодилатирующим действием, а фенилалкаламины и бензотиазепины — кардиосупрессивным. Недавно были разработаны новые дигидропиридиновые АК, обладающие значительно более высокой сосудистой селективностью, замедленным началом и более пролонгированным антигипертензивным действием, чем классические и усовершенствованные аналоги нифедипина. На текущем этапе в мировой клинической практике доступны представители четырех поколений дигидропиридиновых АК.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ АК РАЗЛИЧНЫХ ГЕНЕРАЦИЙ

В текущей статье сделан акцент на вазоселективные АК. На основе химической формулы и продолжительности действия ДГП подразделяются на несколько поколений. Препараты первого поколения (нифедипин, никардипин, фелодипин) в свое время доказали эффективность в отношении АГ [15]. Быстрое начало действия, короткий период полужизни, а также известные побочные эффекты, главным образом обусловленные избыточной активацией барорефлекса, существенно ограничивают их широкое применение [16]. Вследствие выраженной периферической вазодилатации могут возникать рефлекторная тахикардия и гиперемия кожи (чаще всего лица), а у некоторых пациентов — увеличение диуреза. Кроме того, прием этих средств сопровождается быстрым и значительным снижением АД. В редких случаях у пациентов со стенозирующим коронарным атеросклерозом прием короткодействующего ДГП может спровоцировать усиление коронарной недостаточности, вплоть до развития инфаркта миокарда. Наряду с гиперсимпатикотонией, обусловленной гиперактивацией барорефлекса, применение нифедипина и других представителей первого поколения ДГП способствует повышенной секреции ренина и ангиотензина-II.

В ранее выполненном нами собственном исследовании дозированный медикаментозный тест с нифедипином у мужчин молодого возраста с мягкой АГ приводил к значительному увеличению суточной экскреции норадреналина, а также к изменению показателей спектрального анализа ритмокардиограммы, отражающему выраженное повышение симпатического тонуса и ослабление парасимпатического контроля ритма сердца [17].

Создание второго поколения ДГП позволило не только увеличить время блокады потенциал-зависимых кальциевых каналов, но и ослабить острые вазодилататорные эффекты. Представители второго поколения имеют улучшенный по сравнению с препаратами первого поколения фармакокинетический

профиль, большую продолжительность клинического действия и более выраженную сосудистую селективность. Эти средства подразделяются на две подгруппы: лекарственные формы с медленным высвобождением нифедипина и фелодипина (нифедипин SR, нифедипин GITS, фелодипин ER) и так называемые новые лекарственные соединения (нисолдипин, нитрендипин, манидипин, бендидипин и др.) [15].

Третье поколение дигидропиридиновых БКК, включающее амлодипин, лацидипин, лерканидипин, обладает более выраженными липофильными свойствами, стабильной фармакокинетикой, пролонгированными кардиоваскулярными эффектами. Эти препараты, как правило, имеют хороший профиль переносимости у пациентов с сердечной недостаточностью и оказывают пользу при хронической болезни почек [16]. ДГП третьего поколения — это препараты с отчетливо продолжительным периодом полувыведения. Главный представитель данного подкласса АК — амлодипин, характеризующийся устойчивым уровнем концентрации в крови и длительным периодом полужизни [18]. В условиях физиологического уровня кислотно-щелочного состояния амлодипин находится в ионизированном состоянии и медленно соединяется с рецептором кальциевого канала, прочно связываясь с различными тканевыми структурами. По сравнению с другими кальциевыми антагонистами, доказательная медицина последних двух десятилетий обладает наибольшим объемом сведений применительно к амлодипину.

Наряду с амлодипином в состав третьего поколения АК принято включать лацидипин и лерканидипин, характеризующиеся высокими липофильными и тканетропными свойствами [19]. В целом более пролонгированные и липофильные АК имеют замедленное начало действия и весьма слабое активирующее влияние на симпатический отдел вегетативной нервной системы. Так, в частности, по данным собственных наблюдений, лацидипин оказывал минимально выраженное влияние на симпто-обусловленные показатели спектрального анализа ритмокардиограммы у гипертензивных пациентов с хронической обструктивной патологией легких [20, 21]. Для ДГП второго и третьего поколений практически не характерны побочные эффекты, обусловленные острой вазодилатацией, однако в некоторых случаях могут возникать периферические отеки вследствие прекапиллярной гипертензии на фоне продолжительной вазодилатации. Традиционной локализацией этих отеков считаются дистальные отделы нижних конечностей, а гиперплазия десен относится к числу весьма редко регистрируемых побочных эффектов вазодилатирующих БКК. На рис. 1 и 2 продемонстрированы амлодипин-ассоциированные отеки нижних конечностей и гиперплазия десен у пациента А. 65 лет



