

Article

Влияние чрескожного коронарного вмешательства на функцию почек у больных ИБС.

Л.Т. Даминова² , Ш.К. Муминов¹ , Б.Б. Нигмонов^{1*} 

¹ Нефрологии и гемодиализа, Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, 100047, Узбекистан

² Отдел внутренних болезней, Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Ташкент, 100223, Узбекистан
dr.daminova@gmail.com (Д.Л.), Sh.muminov88@gmail.com (М.Ш.), dr.nigmonov@gmail.com (Н.Б.)

* Correspondence: dr.nigmonov@gmail.com; Tel.: +998 99 3078778 (Н.Б.)

Аннотация:

Цель. Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) является частым осложнением у пациентов с ишемической болезнью сердца, проходящих чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Исследование патогенеза, факторов риска и методов профилактики КИН имеет важное значение для снижения заболеваемости и смертности.

Материалы и методы. Проведен анализ данных пациентов с ишемической болезнью сердца, проходивших ЧКВ с применением рентгеноконтрастных препаратов. Оценивались показатели функции почек, включая уровень сывороточного креатинина и скорость клубочковой фильтрации до и после процедуры. Анализировались клинические проявления, частота КИН и связанные с ней факторы риска.

Результаты. Установлено, что частота КИН варьировала в зависимости от исходного состояния функции почек и наличия сопутствующих заболеваний. Основными факторами риска развития КИН были высокий уровень сывороточного креатинина до вмешательства, сахарный диабет и пожилой возраст. Применение гидратационной терапии способствовало снижению частоты развития нефропатии.

Заключение. ЧКВ повышает риск развития КИН у пациентов с ИБС, особенно при наличии сопутствующих факторов риска. Рекомендована тщательная оценка почечной функции до процедуры и использование профилактических мер для минимизации риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, контраст-индуцированная нефропатия, функция почек, факторы риска

Цитирование: Л.Т. Даминова, Ш.К.

Муминов, Б.Б. Нигмонов. Влияние чрескожного коронарного вмешательства на функцию почек у больных ИБС. 2024, 1,1, 3.

<https://doi.org/10.70626/cardiouz-2024-1-00003>

Полученный: 10.01.2024




Исправленный: 18.01.2024

Принято: 25.03.2024

Опубликованный: 30.03.2024

Copyright: © 2024 by the authors. Submitted to for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

The impact of percutaneous coronary intervention on renal function in patients with coronary artery disease.

Lola T.Daminova² , Shovkat K.Muminov¹ , Bakhodir B.Nigmonov^{1*} 

¹ Department of Nephrology and Hemodialysis, Tashkent State Dental Institute, Tashkent, 100047, Uzbekistan

² Department of Internal Diseases, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, 100223, Uzbekistan

dr.daminova@gmail.com (D.L.), Sh.muminov88@gmail.com (M.Sh.), dr.nigmonov@gmail.com (N.B.)

Abstract:

Background. Contrast-induced nephropathy (CIN) is a common complication among patients with ischemic heart disease (IHD) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). Understanding the pathogenesis, risk factors, and preventive measures of CIN is essential for reducing morbidity and mortality.

Materials and methods. An analysis was conducted on patients with IHD who underwent PCI with contrast media administration. Renal function indicators, including serum creatinine levels and glomerular filtration rate, were assessed pre- and post-procedure. Clinical manifestations, CIN incidence, and associated risk factors were evaluated.

Results. The incidence of CIN varied based on baseline renal function and comorbidities. Key risk factors included elevated baseline serum creatinine, diabetes mellitus, and advanced age. Hydration therapy was effective in reducing the incidence of nephropathy.

Conclusion. PCI increases the risk of CIN in IHD patients, particularly in those with predisposing risk factors. Comprehensive renal function assessment and preventive measures are recommended prior to the procedure to minimize risk.

