

ИАПФ или БРА, а лерканидипин назначался дополнительно. Как и в предыдущем исследовании, на монотерапии указанными ранее препаратами не удавалось достичь целевых значений, и лерканидипин назначался дополнительно в дозе 10 мг/сут. Оценивались его эффективность и безопасность у данных пациентов. Через 6 мес было показано, что, кроме статистически значимого снижения АД ($152 \pm 15/86 \pm 11$ мм рт. ст. vs $135 \pm 12/77 \pm 10$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), происходило и снижение уровня холестерина (210 ± 48 vs 192 ± 34 мг/дл; $p < 0,001$) и триглицеридов (151 ± 77 vs 134 ± 72 мг/дл; $p = 0,022$). Кроме того, снизился уровень протеинурии ($1,63 \pm 1,39$ vs $1,09 \pm 1,26$; $p < 0,001$). В этом исследовании также подтвердились плейотропные свойства лерканидипина.

Подводя итог, можно заключить, что лерканидипин представляет собой высоколипофильный селективный блокатор кальциевых каналов L-типа, гипотензивный эффект которого заключается в периферической вазодилатации. Липофильность определяет его высокую тропность к мембранам гладкомышечных клеток и длительную блокаду кальциевых каналов за счет длительного сохранения внутримембранной концентрации препарата. Эти свойства определяют сравнительно мягкое и медленное начало эффекта и снижают риск развития рефлекторной тахикардии, отеков голеней и других НЛР, характерных для ДБМКК. У лерканидипина отмечается дозозависимый антипролиферативный и антиоксидантный эффект, что в итоге определяет его антиатерогенные свойства. Выявленные ренопротективные свойства лерканидипина (уменьшение протеинурии и увеличение КК) позволяют назначать его пациентам с ХПН. В целом препарат хорошо переносится и в настоящее время показан пациентам с умеренной и мягкой гипертензией. Возможно, дальнейшие исследования откроют перед нами новые горизонты его применения.

Литература

1. Grundy JS, Foster RT. The nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). Evaluation of pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacological properties. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30 (1): 28–51.
2. Epstein M. Lercanidipine: a novel dihydropyridine calcium channel blocker. *Heart Disease* 2001; 3: 398–407.
3. Herbet LG, Vecchiarelli M, Sartani A et al. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. *Blood Press* 1998; Suppl. 2: 10–7.
4. Vasigir P, Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium channel blocker lercanidipine hydrochloride. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4 (4): 238–42.
5. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Press* 2002; 11: 95–100.
6. James IG, Jones A, Davies P. A randomised, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 605–1.
7. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S26–30.
8. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E et al. 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 Gerontol Geriatr* 2003; 37: 203–12.
9. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 1969–73.
10. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomised, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2000; 61: 850–62.
11. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther* 2009; 31 (8): 1652–63.
12. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1): 73–80.
13. Robles NR, Romero B et al. Treatment of Proteinuria with Lercanidipine Associated with Renin-Angiotensin Axis-Blocking Drugs. *Ren Fail* 2010; 32 (2): 192–7.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хеми/АМенапин»

Небиволол при лечении больных артериальной гипертензией

О.М.Михеева, И.А.Комиссаренко

ГБУЗ Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

β -Адреноблокаторы (β -АБ) входят в группу препаратов первого ряда для лечения больных артериальной гипертензией (АГ). В патогенезе АГ одной из ведущих причин, приводящих к повышению артериального давления (АД), является эндотелиальная дисфункция. Коррекция эндотелиальной дисфункции является стратегической задачей в терапии АГ. Невиволол – кардиоселективный β -АБ III поколения с вазодилатирующими свойствами, который, кроме β -адреноблокирующего действия, способен увеличить эндогенную продукцию оксида азота (NO) в эндотелии вследствие уменьшения его окислительной деградации. Благодаря этим свойствам небиволол обеспечивает положительные гемодинамические эффекты при АГ, вызывая снижение общего периферического сопротивления и АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β -адреноблокаторы, эндотелиальная дисфункция, небиволол.