Рис. 1. Амлодипиновый отек нижних конечностей у пациента А. 65 лет (слева). Уменьшение выраженности побочного эффекта через 10 мес после уменьшения дозы амлодипина и добавления ингибитора АПФ (справа)



Рис. 2. Амлодипиновая гиперплазия десен у пациента А. 65 лет (слева). Уменьшение выраженности побочного эффекта через 10 мес после уменьшения дозы амлодипина и добавления ингибитора АПФ (справа)

(из личного архива автора), регрессировавшие после уменьшения дозы АК и подключения к терапии ингибитора АПФ. Лерканидипин, имеющий ряд клинически значимых преимуществ, обусловленных присутствием у него особых свойств, выделяется среди современных представителей ДГП. Он включен в состав третьего поколения кальциевых антагонистов. Вместе с тем подчеркивается его высокая липофильность, сходная с таковой у современных БКК четвертого поколения.

Активно изучается N-тип кальциевых каналов, сосредоточенный преимущественно в симпатических нервных окончаниях, расположенных в периферическом и центральном отделах нервной системы. Каналы N-типа вовлечены в быстрое высвобождение норадреналина и других нейротрансмиттеров [22]. Имеются основания предполагать, что фармакологическая блокада кальциевых каналов N-типа может представлять собой новую стратегию лечения АГ с акцентом на цереброваскулярную протекцию. Недавно созданный высоколипофильный ДГП цилнидипин, отнесенный

к четвертому поколению АК, представляет собой препарат, блокирующий кальциевые каналы L-типа в сосудистой стенке и каналы N-типа в симпатическом звене вегетативной нервной системы. Сообщается о том, что цилнидипин замедляет высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний, подавляя рефлекторную тахикардию, а также более эффективно, чем амлодипин, ослабляет вызванный эмоциональным стрессом подъем АД [23]. Препараты четвертого поколения потенциально привлекательны для реальной клинической практики благодаря минимизации побочных эффектов, широкому спектру терапевтических возможностей, ожидаемой пользе при застойной хронической сердечной недостаточности [24].

В табл. 1 отражена характеристика антигипертензивного действия, фармакокинетических эффектов и профиля переносимости ДГП четырех поколений. Основу таблицы составляют адаптированные материалы обзорной статьи A. L. Wang et al. (2017) [25].

Сравнительная характеристика клинических и патофизиологических эффектов у дигидропиридиновых АК различных поколений

| Клинико-патофизиологические эффекты | Поколение ДГП | | | |
|---|---------------|--------------------|-----------|-----------|
| | первое | второе | третье | четвертое |
| <i>Антигипертензивное действие</i> | | | | |
| Начало действия | Быстрое | Постепенное | Медленное | Медленное |
| Выраженность антигипертензивного действия | Высокая | Высокая | Высокая | Высокая |
| Продолжительность действия | Низкая | Умеренная | Высокая | Высокая |
| Ренопротекция | – | – | + | ++ |
| Вазодилатация | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Симпатическая активация | +++ | ++ | + | – |
| Динамика содержания норадреналина крови | ↑ | ↑ | – | – |
| Переносимость | Плохая | Удовлетворительная | Хорошая | Хорошая |
| <i>Фармакокинетика</i> | | | | |
| Блокада Са-каналов L-типа | +++ | +++ | ++ | ++ |
| Блокада Са-каналов N-типа | – | – | – | + |
| Период полужизни, ч | 2 | 7 | 10–36 | 7,5–10 |
| Липофильность | + | + | ++ | +++ |
| <i>Побочные эффекты</i> | | | | |
| Гипотензия | + | + | + | + |
| Тахикардия | ++ | + | – | – |
| Головная боль | +++ | ++ | + | – |
| Гиперемия кожи | +++ | ++ | + | + |
| Периферические отеки | ++ | ++ | + | + |

Примечание. – — отсутствие влияния на признак (показатель), + — слабое влияние на признак (показатель), ++ — умеренное влияние на признак (показатель), +++ — выраженное влияние на признак (показатель), ↑ — повышение показателя.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕРКАНИДИПИНА

Лерканидипин — представитель 1,4-дигидропиридиновых препаратов, блокирующий поток ионов кальция в клетку посредством конкурентного антагонизма с кальциевыми каналами L-типа и приводящий к расслаблению гладкой мускулатуры и вазодилатации [26]. Лерканидипин практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация препарата в кровотоке наблюдается через 1–3 ч. Лерканидипин имеет почечный путь выведения. 98% препарата связывается с белками плазмы. Объем распределения препарата составляет 2–2,5 л/кг [27]. Этот ДГП характеризуется высокими липофильностью и вазоселективностью [26]. Последнее свойство лерканидипина обусловлено его S-энантиомером, который по сравнению с R-энантиомером (присущим нифедипину и его аналогам) обладает большим сродством к кальциевым каналам L-типа [27].

