

# Дилтиазем: место в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний

*С.Е. Мясоедова*

В статье представлен обзор современных рекомендаций и основных публикаций по применению дилтиазема и Дилтиазема Ланнахер в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Раскрыт уникальный механизм действия препарата. Представлены результаты наиболее крупных клинических исследований, позволяющие рассматривать Дилтиазем Ланнахер в качестве препарата первого ряда наряду с  $\beta$ -блокаторами при стенокардии и фибрилляции предсердий, широко назначать как при изолированной систолической, так и при систолодиастолической артериальной гипертензии, в том числе протекающей с различной коморбидной патологией.

**Ключевые слова:** Дилтиазем Ланнахер, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

Значение сердечно-сосудистых заболеваний в современном мире определяется их высокой распространенностью, которая соответствует масштабам эпидемии [1]. Болезни системы кровообращения доминируют в структуре смертности населения в большинстве стран мира и остаются основной причиной смертности населения России [2]. В 2009 г. на долю этих заболеваний приходилось 56,8% всех смертей в РФ.

В настоящее время доказано, что главным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является артериальная гипертензия (АГ). В свою очередь, АГ и ее осложнения обусловлены социально-экономическими, поведенческими и метаболическими факторами риска [3]. Определено семь ведущих факторов, вносящих основной вклад в преждевременную смертность населения РФ: повышенное артериальное давление (АД) (35,5%), гиперхолестеринемия (23,0%), курение (17,1%), нездоровое питание, недостаточное употребление фруктов и овощей (12,9%), ожирение (12,5%), злоупотребление алкоголем (11,9%) и низкая физическая активность (9%) [4]. При анализе причин существенного уменьшения смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) во многих странах было выявлено, что вклад лечения больных в снижение смертности от ИБС довольно высок и составляет от 23 до 47% [5].

Артериальная гипертензия и основные факторы сердечно-сосудистого риска (сахарный диабет, дислипидемия, курение) играют центральную роль в прогрессировании коронарного атеросклероза и вызывают цепь событий, включающих развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, таких как ИБС, инфаркт миокарда, ремоделирование левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, а также хроническая болезнь почек. Этот процесс рассматривается с позиций “сердечно-сосу-

дистого континуума” [6]. Данная концепция основывается на общих механизмах развития ремоделирования сердца и сосудов, которое лежит в основе возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Указанные механизмы включают комплекс генетических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов, что и определяет комплексный подход к терапии, включающий использование комбинаций лекарственных препаратов, действие которых направлено на различные звенья патогенеза. Одним из механизмов развития АГ и прогрессирования атеросклероза является перегрузка гладкомышечных клеток сосудов кальцием, что вызывает повышение их сократимости и приводит к увеличению периферического сопротивления, а также к повреждению сосудистой стенки с развитием атеросклеротических бляшек [7]. Эта концепция является патогенетическим обоснованием для включения в комплекс лечения АГ и ее осложнений антагонистов кальция как препаратов с вазопротективными свойствами, что нашло подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях [7].

В ряду лекарственных препаратов, применяемых для лечения АГ и ее осложнений (ИБС, стенокардия, тахикардия), существенная роль принадлежит недигидропиридиновым антагонистам кальция и в особенности производному бензотиазепина – дилтиазему и дилтиазему замедленного высвобождения – Дилтиазему Ланнахер.

Антагонисты кальция действуют на цитоплазматическую мембрану, ингибируя вход кальция в клетки за счет блокады кальциевых каналов. Ионы кальция играют жизненно важную роль в сократимости мышцы сердца, гладкомышечных клеток сосудов (артериол и вен), гладкомышечных клеток внесосудистой локализации (bronхов, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих и половых путей, матки и др.). Миопластичность кальция, т.е. его способность влиять на сократимость мышц, зависит от поступления кальция в клетки. Кальций связывается с регуляторным протеином тропонином, устраняя ингибиторную активность тропомиозина, и в присутствии аденозина трифосфата обеспечивает взаимодействие между миозином

**Светлана Евгеньевна Мясоедова** – профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования Ивановской государственной медицинской академии.