Nebivolol for treatment patients with arterial hypertension

O.M.Mikheeva, I.A.Komisarenko

Summary

Beta-adrenergic blocking agent is included in the group of primary agents for treatment of patients with AH. In the pathogenesis of AH, one of the main causes leading to raising the blood pressure is endothelial dysfunction. Correction of endothelial dysfunction is AH treatment strategic aim. Nebivolol is a cardioselective third-generation vasodilating β -adrenergic blocking agent, which is in addition to β -adrenergic blocking effect, can also increase endogenous production of NO in the endothelial cells due to the decreasing of oxidative degradation. As a result, nebivolol provides positive hemodynamic effects on patients with AH, decreasing peripheral resistance and blood pressure.

Key words: arterial hypertension, β -adrenergic blocking agent, endothelial dysfunction, nebivolol.

Сведения об авторах

Михеева Ольга Михайловна – проф., зав. отд.-нием диагностики, реабилитации и апитератии ГБУЗ МКНЦ Департамента здравоохранения г. Москвы

Комиссаренко Ирина Арсеньевна – проф., вед. науч. сотр. отд.-ния диагностики, реабилитации и апитератии ГБУЗ МКНЦ Департамента здравоохранения г. Москвы

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является самой распространенной сердечно-сосудистой патологией и встречается у 20% взрослого населения [1].

Примерно 35–45% случаев смертности от сердечно-сосудистых заболеваний связаны с АГ [2].

Для лечения АГ используются 5 основных групп антигипертензивных препаратов: β -адреноблокаторы (β -АБ), тиазидные диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы AT_1 -рецепторов [3–6].

β -АБ входят в основную группу препаратов первого ряда, которые должны использоваться при лечении больных АГ [7–9].

Доказательная медицина располагает достаточным объемом данных, свидетельствующих о способности β -АБ улучшать прогноз жизни больных АГ, предотвращая сердечно-сосудистые осложнения.

Анализ результатов исследований MRC и IPPPSH показал, что, хотя β -АБ вызывают такое же снижение АД, как и диуретики, сердечно-сосудистая смертность и сумма фатальных и нефатальных коронарных событий при лечении больных АГ β -АБ ниже, чем при терапии диуретиками.

В исследовании HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial) было показано, что длительное лечение больных с высоким диастолическим артериальным давлением – АД (100–130 мм рт. ст.) β -АБ в течение 45 мес снижало смертность, частоту коронарных событий и инсульта.

В исследовании STOP, в котором β -АБ и диуретики сравнивались с плацебо, было показано снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 40%.

Исследование STOP-Hypertension-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2) показало, что у больных β -АБ и диуретики по влиянию на смертность и вероятность возникновения осложнений АГ не уступали антагонистам кальция и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента.

Эндотелиальная дисфункция

В патогенезе АГ одной из ведущих причин, приводящих к повышению АД, является эндотелиальная дисфункция.

Эндотелий сосудов регулирует местные процессы воспаления, гемостаза, тромболизиса и тонуса.

Одним из факторов, который вырабатывается в эндотелии и принимает участие в регуляции АД, является оксид азота – NO, наиболее мощный из всех известных эндогенных вазодилаторов. Причем сосуды малого диаметра синтезируют больше NO, чем сосуды большего диаметра, и за счет этого NO регулирует АД, периферическое сопротивление и перераспределение кровотока.

NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина под влиянием NO-синтазы (NOS). Идентифицированы три изоформы последней: нейрональная, эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная.

eNOS является мембраносвязанным ферментом, обязательное условие активации которого – увеличение концентрации свободного Ca^{2+} в цитозоле. Именно поэтому eNOS продуцирует ограниченное количество локально действующего NO, необходимое для поддержания нормального вазодилаторного тонуса.

Физиологическими факторами активации eNOS являются:

- «напряжение сдвига», под которым понимается скользящее прижимающее механическое воздействие потока крови на поверхность эндотелия;
- воздействие эндогенных субстанций, действующих через специфические рецепторы в эндотелиоцитах (катехоламинов, брадикинина, гистамина, серотонина, тромбина).

При развитии АГ в начальных стадиях имеет место гиперпродукция NO, что является компенсаторным фактором, поскольку до некоторой степени ограничивает повышение АД.

В дальнейшем гиперпродукция NO начинает оказывать угнетающее действие на активность eNOS по механизму отрицательной обратной связи, т.е. фермент ингибируется собственным продуктом NO.