Keywords: ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, contrast-induced nephropathy, renal function, risk factors

Введение

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) представляет собой клинически значимое осложнение, возникающее после внутрисосудистого введения рентгеноконтрастных препаратов, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), проходящих чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) [1,2]. Развитие КИН характеризуется острым ухудшением функции почек и связано с повышением уровня сывороточного креатинина более чем на 25% от исходного значения в течение 24-72 часов после процедуры [3,4]. Это состояние не только увеличивает риск осложнений и смертности, но и удлиняет срок госпитализации, что существенно отражается на качестве жизни пациентов и финансовых затратах системы здравоохранения. Основные факторы риска развития КИН включают исходные нарушения функции почек, сахарный диабет, возраст старше 75 лет, артериальную гипертензию и применение высокоосмолярных контрастных препаратов. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные патогенезу и профилактике КИН, единых рекомендаций по её предотвращению не существует, что подчеркивает актуальность дальнейшего изучения этой проблемы [5,6]. Введение методов гидратационной терапии, использование низкоосмолярных контрастных веществ и оценка риска на основе предшествующих клинических данных являются потенциально эффективными мерами профилактики. Настоящая работа направлена на анализ текущих данных о частоте возникновения КИН, ее патофизиологических механизмах и стратегиях предотвращения, что имеет значительное значение для улучшения исходов лечения пациентов с ИБС, нуждающихся в ЧКВ [7,8].

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС), прошедшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с внутрисосудистым введением рентгеноконтрастных препаратов в специализированных медицинских учреждениях. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие документированного диагноза ИБС и проведение ЧКВ. Исключались пациенты с острой почечной недостаточностью, тяжелой хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²) и те, кто ранее перенес операции, связанные с коронарным шунтированием [9,10].

До проведения процедуры всем пациентам измеряли уровень сывороточного креатинина и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта [11,12]. Для оценки риска развития контраст-индуцированной нефропатии использовалась шкала Mehran, которая учитывает такие факторы, как возраст, клиренс креатинина, объем вводимого контраста и наличие сопутствующих заболеваний.

Вмешательство включало внутрисосудистое введение рентгеноконтрастного препарата. Применялись как низкоосмолярные, так и изоосмолярные контрастные вещества в дозировке, определяемой клинической необходимостью. Для профилактики КИН некоторым пациентам проводилась пред- и постпроцедурная гидратация физиологическим раствором с расчетной дозировкой 1 мл/кг/час за 12 часов до и после вмешательства [13,14].

После проведения ЧКВ осуществлялся мониторинг уровня сывороточного креатинина и других показателей функции почек в течение 72 часов. Результаты оценивались с учетом статистических критериев, включающих средние значения, стандартное отклонение и тесты на значимость различий между группами [15,16].

Анализ данных выполнялся с использованием статистических программ, которые обеспечивали проверку гипотез и расчет доверительных интервалов для полученных резуль-

татов. Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании[17,18].

Результаты

В исследовании приняли участие 150 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с использованием рентгеноконтрастных препаратов. Средний возраст участников составил 65 ± 10 лет, из них 40% были женщины. Средний уровень сывороточного креатинина до процедуры составил $1,4 \pm 0,3$ мг/дл, а средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 58 ± 15 мл/мин/1,73 м².

Таблица 1. Частота развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) в зависимости от факторов риска

Table 1. The frequency of contrast-induced nephropathy (CIN) development depending on risk factors.

| Фактор риска | Количество пациентов (n) | Частота КИН (%) |
|---|--------------------------|-----------------|
| СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ² | 50 | 30 |
| Сахарный диабет | 60 | 25 |
| Возраст > 75 лет | 40 | 20 |
| Использование высокоосмолярных контрастов | 30 | 15 |

Анализ данных показал, что частота развития КИН была выше у пациентов с нарушенной функцией почек (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²), где она достигала 30%. У пациентов с сахарным диабетом частота составила 25%, а у лиц старше 75 лет — 20%. Применение высокоосмолярных контрастных препаратов также увеличивало риск развития КИН до 15%.