Гемодинамические и электрофизиологические эффекты антагонистов кальция

| Эффекты                         | Нифедипин | Дилтиазем | Верапамил |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Коронарная вазодилатация        | ++        | ++        | +         |
| Периферическая вазодилатация    | ++++      | ++        | +++       |
| Отрицательный инотропный эффект | +         | ++        | +++       |
| AV-проводимость ↓               | ↔         | +++       | ++++      |
| ЧСС                             | ↑↔        | ↓↔        | ↓↔        |
| АД ↓                            | ++++      | ++        | +++       |
| Угнетение синусового узла       | ↔         | ++        | ++        |
| Сердечный выброс ↑              | ++        | ↔         | ↔         |

Обозначения: ЧСС – частота сердечных сокращений; AV-проводимость – атриовентрикулярная проводимость; “+” – минимальный эффект; “++++” – максимальный эффект; ↔ – нет значительных изменений; ↓ – снижение; ↑ – увеличение.

и актином с последующим сокращением мышечной клетки. Кальций поступает в клетки через так называемые медленные кальциевые каналы, которые селективны для кальция. В 1977 г. А. Fleckenstein установил, что кальциевые каналы могут селективно блокироваться классом препаратов, которые он назвал антагонистами кальция (синонимы: блокаторы кальциевых каналов, антагонисты кальциевых каналов, блокаторы входа кальция). Существует по крайней мере два типа кальциевых каналов – L и T. L-каналы активируются катехоламинами; T-каналы играют роль в деполяризации синоатриального и атриовентрикулярного узлов. T-каналы также присутствуют в гладкомышечных клетках сосудов, клетках Пуркинье и нейрогуморальных секреторных клетках. Применяемые в настоящее время антагонисты кальция классифицируют по механизму действия на две группы [8]:

– I группа – блокаторы L-каналов: не действуют на синоатриальный или атриовентрикулярный узел. К ним относятся производные дигидропиридина: нифедипин, никардипин, фелодипин, исрадиксин, амлодипин и др.;

– II группа – блокаторы L-каналов и, вероятно, некоторых T-каналов: оказывают дополнительное действие на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы. В эту группу входят два препарата: производное фенилалкиламина верапамил и производное бензотиазепина дилтиазем.

Дигидропиридиновые производные, верапамил и дилтиазем вызывают различные гемодинамические и электрофизиологические эффекты (таблица).

Дигидропиридиновые производные вызывают дилатацию коронарных артерий и артериол, а также периферических артериол и не оказывают влияния на проводимость по синоатриальному и атриовентрикулярному узлам. Они способны рефлекторно повышать частоту сердечных сокраще-

ний, увеличивать сердечный выброс. Однако нифедипин отрицательно влияет на сократимость миокарда.

Верапамил, напротив, действует преимущественно на миокард и в меньшей степени вызывает дилатацию коронарных сосудов и периферическую вазодилатацию в сравнении с дигидропиридиновыми производными. Он угнетает атриовентрикулярную проводимость, снижает частоту сердечных сокращений и имеет отрицательный инотропный эффект. Его действие подобно таковому у β-адреноблокаторов.

Дилтиазем также действует преимущественно на миокард, однако его отрицательный инотропный эффект менее выражен в сравнении с верапамилем, он в меньшей степени угнетает атриовентрикулярную проводимость, но в большей степени действует на синоатриальный узел, что обуславливает пульсурежающий эффект. В то же время дилтиазем вызывает дилатацию коронарных артерий, сравнимую с эффектом дигидропиридинов, умеренную периферическую вазодилатацию. В целом дилтиазем оказывает умеренное сбалансированное действие как на сосуды, так и на миокард и обладает антиангинальной, антиаритмической и гипотензивной активностью.

Дилтиазем хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (80–90%) и отличается хорошей биодоступностью (30–70%), однако имеет короткий период полувыведения (3–7 ч), что требует его назначения 3 раза в сутки [9]. В связи с этим в настоящее время для лечения в кардиологии используются главным образом препараты замедленного высвобождения, в частности Дилтиазем Ланнахер, применяемый в дозе 180–360 мг/сут в 2 приема.