Это приводит к дефициту NO вследствие дисфункции эндотелия, что усугубляет дальнейший рост АД, а гипертензия вызывает дополнительную дисфункцию эндотелия – и образуется порочный круг.

Таким образом, коррекция эндотелиальной дисфункции является стратегической задачей в терапии АГ.

Механизм действия β -АБ

β -АБ блокируют β -адренорецепторы, которые расположены в сердце и островковой части поджелудочной железы, β_2 -адренорецепторы – в стенках артерий, легких, бронхах, мочевом пузыре и матке.

При стимуляции β_1 -адренорецепторов учащается синусовый ритм, улучшается внутрисердечная проводимость, повышается возбудимость миокарда, усиливается сократимость сердечной мышцы (положительные хронотропный, батмо-, инотропный эффекты).

Стимуляция β_2 -адренорецепторов расслабляет гладкие мышцы бронхов и сосудов.

β -АБ являются ингибиторами связывания норадреналина с β -рецепторами. Норадреналин играет главную роль в формировании АГ.

β -АБ устраняют токсические эффекты, характерные для катехоламинов: перенасыщение цитозоля кальцием, стимулирующее влияние на клеточный рост и апоптоз кардиомиоцитов, прогрессирование фиброза миокарда и гипертрофии миокарда левого желудочка, повышенный автоматизм миоцитов и фибриллярное действие, гипокалиемию и проаритмическое действие, повышенное потребление кислорода миокардом, гиперрениемию, тахикардию.

Антигипертензивное действие β -АБ проявляется за счет снижения сердечного выброса, блокады пресинаптических β -адренорецепторов, способствующих выделению норадреналина из симпатических нервных окончаний, перестройки барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса.

Классификация β -АБ

β -АБ в зависимости от способности блокировать только β_1 - или β_1 - и β_2 -адренорецепторы подразделяются на селективные и неселективные.

Пропранолол – неселективный β -АБ, когда соотношение влияния на β_1 - и β_2 -адренорецепторы равно 1. Для метопролола это соотношение составляет 6, для бисопролола – 12. Наибольшей степенью селективности из β -АБ обладают бисопролол и небиволол.

Из-за наличия селективности при лечении больных АГ β -АБ с меньшей вероятностью возникают бронхоспастические явления, поскольку β_2 -адренорецепторы расположены в легких, а блокада этих рецепторов вызывает усиление тонуса бронхов.

Мобилизация глюкозы из печени в ответ на гипогликемию опосредуется β_2 -адренорецепторами. Именно поэтому гипогликемические реакции на инсулин или пероральные антидиабетические средства у пациентов с сахарным диабетом при лечении β_1 -селективными блокаторами встречаются реже, чем при терапии неселективными препаратами.

β -АБ, применяемые для длительной терапии АГ, разделяются на группы в зависимости от наличия или отсутствия вазодилатирующих свойств и β_1 -адреноселективности:

1. Без вазодилатирующих свойств:

- а) неселективные (пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол);
- б) селективные (атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол);

2. С вазодилатирующими свойствами:

- а) неселективные (карведилол, лабетолол, пиндолол, буциндолол);
- б) селективные (небиволол, целипролол).

Между β -АБ существуют фармакокинетические различия по их растворимости в жирах или воде [10–14].

Клипофильным β -АБ относятся алпронолол, бетаксолол, пропранолол, карведилол, окспренолол, тимолол, небиволол и метопролол [15–18]. В печени они подвергаются метаболизму путем гидроксирования и конъюгирования, превращаясь в метаболиты, которые экскретируются почками после превращения в водорастворимые вещества.

Гидрофильные препараты (атенолол, целипролол, надолол, соталол), напротив, выводятся почками в неизменном виде.

Амфифильные β -АБ (бисопролол) растворяются в жирах и воде, поэтому незначительно проникают через гематоэнцефалический барьер и имеют два равноценных пути элиминации [19–21].

Сбалансированный клиренс обуславливает высокий профиль безопасности применения у больных АГ с сопутствующими нарушениями функции печени и почек и низкую вероятность взаимодействия амфифильных β -АБ с другими лекарственными препаратами (циметидином, барбитуратами, рифампицином).

Фармакологическое действие небиволола

Небиволол – кардиоселективный β_1 -АБ III поколения с вазодилатирующими свойствами.