Несмотря на короткий период полужизни в плазме (8–10 ч), лерканидипин — средство пролонгированного действия, позволяющее контролиро-

вать АД на протяжении суток после однократного приема. Препарат имеет большой коэффициент распределения в клеточной мембране на уровне рецепторов кальциевых каналов. Благодаря высоким показателям липофильности и аффинности к названным рецепторам лерканидипин обеспечивает продолжительную релаксацию гладкой мускулатуры, приводящую к периферической вазодилатации и мягкому снижению АД без существенных колебаний частоты сердечных сокращений [28]. В обзорной статье Д. В. Преображенского и др. (2006) сообщается, что индекс вазоселективности (установленный *in vitro*) составляет 730 : 1 у лерканидипина, 193 : 1 у лацидипина, 95 : 1 у амлодипина, 6 : 1 у фелодипина и 3 : 1 у нитрендипина [29].

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕРКАНИДИПИНА

Монотерапевтическая эффективность лерканидипина была исследована неоднократно [30–34]. Продолжительность лечения в различных исследовательских проектах составляла 3–6 мес, суточные

дозы препарата варьировали от 5 до 40 мг, при этом систолическое и диастолическое АД снижалось на 19–26 и 13–15 мм рт. ст. соответственно. Показана сопоставимость антигипертензивного эффекта лерканидипина с таковым у препаратов других фармакологических групп (β -блокаторов, тиазидных диуретиков, ингибиторов АПФ, сартанов). Кроме того, в серии сравнительных исследований лерканидипин не уступал наиболее ретардному БКК амлодипину по влиянию на уровень АД, однако характеризовался лучшим профилем переносимости. Сообщается, что по степени снижения АД лерканидипин в суточной дозе 10–20 мг эквивалентен амлодипину (10 мг/сут), фелодипину ER (10–20 мг/сут), нифедипину замедленного высвобождения (40–80 мг/сут), нифедипину ГИТС (30–60 мг/сут), атенололу (50–100 мг/сут), каптоприлу (50–100 мг/сут), гидрохлортиазиду (12,5–25 мг/сут), лозартану (50–100 мг/сут), телмисартану (80 мг/сут), кандесартану (16 мг/сут) [35].

Продолжается накопление научно-практических сведений о том, насколько лерканидипин способен влиять на твердые конечные точки у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Сообщается о наличии у лерканидипина антиоксидантных свойств, а также о способности снижать интенсивность окисления липопротеинов низкой плотности при эссенциальной гипертензии [36]. Эти данные нашли определенное подтверждение в исследованиях других авторов, выявивших ингибирующее действие лерканидипина на макрофаги, участвующие в атерогенезе [37].

Установлено, что применение лерканидипина (особенно в составе комбинированной терапии с сартанами) ассоциируется с регрессом левожелудочковой гипертрофии у больных АГ, протекающей как изолированно, так и в сочетании с сахарным диабетом [38–40]. Подчеркивается, что существенное значение в уменьшении массы миокарда левого желудочка имеет специфика воздействия лерканидипина на суточный профиль АД, оцениваемая по высокому индексу гладкости его снижения [41]. Лерканидипин имеет близкое к оптимальному соотношение остаточного и пикового эффекта, составляющее около 0,8 для дозы 10 мг/день у лиц среднего и пожилого возраста. Важную роль в замедлении гипертензивного ремоделирования левых отделов сердца может играть свойство лерканидипина плавно снижать центральное АД.

Авторы изучили влияние различных антигипертензивных препаратов из четырех классов (атенолол, периндоприл, лерканидипин, бендрофлутиазид) на показатели периферического и центрального АД у больных пожилого возраста и изолированной систолической АГ. Периферическое пульсовое АД снизилось на фоне лечения каждым

из препаратов. Центральное пульсовое АД уменьшилось значимо у больных, получавших периндоприл, лерканидипин и бендрофлутиазид. Лерканидипин уменьшил индекс аугментации, в то время как атенолол повысил его [42].