Период полувыведения препарата Дилтиазем Ланнахер в лекарственной форме таблетки пролонгированного действия 90 и 180 мг составляет 6–11 ч. По биодоступности этот препарат превосходит верапамил замедленного высвобождения в 2 раза [10]. Выводится через кишечник с желчью (65%) и почками (35%, в том числе 2–4% в неизменном виде). Фармакокинетика дилтиазема при длительном применении не изменяется. Препарат не кумулирует и не индуцирует собственный метаболизм. У больных со стенокардией и нарушенной функцией почек фармакокинетика дилтиазема не изменяется. У больных с печеночной недостаточностью увеличивается биодоступность и удлиняется период полувыведения. В пожилом возрасте также может быть снижен клиренс дилтиазема. Препарат не выводится при гемодиализе и перитонеальном диализе [11].

Дилтиазем противопоказан при брадикардиях, синдромах слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокаде II и III степени, гипотонии, хронической сердечной недостаточности и фракции выброса <40%, беременности и лактации. Противопоказание к применению дилтиазема при хронической сердечной недостаточности обусловлено результатами исследования препарата у лиц, перенесших инфаркт миокарда, в ходе которого выявлено нара-

тание сердечной недостаточности и увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с исходно имеющейся левожелудочковой недостаточностью и низкой фракцией выброса [12].

Дилтиазем метаболизируется в печени, в основном системой цитохрома P450, преимущественно изоферментом CYP3A4, и является его слабым ингибитором. В связи с этим при назначении дилтиазема следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий с препаратами, которые имеют сходный путь печеночного метаболизма [7]. В частности, возможно повышение риска побочных эффектов при одновременном применении высоких доз симвастатина и аторвастатина, но не розувастатина, который имеет другой путь метаболизма. Клинически значимыми являются взаимодействия с дигоксином (увеличение плазменной концентрации на 20–30%), теофиллином (уменьшение метаболизма теофиллина), соком грейпфрута (уменьшение метаболизма дилтиазема) и др. При одновременном применении с амиодароном усиливаются отрицательное инотропное действие, брадикардия, нарушение проводимости, атриовентрикулярная блокада. Не рекомендуется совместное назначение дилтиазема и  $\beta$ -блокаторов в связи с возможностью развития выраженной брадикардии.

В экспериментальном исследовании недавно было выявлено новое свойство дилтиазема. Он способен предупреждать проаритмический эффект, индуцируемый противоопухолевым препаратом пазопанибом и связанный с увеличением интервала QT [13].

Возможности применения дилтиазема изучались в ряде клинических исследований, которые преимущественно были посвящены ИБС. Данные метаанализа свидетельствуют о сходной антиангинальной эффективности  $\beta$ -блокаторов и пульсурежающих антагонистов кальция [14]. В частности, имеются данные о сходной антиангинальной активности дилтиазема и метопролола, дилтиазема и ателолола [15]. Кроме того, пульсурежающие антагонисты кальция, как и  $\beta$ -блокаторы, имеют широкий спектр показаний в лечении ИБС и могут применяться при всех разновидностях стенокардии (стабильной, вазоспастической, нестабильной), при наджелудочковой тахикардии, АГ. В связи с этим в новых европейских рекомендациях по лечению стабильной ИБС недигидропиридиновые антагонисты кальция наряду с  $\beta$ -адреноблокаторами заняли место препаратов первой линии для контроля частоты сердечных сокращений и симптомов заболевания (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [16]. Вместе с тем в рекомендациях отмечено, что дилтиазем имеет преимущества перед верапамилем в лечении стенокардии напряжения, поскольку отличается более благоприятным профилем безопасности и реже вызывает побочные эффекты.

Известно, что антагонисты кальция являются препаратами выбора для лечения вазоспастической стенокардии.

С этой целью рекомендуется дилтиазем в дозе 360 мг/сут, или верапамил 240 мг/сут, или нифедипин 40–60 мг/сут [16]. При этом установлено, что Дилтиазем Ланнахер столь же эффективен, как и ретардная форма нифедипина, однако лучше переносится [17].

Продемонстрировано, что дилтиазем имеет преимущества перед  $\beta$ -блокаторами (метопролол и карведилол) в лечении больных с постоянной формой фибрилляции предсердий при сохраненной систолической функции левого желудочка, поскольку на фоне лечения этим препаратом в отличие от терапии  $\beta$ -блокаторами у пациентов не снижается физическая работоспособность по результатам кардиопульмонального нагрузочного теста и уменьшается уровень NT-proBNP (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида) [18].