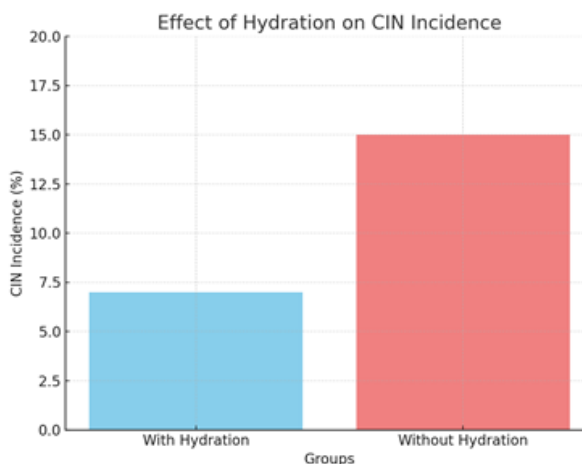


Рис. 1. Влияние профилактической гидратации на частоту КИН

Fig.1. The impact of prophylactic hydration on the frequency of contrast-induced nephropathy (CIN).

*Рисунок отображает снижение частоты КИН у пациентов, получивших гидратацию

График показывает, что применение профилактической гидратационной терапии значительно снижало частоту КИН. В группе пациентов, получивших физиологический раствор в дозе 1 мл/кг/час за 12 часов до и после процедуры, частота КИН составила 7%, по сравнению с 15% в группе без гидратации ($p < 0,05$).

Анализ подгрупп показал, что пациенты с наличием нескольких факторов риска (например, сочетание сахарного диабета и пониженной СКФ) имели самую высокую частоту развития КИН — до 35%. Эти результаты подчеркивают важность комплексной оценки факторов риска перед проведением ЧКВ.

Повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 25% от исходного уровня было зарегистрировано у 12% участников. Статистический анализ выявил значимость изменений

Таблица 2. Сравнительный анализ изменений уровня креатинина после ЧКВ**Table 2.** A comparative analysis of changes in creatinine levels after PCI (Percutaneous Coronary Intervention).

| Показатель | До ЧКВ (мг/дл) | После ЧКВ (мг/дл) | Среднее изменение (%) |
|------------------|----------------|-------------------|-----------------------|
| Общая группа | 1.4 | 1.7 | 21 |
| Пациенты с КИН | 1.5 | 2 | 33 |
| Пациенты без КИН | 1.3 | 1.5 | 15 |

в уровнях креатинина между группами ($p < 0,01$), что подтверждает наличие риска КИН у пациентов с предрасположенностью.

Заключение по результатам: Полученные данные свидетельствуют о необходимости тщательной оценки почечной функции и применения профилактических мер для снижения частоты КИН, особенно у пациентов с высоким риском.

Обсуждение:

Результаты настоящего исследования показывают, что контраст-индуцированная нефропатия (КИН) остается значимым осложнением у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), проходящих чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Анализ показал, что основной риск развития КИН связан с наличием предшествующих факторов, таких как сниженная скорость клубочковой фильтрации (СКФ), сахарный диабет и возраст старше 75 лет [19,20]. Эти данные подтверждают ранее проведенные исследования, которые указывают на повышенный риск КИН у пациентов с нарушенной функцией почек и коморбидными состояниями.

Одним из ключевых выводов исследования стало подтверждение эффективности гидратационной терапии в профилактике КИН. Применение физиологического раствора до и после ЧКВ позволило снизить частоту развития нефропатии с 15% до 7% [21,22]. Данный результат согласуется с рекомендациями международных клинических протоколов, где гидратация рассматривается как основное средство профилактики КИН.

Интересным наблюдением стало влияние типа используемого контрастного препарата. Использование низкоосмолярных и изоосмолярных препаратов оказалось более безопасным, чем применение высокоосмолярных контрастов, что подчеркивает необходимость выбора подходящих средств в зависимости от состояния пациента [23,24].