Активное вещество представляет рацемат, состоящий из двух энантиомеров: D-небиволола и L-небиволола.

D-небиволол избирательно блокирует β_1 -адренорецепторы (сродство к β_1 -адренорецепторам в 293 раз выше, чем к β_2 -адренорецепторам).

L-небиволол является вазодилататором, модулирующим синтез эндотелиального релаксирующего фактора NO эндотелием сосудов.

Понижение АД при применении небиволола также обусловлено уменьшением сердечного выброса, общего периферического сопротивления сосудов, торможением образования ренина, частичной потерей чувствительности барорецепторов.

Селективность небиволола превышает таковую у пропранолола в 586 раз. Это приводит к тому, что небиволол практически не влияет на реактивность дыхательных путей (не провоцирует бронхоспазм) и чувствительность к инсулину (не повышает уровень глюкозы и липидов в плазме крови и не увеличивает риск развития сахарного диабета и атеросклероза), вызывает менее выраженный отрицательный инотропный эффект (меньше снижает силу сердечных сокращений, поскольку этот эффект в некоторой степени зависит и от β_2 -адренорецепторов).

Селективность небиволола начинает снижаться при применении доз, превышающих 10 мг в день, а также у лиц с нарушенным метаболизмом данного препарата, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови.

В 65 исследованиях, включавших 2874 пациента, небиволол в качестве монотерапии оказался эффективен в 70% случаев.

Его эффективность в разных дозах (от 0,5 до 30 мг/сут) при АГ оценена в ряде исследований, включавших более 1 тыс. пациентов. Показано дозозависимое действие препарата (L.VanNueten и соавт., 1994), оптимальное антигипертензивное действие наблюдалось при использовании небиволола в дозе 5 мг/сут, при увеличении дозы до 10 мг/сут значительного повышения эффекта не отмечалось.

После приема первой дозы антигипертензивное действие наблюдается в период от 2 до 8 ч, при этом постуральной гипертензии не отмечено.

Полный эффект развивается у большинства больных через 2 нед. При длительном (в течение 3 лет) наблюдении ослабления антигипертензивного действия небиволола отмечено не было.

Фармакокинетика небиволола

При приеме внутрь небиволол быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Пища не влияет на всасывание препарата.

Биодоступность перорально введенного небиволола составляет в среднем 12% у пациентов с «быстрым» метаболизмом (эффект «первого прохождения») и бывает почти полной у пациентов с «медленным» метаболизмом. В плазме крови оба энантиомера преимущественно связаны с альбумином. Связывание в белками плазмы крови составляет для D-небиволола – 98,1%, для L-небиволола – 97,9%.

Препарат метаболизируется путем алициклического и ароматического гидроксирования; 38% принятого препарата выводятся почками (в неактивной метаболитической форме), 48% – кишечником.

Период полувыведения у пациентов с «быстрым» метаболизмом: гидроксиметаболитов – 24 ч, энантиомеров небиволола – 10 ч. У пациентов с «медленным» метаболизмом: гидроксиметаболитов – 48 ч, энантиомеров небиволола – 30–50 ч.

Антигипертензивный эффект развивается через 1–2 нед регулярного приема препарата, а в ряде случаев – через 4 нед.

Применение

Взрослым для приема внутрь поддерживающая доза составляет 2,5–5 мг/сут 1 раз утром. При необходимости суточную дозу увеличивают до 10 мг/сут.

Небиволол имеет ряд особенностей антигипертензивного действия:

- высокая эффективность при монотерапии у больных с мягкой и умеренной АГ;
- физиологическое и плавное снижение АД;
- индекс соотношения «пиковый/остаточный эффект» составляет 90%, что является оптимальным для антигипертензивных препаратов, свидетельствуя об отсутствии снижения эффективности препарата через сутки после приема;
- отсутствует синдром «отмены» при внезапном прекращении лечения: уровень АД и частоты сердечных сокращений медленно возвращаются к исходным значениям;
- при длительном применении к препарату не развивается толерантность;
- эффективность не зависит от возраста и пола;
- удобство титрования дозы;
- прием пищи не влияет на антигипертензивную эффективность.