Эффективность Дилтиазема Ланнахер в лечении АГ впервые была доказана в Nordic Diltiazem study [19]. Установлено, что дилтиазем так же эффективно снижает систолическое и диастолическое АД, как и  $\beta$ -блокаторы и диуретики. Кроме того, дилтиазем не уступал диуретикам и  $\beta$ -блокаторам в предупреждении фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и имел преимущества в предупреждении фатальных и нефатальных инсультов, которые достоверно реже возникали в группе дилтиазема, чем в группе препаратов сравнения. Особенно значительным было снижение частоты инсультов (на 25% в сравнении с группой диуретиков/ $\beta$ -блокаторов) в подгруппе пациентов с высоким систолическим АД (>170 мм рт. ст.) и пульсовым АД (>66 мм рт. ст.), что позволило рекомендовать этот препарат для лечения пациентов с систолической АГ и высоким кардиоваскулярным риском [20].

В современных рекомендациях по АГ нет предпочтений для использования какого-либо препарата, принадлежащего к пяти основным группам (диуретики,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина), поскольку имеются доказательства антигипертензивной эффективности и положительного влияния на прогноз в виде снижения частоты сердечно-сосудистых событий для каждой из этих групп [21]. Дилтиазем Ланнахер включен в число основных препаратов для лечения АГ и рекомендуется для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии в виде монотерапии или в определенных комбинациях с другими препаратами (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Преимущественные показания к его назначению:

- сопутствующая ИБС, стенокардия;
- атеросклероз сонных артерий;
- суправентрикулярная аритмия, в том числе фибрилляция предсердий;
- изолированная систолическая АГ как без поражения, так и с поражением органов-мишеней, а также при наличии сопутствующих заболеваний, кроме хронической

сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (<40%);

- метаболический синдром.

При метаболическом синдроме дилтиазем замедленного высвобождения является препаратом второго ряда после ИАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), так как подобно блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не увеличивает инсулинорезистентность (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). У таких пациентов, а также при АГ II–III степени и высоком/очень высоком риске дилтиазем замедленного высвобождения, как правило, применяется в составе комбинированной двойной (дилтиазем замедленного высвобождения + ИАПФ/АРА) или тройной (дилтиазем замедленного высвобождения + ИАПФ/АРА + тиазидный диуретик) терапии.

Дилтиазем замедленного высвобождения также рассматривается как препарат второго ряда после блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении пациентов с сахарным диабетом и диабетической нефропатией, поскольку уменьшает альбуминурию и в комбинации с ИАПФ/АРА замедляет прогрессирование нефропатии [22]. Позднее было выявлено, что ренопротективный эффект дилтиазема при сахарном диабете 2-го типа не связан с антигипертензивным действием и метаболической нейтральностью этого препарата и максимально проявляется в комбинации с ИАПФ [23]. Поэтому комбинацию ИАПФ и дилтиазема замедленного высвобождения следует рекомендовать пациентам с сахарным диабетом 2-го типа с микроальбуминурией.

Безусловно, приоритетной группой для назначения дилтиазема замедленного высвобождения являются пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В ряде исследований было доказано, что у этих пациентов препарат значительно улучшает легочную гемодинамику, не вызывая при этом кислородной недостаточности, снижает частоту сердечных сокращений и является препаратом выбора в лечении ХОБЛ с суправентрикулярной тахикардией [24]. Дилтиазем эффективен также в устранении болевых и безболевых эпизодов у больных ИБС с ХОБЛ [25].

Имеются сообщения об эффективности дилтиазема, но не верапамила в лечении кожного кальциноза у больных системными заболеваниями соединительной ткани [26, 27].

Таким образом, Дилтиазем Ланнахер отличается уникальным механизмом действия, объясняющим сочетание пульсурежающего и антиаритмического эффекта с умеренно выраженной вазодилатацией периферических и коронарных сосудов. В настоящее время расширились показания для его применения при ИБС, при этом он рассматривается наряду с  $\beta$ -блокаторами в качестве препарата первого ряда в лечении стенокардии напряжения и сохраняет приоритет перед другими препаратами при ва-

зоспастической стенокардии, постоянной форме фибрилляции предсердий при сохраненной систолической функции левого желудочка. Дилтиазем Ланнахер входит в число основных препаратов для лечения АГ. Применяется в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии преимущественно для лечения изолированной систолической АГ у лиц пожилого возраста и у больных систолодиастолической АГ, в том числе с разнообразной коморбидной патологией: сопутствующей ИБС, стенокардией, наджелудочковыми нарушениями ритма, атеросклерозом сонных артерий, метаболическим синдромом, диабетической нефропатией, ХОБЛ.