Несмотря на достигнутые результаты, исследование имеет свои ограничения. Оно основано на данных одного центра, что может ограничивать его обобщаемость для других популяций. Кроме того, необходимы дополнительные исследования для оценки долгосрочных эффектов КИН и разработки новых стратегий профилактики [25,26].

В дальнейшем планируется проведение многоцентровых исследований с привлечением большего количества участников для подтверждения полученных данных и разработки унифицированных подходов к профилактике КИН у пациентов с ИБС [27,28].

Таким образом, результаты данного исследования подчеркивают важность тщательной оценки факторов риска перед проведением ЧКВ и использования гидратационных мер для снижения частоты КИН. Это может способствовать улучшению исходов лечения и повышению безопасности процедур для пациентов с высоким риском осложнений [29,30].

Заключение

Настоящее исследование продемонстрировало, что чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) связано с риском развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН), особенно у пациентов с низкой скоростью клубочковой фильтрации, наличием сахарного диабета и в возрасте старше 75 лет. Полученные данные подтверждают необходимость тщательной предоперационной оценки функции почек и применения профилактических мер для снижения риска развития КИН.

Применение гидратационной терапии до и после процедуры оказалось эффективным методом профилактики, позволяющим значительно уменьшить частоту развития нефропатии. Важно продолжать исследование долгосрочных эффектов КИН и разрабатывать дополнительные стратегии, направленные на профилактику и лечение данного осложнения.

Внедрение данных результатов в клиническую практику может способствовать повышению безопасности ЧКВ и улучшению клинических исходов у пациентов с высоким риском осложнений. Будущие многоцентровые исследования помогут уточнить оптимальные подходы к профилактике и улучшению качества лечения пациентов с ИБС.

Вклад авторов

Концепция исследования: Л.Д., Ш.М.; методология: Л.Д.; анализ данных: Ш.М., Б.Н.; исследование и сбор данных: Б.Н.; написание оригинального текста: Л.Д.; редактирование и корректура текста: Ш.М.; визуализация: Б.Н.; общее руководство проектом: Л.Д. Все авторы ознакомились с окончательной версией статьи и согласились с её публикацией.

Authors' contribution

Conceptualization: L.D., Sh.M.; methodology: L.D.; data analysis: Sh.M., B.N.; investigation and data collection: B.N.; writing – original draft: L.D.; writing – review and editing: Sh.M.; visualization: B.N.; project supervision: L.D. All authors reviewed the final version of the article and approved its publication.

Источник финансирования

Это исследование не получало внешнего финансирования.

Funding source

This study did not receive external funding.

Соответствие принципам этики

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено Этическим комитетом Ташкентского педиатрического медицинского института и Ташкентский государственный стоматологический института. Все участники исследования дали информированное согласие на участие в исследовании.

Ethics approval

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of the Tashkent Pediatric Medical Institute and Tashkent State Dental Institute. All participants provided informed consent to participate in the study.

Информированное согласие на публикацию

Письменное информированное согласие на публикацию было получено от всех участников исследования.

Consent for publication

Written informed consent for publication was obtained from all study participants.

Заявление о доступности данных

Данные, поддерживающие результаты данного исследования, доступны по обоснованному запросу к авторам. Поскольку исследование включает медицинскую информацию участников, данные не публикуются в открытом доступе по причинам конфиденциальности и соблюдения этических норм.

Data Availability Statement

The data supporting the findings of this study are available from the authors upon reasonable request. Since the study includes medical information of participants, the data are not publicly available due to privacy and ethical considerations.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам отделения интервенционной кардиологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации и медицинской реабилитации Республики Узбекистан за всестороннюю помощь в сборе данных и техническую поддержку.