Доказано нефропротективное действие лерканидипина, в значительной мере обусловленное его благоприятным влиянием на внутривисцеральную гемодинамику с нормализацией тонуса приносящей и выносящей артериол клубочков, уменьшением внутривисцеральной гипертензии и улучшением тканевой микроциркуляции. Нефропротективный эффект лерканидипина был продемонстрирован в исследовании DIAL у больных с сочетанным течением АГ и сахарного диабета. Лерканидипин оказался сопоставим с рамиприлом по выраженности антипротеинурического действия [43]. Подключение его в дозе 20 мг/день к базисной терапии ингибитором АПФ или блокатором ангиотензиновых рецепторов у больных с хронической болезнью почек в сочетании с протеинурией более 500 мг/сут способствовало дополнительному снижению АД с убедительным достижением его целевых значений, уменьшению степени протеинурии на 33% от исходного уровня через 6 мес лечения при отсутствии существенных изменений клиренса креатинина [44].

В своей работе M. Peng et al. (2015) показали, что назначение лерканидипина в дозе 10–20 мг/день пациентам, перенесшим операцию реконструкции почечной артерии в связи с ее атеросклерозом, улучшает функциональное состояние почек [45]. Лерканидипин также продемонстрировал должные антигипертензивные свойства у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и женщин в постменопаузе с мягкой-умеренной АГ. Установлена сопоставимость антигипертензивной эффективности амлодипина и лерканидипина у пациентов, перенесших ишемический инсульт [46]. Вместе с тем авторы констатировали лучший профиль переносимости лерканидипина.

Комбинированная антигипертензивная терапия, включающая лерканидипин, показала свою рациональность у различных категорий пациентов, обеспечив широкие возможности для реальной клинической практики. Наиболее изученными комбинациями с участием лерканидипина справедливо оказались таковые, содержавшие ингибитор АПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов. Подобные комбинации способствуют более уверенному достижению нормотензии, органопротекции, а также снижению риска манифестации возможного побочного эффекта лерканидипина — периферического отека [47, 48].

Рекомендуемая стартовая доза лерканидипина соответствует 10 мг на 1 прием в день. Впослед-

ствии возможно увеличение дозы препарата до 20 мг/день у лиц, не достигших целевого уровня АД. Пожилые пациенты, а также лица с незначительной почечной или печеночной дисфункцией могут получать лерканидипин в указанных дозах. Не рекомендован он пациентам в возрасте моложе 18 лет, больным с тяжелой дисфункцией почек или печени. Не следует назначать этот препарат при беременности и лактации, обструкции выносящего тракта левого желудочка, некомпенсированной сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии, в остром и подостром периодах инфаркта миокарда.

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕРКАНИДИПИНА

Переносимость данного препарата в целом хорошая. Прием лерканидипина редко сопровождается развитием рефлекторной тахикардии, гиперемией кожи, постуральной гипотензией, что во многом обусловлено замедленным началом его действия. Метаанализ нескольких плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследований, выполненный N. K. Hollenberg (2002), обобщил данные по 1850 пациентам с АГ, получавшим лерканидипин, позволив констатировать, что частота возникновения тахикардии составила 2,1%, сердцебиения — 1,7, гиперемии кожи — 2,0%. Другие побочные эффекты регистрировались со следующей частотой: головная боль — 5,6%, отеки нижних конечностей — 2,4, ринит — 1,3, гипокалиемия — 1,2% [49].

По сравнению с производными нифедипина, фелодипином, амлодипином, лацидипином прием лерканидипина реже сопровождается развитием периферических отеков — основного побочного эффекта пролонгированных ДГП. Сообщается, что перевод пациентов с дигидропиридиновых АК первого поколения на лерканидипин ассоциирован с уменьшением риска возникновения отеков нижних конечностей ориентировочно на 50% [27, 50]. В крупном, но достаточно кратковременном (трехмесячном) наблюдательном исследовании ELYPSE, включившем 9059 больных АГ, возникновение отеков нижних конечностей было зафиксировано в 1,2% [30]. В рандомизированном 24-недельном исследовании ELLE, в котором приняли участие 324 пожилых пациента с гипертензией, было установлено, что применение лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут сопровождалось появлением периферических отеков у 2,8% участников, применение лацидипина в дозе 2–4 мг/сут — развитием этого побочного эффекта у 7,5% пациентов, а прием нифедипина ГИТС в дозе 30–60 мг ассоциировался с

развитием периферических отеков у 10,1% лиц [32]. Рандомизированное исследование LEAD, в которое были включены 250 больных АГ, показало, что 8-недельная монотерапия лерканидипином в суточной дозе 10–20 мг, фелодипином в суточной дозе 10–20 мг и нифедипином ГИТС в суточной дозе 30–60 мг ассоциировалась с возникновением периферических отеков соответственно у 5,5, 13 и 6% участников [33].