### Список литературы

1. Gazino J.M. Global burden of cardiovascular disease // Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia, 2008. V. 1. P. 1–22.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Межд. журн. сердца и сосудистых заболеваний. 2013. № 1. С. 3–10.
3. World Health Organization. A Global Brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis. Geneva, 2013.
4. Marquez P.V. Dying Too Young. Addressing Premature Mortality and Ill Health due to Non-Communicable Diseases and Injuries in the Russian Federation (Summary). Washington, D.C., 2005. [http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/WDS/IB/2006/02/10/000160016\\_20060210125603/Rendered/PDF/323770v10RU0Wh1ung1Summary01PUBLIC1.pdf](http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/WDS/IB/2006/02/10/000160016_20060210125603/Rendered/PDF/323770v10RU0Wh1ung1Summary01PUBLIC1.pdf)
5. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000 // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. № 23. P. 2388–2398.
6. Подзолков В.И., Булатов В.А. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии // Рус. мед. журн. 2008. № 11. С. 1517–1523.
7. Fleckenstein-Grün G., Frey M., Thimm F. et al. Calcium overload – an important cellular mechanism in hypertension and arteriosclerosis // Drugs. 1992. V. 44. Suppl. 1. P. 23–30.
8. Khan M.G. Cardiac Drug Therapy. 7th ed. N.Y., 2007.
9. Осадчий К.К. Блокаторы кальциевых каналов // Кардиология. Национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М., 2007. С. 308–319.
10. Галявич А.С. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии // Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М., 2005. С. 634–643.
11. Дилтиазем Ланнахер. Инструкция по медицинскому применению препарата // Medi.ru. <http://medi.ru/doc/g3710.htm>
12. Goldstein R.E., Boccuzzi S.J., Cruess D., Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group // Circulation. 1991. V. 83. № 1. P. 52–60.
13. Akman T., Erbas O., Akman L., Yilmaz A.U. Prevention of pazonib-induced prolonged cardiac repolarization and proarrhythmic effects // Arq. Bras. Cardiol. 2014. V. 103. № 5. P. 403–409.
14. Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T. et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina // JAMA. 1999. V. 281. № 20. P. 1927–1936.
15. Steffensen R., Grande P., Pedersen F., Haunso S. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia // Int. J. Cardiol. 1993. V. 40. № 2. P. 143–153.
16. Рабочая группа по лечению стабильной ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца.

- ESC 2013 // Рос. кардиол. журн. 2014. № 7(111). С. 7–79. [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/IBS\\_rkj\\_7\\_14.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/IBS_rkj_7_14.pdf)
17. Higuma T., Oikawa K., Kato T. et al. Comparison of the effects of long-acting nifedipine CR and diltiazem R in patients with vasospastic angina: aomori coronary spastic angina study // J. Cardiol. 2010. V. 56. № 3. P. 354–360.
  18. Ulimoen S.R., Enger S., Pripp A.H. et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation // Eur. Heart J. 2014. V. 35. № 8. P. 517–524.
  19. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // Lancet. 2000. V. 356. № 9227. P. 359–365.
  20. Kjeldsen S.E., Hedner T., Syvertsen J.O. et al. NORDIL Study Group Influence of age, sex and blood pressure on the principal endpoints of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study // J. Hypertens. 2002. V. 20. № 6. P. 1231–1237.
  21. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // Рос. кардиол. журн. 2014. № 1(105). С. 7–94. <http://scardio.ru/content/Guidelines/ESChypertension2013.pdf>
  22. Vivian E.M., Rubinstein G.B. Pharmacologic management of diabetic nephropathy // Clin. Ther. 2002. V. 24. № 11. P. 1741–1756.
  23. Pérez-Maraver M., Carrera M.J., Micaló T. et al. Renoprotective effect of diltiazem in hypertensive type 2 diabetic patients with persistent microalbuminuria despite ACE inhibitor treatment // Diabetes Res. Clin. Pract. 2005. V. 70. № 1. P. 13–19.
  24. Fang B., Wang C., Dai H. The effects of diltiazem on pulmonary hemodynamics and oxygenation in copd induced pulmonary hypertension // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 1998. V. 78. № 10. P. 779–781.
  25. Chicherina E.N., Malykh S.V. Drug correction of myocardial ischemia in patients with chronic obstructive bronchitis // Probl Tuberk Bolezn Legk. 2003. V. 11. P. 19–22.
  26. Palmieri G.M., Sebes J.J., Aelion J.A. et al. Treatment of calcinosis with diltiazem // Arthritis Rheum. 1995. V. 38. № 11. P. 1646–1654.
  27. Balin S.J., Wetter D.A., Andersen L.K., Davis M.D. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996–2009 // Arch. Dermatol. 2012. V. 148. № 4. P. 455–462.