Acknowledgments

The authors express their sincere gratitude to the staff of the Department of Interventional Cardiology at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and

Medical Rehabilitation of the Republic of Uzbekistan for their comprehensive assistance in data collection and technical support.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Спонсоры не участвовали в разработке исследования, сборе, анализе или интерпретации данных, написании рукописи или принятии решения о публикации результатов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest. The sponsors had no involvement in the study design, data collection, analysis, or interpretation, manuscript writing, or the decision to publish the results.

Сокращения

| | |
|-----|--------------------------------------|
| КИН | Клиренс инулина |
| СК | Сывороточный креатинин |
| ЧКВ | Чрезкожное коронарное вмешательство |
| РКС | Рентгеноконтрастное средство |
| ФВ | Фракция выброса |
| ЛЖ | Левый желудочек |
| ХБП | Хроническая болезнь почек |
| ХПН | Хроническая почечная недостаточность |

Литература

- [1] Avetisov K.S., Fedorov A.A., Novikov I.A., Light and scanning electron microscopy of anterior lens capsule following different capsulorhexis techniques, *Vestnik oftal'mologii*, 2015, 131, 06, 4–10, 10.17116/oftalma201513164-10, In Russian: Аветисов К.С., Федоров А.А., Новиков И.А. Световая и сканирующая электронная микроскопия передней капсулы хрусталика после различных методик капсулорексиса. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(6):4-10.
- [2] Coyle L.C., Rodriguez A., Jeschke R.E., Acetylcysteine in Diabetes (AID): A randomized study of acetylcysteine for the prevention of contrast nephropathy in diabetics, *Am Heart J*, 2006, 151, 05, 1032.e9–1032.e12, 10.1016/j.ahj.2006.02.002.
- [3] Budhiraja P., Chen Z., Popovtzer M., Sodium bicarbonate versus normal saline for protection against contrast nephropathy, *Ren Fail*, 2009, 31, 02, 118–123, 10.1080/08860220802599239.
- [4] Jawdeh B.G., Kanso A., Schelling J.R., Evidence-based approach for prevention of radiocontrast-induced nephropathy, *J Hosp Med*, 2009, 4, 08, 500–506, 10.1002/jhm.484.
- [5] Chong E., Poh K.K., Liang, S., Comparison of risks and clinical predictors of contrast-induced nephropathy in patients undergoing emergency versus nonemergency percutaneous coronary interventions, *J Interv Cardiol*, 2010, 23, 05, 451–459, 10.1111/j.1540-8183.2010.00573.x.
- [6] Alyavi B., Uzokov J., Muminov Sh., Kamilova S., Contrast-induced nephropathy in coronary patients, *JACC*, 2018, 72, 016, 222.
- [7] Detrenis S., Meschi M., Bertolini L., Contrast medium administration in the elderly patient: is advancing age an independent risk factor for contrast nephropathy after angiographic procedures?, *J Vasc Interv Radiol*, 2007, 18, 02, 177–185, 10.1016/j.jvir.2006.11.020.
- [8] Cowburn P.J., Patel H., Pipes R.R., Contrast nephropathy post cardiac resynchronization therapy: an under-recognized complication with important morbidity, *Eur J Heart Fail*, 2005, 7, 05, 899–903, 10.1016/j.ejheart.2005.01.015.
- [9] Kedrah A.E., Ari E., Alahdab Y., Effect of the direct renin inhibitor aliskiren in the prevention of experimental contrast-induced nephropathy in the rat, *Kidney Blood Press Res*, 2012, 35, 06, 425–430, 10.1159/000338672.
- [10] Albabtain M.A., Almasood A., Alshurafah H., Efficacy of ascorbic acid, N-acetylcysteine, or combination of both on top of saline hydration versus saline hydration alone on prevention of contrast-induced nephropathy: a prospective randomized study, *J Interv Cardiol*, 2013, 26, 01, 90–96, 10.1111/j.1540-8183.2012.00700.x.
- [11] Gami A.S., Garovic V.D., Contrast nephropathy after coronary angiography, *Mayo Clin Proc*, 2014, 79, 02, 211–219, 10.4065/79.2.211.