В открытом исследовании LAURA было обнаружено, что на фоне применения лерканидипина в суточной дозе 10–20 мг в течение полугода у 3175 пациентов с АГ частота регистрации периферических отеков составила 5,1% [51]. M. Burnier et al. (2007) сообщили о результатах собственного наблюдательного исследования продолжительностью 2 мес с участием 2199 лиц с гипертензией, в котором лерканидипин назначался в дозе 10–20 мг/сут в качестве моно-, или дополнительной, или заместительной терапии [52]. По данным авторов, частота возникновения периферических отеков не превышала 3%. Неожиданно высокий процент встречаемости периферических отеков на фоне применения лерканидипина в суточной дозе, титруемой до 20 мг, а также терапии сравнения, представленной либо амлодипином (титрация до 10 мг/сут), либо нифедипином ГИТС (титрация до 60 мг/сут), был установлен в наблюдательном проекте TOLERANCE с участием 650 лиц с гипертензией [34].

Авторы данного исследования, опиравшиеся на анализ жалоб участников, констатировали, что основная терапия и терапия сравнения сопровождалась возникновением этого побочного эффекта в 39,7 и 57,3% случаев соответственно. Неприменение в исследовании TOLERANCE инструментальных методов оценки объема нижних конечностей могло способствовать завышению регистрации периферических отеков на фоне лечения выбранными для сравнения АК. Кроме того, важно подчеркнуть, что в этом проекте большинство пациентов вследствие планомерной титрации получали реально большие дозы исследуемых препаратов. Высокая приверженность к лечению (93,9 и 93,7% в группах лерканидипина и амлодипина/нифедипина ГИТС соответственно), несмотря на отмеченные побочные эффекты, свидетельствует о малой клинической значимости последних. Поскольку в основе ДГП-ассоциированных периферических отеков лежит прекапиллярная гипертензия, наиболее эффективным приемом их преодоления считается добавление в схему лечения ингибиторов АПФ или сартанов. Уменьшение дозы ДГП также будет способствовать регрессу этого побочного эффекта. В табл. 2 представлены свойства лерканидипина, установленные в экспериментальных и клиниче-

Клинико-фармакологические позиции лерканидипина

| |
|--|
| <p>Ключевые фармакологические свойства</p> <p>Высокая липофильность:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пролонгированное время взаимодействия с рецептором • Устойчивая вазодилатация (мягкое антигипертензивное действие, защита органов-мишеней) • Минимальная симпатическая стимуляция • Низкий риск типичных для ДГП побочных эффектов <p>Дилатация приносящей и выносящей артериол почки, улучшение внутривисцеральной гемодинамики:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нефропротективный эффект <p>Антиоксидантное действие:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Антиатеросклеротический и кардиопротективный эффекты |
| <p>Антигипертензивная эффективность</p> <p>В варианте монотерапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Эквивалентен другим ДГП • Эквивалентен другим классам антигипертензивных средств • Применение в качестве первой линии или следующего шага при неэффективности другой терапии <p>В составе комбинированной терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Эффективен в составе свободных и фиксированных комбинаций <p>У пожилых пациентов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Так же эффективен, как и другие ДГП • Эффективен при изолированной систолической АГ <p>Хроническая болезнь почек диабетического и иного генеза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Улучшает функцию почек, снижает протеинурию <p>Сахарный диабет:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не ухудшает состояние углеводного обмена, обладает нефропротективным действием • Может применяться вместе с ингибиторами АПФ и сартанами <p>Цереброваскулярная патология:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Демонстрирует плавное достижение целевого АД после ишемического инсульта <p>Другие факторы риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Эффективен при ожирении, гиперхолестеринемии, курении |
| <p>Переносимость</p> <p>Хорошо переносится в разных возрастных группах с меньшей встречаемостью побочных эффектов относительно других ДГП (периферических отеков и т. п.)</p> |

ских исследованиях, учет которых позволяет оптимизировать его применение в кардиоваскулярной медицине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БКК (или АК), прочно вошедшие в клиническую практику, фактически совершили прорыв в кардиоваскулярной фармакологии последних десятилетий. АК стали одним из наиболее важных классов, подходящих для стартовой монотерапии, а также комбинированного лечения гипертонии. БКК второго и третьего поколений не оказывают негативного влияния на риск коронарных событий и характеризуются определенным церебропротективным и нефропротективным эффектом. Существенно, что АК приносят пользу в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний не только вследствие их антигипертензивных свойств, но и благодаря специфическим особенностям химической структуры.