Таким образом, небиволол обладает пятью клинически значимыми свойствами, которые выделяют его среди доступных в настоящее время β -АБ:

- сверхвысокая β_1 -селективность;
- сосудорасширяющее действие;
- высокая липофильность;
- отсутствие внутренней симпатомиметической активности;
- стимулирующий эффект в отношении β_3 -адренорецепторов, что обеспечивает позитивное влияние препарата на показатели углеводного и липидного обменов.

Ни один другой β -АБ не обладает всеми этими свойствами в совокупности.

Заключение

Суперселективный β_1 -АБ небиволол, который, кроме β -адреноблокирующего действия, способен увеличить эндогенную продукцию NO в эндотелии вследствие уменьшения его окислительной дегградации.

Благодаря своим свойствам он обеспечивает положительные гемодинамические эффекты при АГ, вызывая снижение общего периферического сопротивления и АД [22, 23].

Литература

1. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Фофанова Т.В. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? Сердечная недостаточность. 2011; 4: 76–9.

2. Преображенский Д.В., Сидоренко БА, Маренич АВ, Шатунова И.М. Диуретики в лечении артериальной гипертензии. *Cons. Provisogit.* 2002; 1 (6): 34–7.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум паблишинг, 1997; 2.
4. Брагина АЕ. Современные позиции бета-блокаторов в кардиологии: от рекомендаций к реальной практике. *Лечащий врач.* 2010; 7: 50–4.
5. Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Применение β -АБ для лечения больных с артериальной гипертензией и нарушенной моторно-эвакуаторной функцией желудка. *Клин. геронтология.* 2006; 1: 27–33.
6. Лупанов В.П. Роль β -адреноблокаторов в лечении и прогнозе жизни больных хронической ишемической болезнью сердца. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (10): 450–7.
7. Глезер М.Г. Сохранят ли первенство β -адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии. Пленум. Приложение к журналу «Сердце». β -Адреноблокаторы – спасательный круг страдающему сердцу. Перспективы и возможности. 2007; 5 (14): 4–6.
8. Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Винницкая Н.Л. Клиническое значение метаболических эффектов антигипертензивной терапии: фокус на комбинированную терапию. *Cons. Med.* 2007; 9 (12): 17–22.
9. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2003; 2 (3): 17–21.
10. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
11. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Михеева О.М. Сердечно-сосудистая патология при заболеваниях органов пищеварения. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2011; 5: 69–74.
12. Михеева О.М. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности гипотензивных препаратов при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с заболеваниями печени. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2010; 6: 95–101.
13. Михеева О.М. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с патологией органов пищеварения. *Справ. поликлин. врача.* 2010; 7: 11–5.
14. Лазебник Л.Б., Михеева О.М. Лечение артериальной гипертензии у пожилых больных с патологией органов пищеварения. *Клин. геронтология.* 2011; 17 (1): 3–7.
15. Марцевич С.Ю. Бета-адреноблокаторы: принципы терапии с позиций доказательной медицины. *Кардиология.* 2002; 4: 82–5.
16. Михеева О.М., Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А. Особенности метаболизма гипотензивных препаратов у больных с патологией органов пищеварения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009; 8 (2): 213–6.
17. Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Дроздов В.Н., Сильвестрова С.Ю. Лечение больных артериальной гипертензией при заболеваниях печени β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ. *Клин. геронтология.* 2009; 15 (1): 10–6.
18. Михеева О.М., Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Дроздов В.Н. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности антигипертензивных препаратов при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с заболеваниями органов пищеварения. *Артериальная гипертензия.* 2011; 17 (2): 169–74.
19. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. *Рус. мед. журн.* 1997; 5 (9): 551–8.
20. Новоженев В.Г., Белковский С.А., Чернов А.П. Клиническое применение бета-адреноблокаторов в кардиологии. Методические рекомендации. Под ред. А.П. Ракова. М., 2002.
21. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Бета-адреноблокаторы: взгляд 21 века. *Рус. мед. журн.* 2006; 14 (10): 737–40.
22. Силуянов В.В. Использование Небилета при лечении артериальной гипертензии. *Рецепт.* 2007; 4 (54): 65–7.
23. Sherman DG. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Pharmacological Rate Versus Rhythm Control. *Stroke* 2007; 38: 615–7.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хеми/АМенарини»

— * —