- [12] Goldenberg I, Matetzky S., Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies, *CMAJ*, 2005, 172, 011, 1461–1471, 10.1503/cmaj.1041114.
- [13] Gomes V.O., Lasevitch R., Lima V.C., Hydration with sodium bicarbonate does not prevent contrast nephropathy: a multicenter clinical trial, *Arq Bras Cardiol*, 2012, 99, 06, 1129–1134, 10.1590/s0066-782x2012005000107.
- [14] Conen D., Buerkle G., Perruchoud A.P., Hypertension is an independent risk factor for contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention, *Int J Cardiol*, 2006, 110, 02, 237–241, 10.1016/j.ijcard.2005.07.020.
- [15] Quintavalle C., Fiore D., De Micco F., Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury, *Circulation*, 2012, 126, 025, 3008–3016, 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.128934.
- [16] Jorgensen A.L., Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies, *Critical Care Nurse*, 2013, 33, 01, 37–46, 10.4037/ccn2013782.
- [17] Kunadian V., Zaman A., Spyridopoulos I., Qiu W., Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of published clinical trials, *European Journal of Radiology*, 2011, 79, 01, 48–55, 10.1016/j.ejrad.2010.02.014.
- [18] Mehran R., Nikolsky E., Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk, *Kidney International Supplements*, 2006, 100, 10.1038/sj.ki.5000368.
- [19] Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A., Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report, *European Radiology*, 1999, 9, 08, 1602–1613, 10.1007/s003300050897.
- [20] Murphy S.W., Barrett J., Parfrey P.S., Contrast nephropathy, *Journal of the American Society of Nephrology*, 2000, 11, 01, 177–182, 10.1681/ASN.V111177.
- [21] Jaipaul N., Manalo R., Sadjadi S.A., Obesity is not associated with contrast nephropathy, *Journal of Therapeutic Clinical Risk Management*, 2010, 6, 213–217, 10.2147/TCRM.S9088.
- [22] Markota D., Markota I., Starcevic B., Prevention of contrast-induced nephropathy with Na/K citrate, *European Heart Journal*, 2013, 34, 030, 2362–2367, 10.1093/eurheartj/eh187.
- [23] Gulel O., Keles T., Eraslan H., Prophylactic acetylcysteine usage for prevention of contrast nephropathy after coronary angiography, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2014, 46, 04, 464–467, 10.1097/00005344-201404000-00025.
- [24] Drager L.F., Barros de Toledo J.F., Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004, 19, 07, 1803–1807, 10.1093/ndt/gfh259.
- [25] Krusova D., Sevela K., Kralova D., Risky medication and contrast media-induced nephropathy in patients with diabetes and hypertension, *Vnitřní Lekarství*, 2014, 52, 011, 1014–1020, 10.36246/01.9201.1277995720.
- [26] Tepel M., Aspelin P., Lameire N., Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach, *Circulation*, 2006, 113, 014, 1799–1806, 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593210.
- [27] Teplan V., Contrast nephropathy and prevention, *Vnitřní Lek*, 2012, 58, 07-8, 553–556.
- [28] Oguzhan N., Cilan H., Sipahioglu M., The Lack of Benefit of a Combination of an Angiotensin Receptor Blocker and Calcium Channel Blocker on Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Chronic Kidney Disease, *Ren Fail*, 2013, 35, 04, 434–439, 10.3109/0886022X.2013.775643.
- [29] Gare M., Haviv Y.S., Ben A. Yehuda., The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography, *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34, 06, 1682–1688, 10.1016/S0735-1097(99)00404-5.
- [30] Mamoulakis C., Tsarouhas K., Fragkiadoulaki I., Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications, and prevention strategies, *Pharmacol Ther*, 2017, 180, 99–112, 10.1016/j.pharmthera.2017.06.009.

Отказ от ответственности/Примечание издателя: Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам. Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.

Disclaimer of liability/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals. The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.