Наблюдаемое в фармацевтической индустрии и реальной клинической практике поступательное движение вверх от нифедипина к современным ДГП четвертого поколения сопровождается закономерным улучшением их фармакодинамики и фармакокинетики, профиля переносимости и стабильности позитивных кардиоваскулярных эффектов. Высоколипфильный дигидропиридиновый БКК лерканидипин способен достигать целевых рецепторов в кальциевых каналах L-типа через накопление в двойном липидном слое их мембраны с последующей диффузией к рецепторному участку. Лерканидипин эффективен в варианте монотерапии и в составе комбинаций с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для лечения гипертонической болезни. Накопленный опыт последних двух десятилетий в области практического применения лерканидипина свидетельствует о его клинической ценности у пациентов с изолированной систолической АГ, атеросклерозом, хронической болезнью почек, сахарным диабетом 2-го типа, после ишемического инсульта. Низкий риск побочных эффектов нашел отражение в высокой приверженности к лечению лерканидипином.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Whelton P. K., Carey R. M., Aronow W. S., Casey D. E. Jr., Collins K. J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S. M., Gidding S., Jamerson K. A., Jones D. W., MacLaughlin E. J., Muntner P., Ovbagele B., Smith S. C. Jr., Spencer C. C., Stafford R. S., Taler S. J., Thomas R. J., Williams K. A. Sr., Williamson J. D., Wright J. T. Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guideline. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (19): e127–e248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
2. Mancía G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D. E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S. E., Laurent S., Manolis A. J., Nilsson P. M., Ruilope L. M., Schmieder R. E., Sirnes P. A., Sleight P., Viigima M., Waeber B., Zannad F. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Hypertension.* 2013; 31 (7): 1281–357.
3. Armstrong C. JNC8 guidelines for the management of hypertension in adults. *Am. Fam. Physician.* 2014; 90: 503–4.
4. Kjeldsen S. E., Aksnes T. A., Ruilope L. M. Clinical implications of the 2013 ESH/ESC hypertension guidelines: targets, choice of therapy, and blood pressure monitoring. *Drugs in R&D.* 2014; 14: 31–43.
5. Sever P. S., Poulter N. R., Elliott W. J., Jonsson M. C., Black H. R., Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation.* 2006; 113 (23): 2754–72.
6. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288: 2981–97.
7. Julius S., Kjeldsen S. E., Weber M., Brunner H. R., Ekman S., Hansson L., Hua T., Larch J., McInnes G. T., Mitchell L., Plat F., Schork A., Smith B., Zanchetti A. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet.* 2004; 363: 2022–31.
8. Dahlöf B., Severs P. S., Poulter N. R., Wedel H., Beevers D. G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S. E., Kristinsson A., McInnes G. T., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding bendroflumethiazide, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet.* 2005; 9489: 895–906.
9. Jamerson K., Weber M. A., Bakris G. L., Dahlöf B., Pitt B., Shi V. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–28.
10. Hess E. J., Jen J. C., Jinnah H. A., Benarroch E. E. Neuronal voltage-gated calcium channels: brief overview of their function and clinical implications in neurology. *Neurology.* 2010; 75: 937–8.
11. Tsien R. W., Ellinor P. T., Horne W. A. Molecular diversity of voltage-dependent Ca²⁺ channels. *Trends Pharmacol. Sci.* 1991; 12: 349–54.
12. Abernethy D. R., Schwartz J. B. Calcium-antagonist drugs. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1447–57.