## Монографии издательства "Атмосфера"



### Рефрактерная артериальная гипертензия. Авторы Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю.

Первая в России монография, полностью посвященная рефрактерной артериальной гипертензии. Подробно рассмотрены эпидемиология рефрактерной артериальной гипертензии, механизмы ее развития, поражение органов-мишеней. Отдельные главы посвящены проблеме ожирения и метаболического синдрома, а также синдрому обструктивного апноэ во сне. В главах по лечению рефрактерной артериальной гипертензии представлены перечень мероприятий по изменению образа жизни, нормализации массы тела, подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии, включая денервацию почечных артерий и электростимуляцию барорецепторов каротидного синуса. Представлен богатейший собственный опыт коллектива Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ "РКНПК" МЗ РФ по диагностике и лечению рефрактерной артериальной гипертензии. 256 с., ил., табл.

*Для кардиологов, сомнологов, диетологов, эндокринологов, кардиохирургов, кардионеврологов, кардиопульмологов, терапевтов, всех практикующих врачей, имеющих отношение к обследованию и лечению больных артериальной гипертензией, руководителей здравоохранения.*



### Интенсивная терапия в пульмонологии / Под ред. Авдеева С.Н. (Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Двухтомная монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с интенсивной терапией в пульмонологии. В первом томе представлены разделы, рассматривающие дыхательную недостаточность (ДН), ургентную кислородотерапию, применение инвазивной и неинвазивной вентиляции легких при ДН, ингаляционную терапию, интенсивную терапию при обострении хронической обструктивной болезни легких, астматическом статусе, остром респираторном дистресс-синдроме, тяжелой внебольничной и нозокомиальной пневмонии. Во втором томе рассмотрены проблемы интенсивной терапии при аспирационной пневмонии и аспирационных синдромах, тяжелых формах гриппа, травмах грудной клетки, сепсисе, острой ДН при неинфекционных диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, особенности интенсивной терапии при тромбоэмболии легочных артерий, кровохарканье и легочном кровотечении, плевральных выпотах, пневмотораксе, ДН при нервно-мышечных заболеваниях и многое другое. Т. 1, 304 с., ил., табл. Т. 2, 312 с., ил., табл.

*Для пульмонологов, терапевтов, хирургов, реаниматологов, клиницистов и врачей общей практики.*



### Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях (Серия "Двигательные расстройства"). Авторы Илпарюшкин С.Н., Четкин А.О., Федотова Е.Ю.

Монография посвящена ультразвуковой оценке ряда диагностически значимых нейровизуализационных феноменов при основных экстрапирамидных заболеваниях – идиопатическом и атипичном паркинсонизме, эссенциальном треморе, дистонии, наследственных нейродегенерациях, проявляющихся двигательными расстройствами и др. Обобщена роль наиболее информативных на сегодняшний день биомаркеров экстрапирамидных заболеваний, подробно рассмотрены методические аспекты применения ультразвука при исследовании структур головного мозга, представлен большой собственный опыт авторов в области транскраниальной сонографии у пациентов с экстрапирамидными заболеваниями с особым акцентом на изучении болезни Паркинсона. 176 с., ил., табл.

*Для неврологов, специалистов в области ультразвуковой диагностики, рентгенологов, нейрофизиологов, а также клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.*