13. Fleckenstein A., Tritthart H., Flackenstein B., Herbst A., Grün G. A new group of competitive divalent Ca-antagonists (iproveratril, D 600, prenylamine) with potent inhibitory effects on electromechanical coupling in mammalian myocardium. *Pflugers Arch.* 1969; 307: R25.
14. Fleckenstein A., Tritthart H., Doring H. J., Byon K. Y. BAY a 1040 — a highly potent Ca²⁺ antagonistic inhibitor of electromechanical coupling processes in mammalian myocardium. *Arzneimittelforschung.* 1972; 22: 22–33.
15. Luscher T. F., Cosentino F. The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension. A reappraisal. *Drugs.* 1998; 55: 509–17.
16. Coca A., Mazon P., Aranda P. Role of dihydropyridinic calcium channel blockers in the management of hypertension. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2013; 11: 91–105.
17. Шустов С. Б., Барсуков А. В., Конев А. В. Функциональное состояние прессорных и депрессорных звеньев симпатико-адреналовой системы у больных мягкой артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2001; 41 (3): 54–8. [Shustov S. B., Barsukov A. V., Konev A. V. Functional state of pressor and depressor links of sympathetic-adrenal system in patients with mild arterial hypertension. *Cardiology.* 2001; 41 (3): 54–8. (In Russian)]
18. van Zwieten P. A., Pfaffendorf M. Pharmacology of the dihydropyridine calcium antagonists: Relationship between lipophilicity and pharmacodynamic responses. *J. Hypertens.* 1993; 11 (Suppl. 6): S3–8.
19. Epstein M. Lercanidipine: A novel dihydropyridine calcium-channel blocker. *Heart Dis.* 2001; 3: 398–407.
20. Барсуков А. В., Таланцева М. С., Казанцев В. А., Николаев А. В. К вопросу о влиянии антагонистов кальция на показатели вегетативной регуляции сердечного ритма. *Вест. Рос. Воен.-мед. акад.* 2005. 1 (Прил.): 58. [Barsukov A. V., Talantseva M. S., Kazantsev V. A., Nikolaev A. V. To the question of the influence of calcium antagonists on the indices of vegetative regulation of the heart rhythm. *Westn. Ros. Voen.-med. acad.* 2005; 1 (Suppl.): 58 (In Russian)]
21. Barsukov A., Kasantzev V., Talantseva M., Nikolaev A. The safety of the third generation calcium antagonists influence on the parameters of autonomic nervous regulation of cardiac rhythm. *J. Hypertens.* 2005; 23 (Suppl. 2): S390.
22. Simms B. A., Zamponi G. W. Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction. *Neuron.* 2014; 82: 24–45.
23. Koike Y., Kawabe T., Nishihara K., Iwane N., Hano T. Cilnidipine but not amlodipine suppresses sympathetic activation elicited by isometric exercise in hypertensive patients. *Clin. Exp. Hypertens.* 2015; 37: 531–5.
24. Chandra K. S., Ramesh G. The fourth-generation Calcium channel blocker: cilnidipine. *Indian Heart J.* 2013; 65: 691–5.
25. Wang A. L., Iadecola C., Wang G. New generations of dihydropyridines for treatment of hypertension. *J. Geriatr. Cardiol.* 2017; 14: 67–72.
26. Herbette L. G., Vecchiarelli M., Sartani A., Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance its pharmacokinetic properties. *Blood Press. Suppl.* 1998; 2: 10–7.
27. Бурнер М., Пруйджим М., Вюрцнер Г. Лечение эссенциальной гипертензии антагонистами кальция: место лерканидипина. *Российский кардиологический журнал.* 2010; 2: 97–103. [Burner M., Progrom M., Wuerzner G. Treatment of essential hypertension with calcium antagonists: a place lercanidipine. *Russian Journal of Cardiology.* 2010; 2: 97–103. (In Russian)]
28. Sironi G., Montagna E., Greto L., Leonardi A., Testa R. Haemodynamic effects of lercanidipine in anaesthetized open-chest dogs. *Arzneimittelforschung.* 1996; 46: 256–61.

29. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Дедова И. С., Шаипова А. М., Тарыкина Е. В. Лерканидипин — новый антагонист кальция третьего поколения: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии. Русский медицинский журнал. 2006; 20: 1411–8. [Preobrazhenskiy D. V., Sidorenko B. A., Dedova I. S., Shaipova A. M., Tarykina E. V. Lercanidipine — a new calcium antagonist of the third generation: clinical pharmacology and experience of use in the treatment of hypertension. Russian Medical Journal. 2006; 20: 1411–8. (In Russian)]
30. Barrios V., Navarro A., Esteras A., Luque M., Romero J., Tamargo J., Prieto L., Carrasco J. L., Herranz I., Navarro-Cid J., Rulope L. M. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. Blood Press. 2002; 11: 95–100.
31. Leonetti G., Magnani B., Pessina A. C., Rappelli A., Trimarco B., Zanchetti A. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am. J. Hypertens. 2002; 15: 932–40.
32. Cherubini A., Fabris F., Ferrari E., Cucinotta D., Antonelli Incalzi R., Senin U. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and LERcanidipine (ELLE) study. Arch. Geront. Geriatr. 2003; 37: 203–12.
33. Romito R., Pansini M. I., Perticone F., Antonelli G., Pitzalis M., Rizzon P. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. J. Clin. Hypertens. 2003; 5: 249–53.
34. Barrios V., Escobar C., de la Figuera M., Llisteri J. L., Honorato J., Segura J., Calderón A. Tolerability of high doses of lercanidipine versus high doses of other dihydropyridines in daily clinical practice: the TOLERANCE study. Cardiovasc. Ther. 2008; 26: 2–9.
35. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. Vasc. Health. Risk. Manag. 2005; 1 (3): 173–82.
36. Notarbartolo A., Rengo F., Scafidi V., Acanfora D. Long-term effects of lercanidipine on the lipoprotein and apolipoprotein profile of patients with mild to moderate essential hypertension. Curr. Ther. Res. 1999; 60 (4): 228–36.
37. Canavesi M., Baldini N., Leonardi A., Sironi G., Bellosta S., Bernini F. In vitro inhibitory effect of lercanidipine on cholesterol accumulation and matrix metalloproteinases secretion by macrophages. J. Cardiovasc. Pharm. 2004; 44 (4): 416–22.
38. Viviani G. L. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002; 40: 133–9.
39. Grandi A. M., Solbiati F., Laurita E., Maresca A. M., Nicolini E., Marchesi C., Gianni M., Guasti L., Venco A. Effects of Dual Blockade of Renin-Angiotensin System on Concentric Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension: a Randomized, Controlled Pilot Study. Am. J. Hypertens. 2008; 21: 234–40.
40. Derosa G., Mugellini A., Querci F., Franzetti I., Pesce M. R., D'Angelo A., Maffioli P. Barnidipine or Lercanidipine on Echocardiographic Parameters in Hypertensive, Type 2 Diabetics with Left Ventricular Hypertrophy: A Randomized Clinical Trial. Sci. Rep. 2015; 5: 12603. DOI: 10.1038/srep12603
41. Campo C., Saavedra J., Segura J. Correlations of smoothness index and trough-to-peak ratio with left ventricular mass index changes induced by lercanidipine in hypertensive patients. A pilot trial. Minerva Med. 2005; 96 (5): 365–71.
42. Mackenzie I. S., McEnery C. M., Dhakam Z., Brown M. J., Cockcroft J. R., Wilkinson I. B. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. Hypertension. 2009; 54 (2): 409–13.
43. Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A., Grazioli V., Lapolla A., Fioretto P., Crepaldi G. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. Diabetes Nutr. Metab. 2004; 17 (5): 259–66.
44. Robles N. R., Romero B., de Vinuesa E. G., Sánchez-Casado E., Cubero J. J. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. Ren. Fail. 2010; 32 (2): 192–7.
45. Peng M., Jiang X., Dong H., Zou Y., Zhang Y., Wu H., Yang Y. Can lercanidipine improve renal function in patients with atherosclerotic renal artery stenosis undergoing renal artery intervention? Curr. Med. Res. Opin. 2015; 31 (1): 177–82.
46. Thuc Sinh C., Van Minh H., Van Huy T. Effects of lercanidipine versus amlodipine in hypertensive patients with cerebral ischemic stroke. Curr. Med. Res. Opin. 2015; 31 (1): 163–70.
47. Cicero A. F., Gerocarni B., Rosticci M., Borghi C. Blood pressure and metabolic effect of a combination of lercanidipine with different antihypertensive drugs in clinical practice. Clin. Exp. Hypertens. 2012; 34: 113–7.
48. Arnaout S., Robert F., Walid M., Rabih D., Bassam El-S., Walid K., Nabil K., Naji A. R., Jaoude A., Antoine S., Elie C., Malek R., Atika A., Malek H., Ali B., Ali D., Adel G., Zeinab A., Khalil J., Aii K. Efficacy and safety of lercanidipine/enalapril fixed combination in Lebanon: a prospective observational study. Curr. Med. Res. Opin. 2015; 31 (1): 187–90. DOI: 10.1185/03007995.2014.973938
49. Hollenberg N. K. Observations on the safety of lercanidipine: adverse events from placebo-controlled trials. Am. J. Hypertens. 2002; 15: 58A–9A.
50. Borghi C., Prandin M. G., Dormi A., Ambrosioni E. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. Blood Press. 2003; 1: 14–21.
51. Barrios V., Escobar C., Navarro A., Barrios L., Navarro-Cid J. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. Int. J. Clin. Pract. 2006; 60 (11): 1364–70.
52. Burnier M., Gasser U. E. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with hypertension: results of a Phase IV study in general practice. Expert Opin. Pharmacother. 2007; 8 (14): 2215–23.

УВЕДОМЛЕНИЕ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов применительно к публикации данной статьи. Вся работа выполнена одним автором.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Барсуков Антон Владимирович — докт. мед. наук, профессор, заместитель начальника кафедры госпитальной терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(812)2923467, e-mail: avbarsukov@yandex.ru

ACKNOWLEDGMENT

The author declares no conflict of interest in relation to the publication of this article. All work is done by one author.

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Barsukov Anton V. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, the Second professor of Hospital Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(812)2923467, e-mail: avbarsukov@yandex.ru