

УДК: 616.127-005.4-009.72-08

ФАРМАКОТЕРАПИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

В.А. Снежицкий

Кафедра госпитальной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В работе приведены сведения о современных принципах фармакоterapiи стенокардии основными группами патогенетических лекарственных средств. Рассматривается лечение стенокардии препаратами, улучшающими прогноз заболевания и влияющими на качество жизни больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, лечение.

The article shows the data on modern principles of treatment for angina pectoris by basic groups of pathogenetic drugs. Pharmacological treatment by medicines improving prognosis and quality of life has been presented.

Key words: ischemic heart disease, angina pectoris, treatment.

Определение и причины стенокардии

Стенокардия – клинический синдром, проявляющийся чувством стеснения или болью в грудной клетке сжимающего, давящего характера, которая локализуется чаще всего за грудиной и может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастрий. Боль провоцируется физической нагрузкой (ФН), выходом на холод, обильным приемом пищи, эмоциональным стрессом, проходит в покое, устраняется приемом нитроглицерина в течение нескольких секунд или минут.

Стенокардия обусловлена проходящей ишемией миокарда, развивается при несоответствии между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой коронарным кровотоком. Морфологическим субстратом стенокардии практически всегда являются атеросклеротические сужения коронарных артерий. Стенокардия появляется во время ФН или стрессовых ситуаций, при наличии сужения просвета коронарной артерии не менее, чем на 50-70%. В редких случаях стенокардия может развиваться при отсутствии видимого стеноза в коронарных артериях, но в таких случаях почти всегда имеют место ангиоспазм или нарушения функции эндотелия коронарных сосудов.

Эпидемиология

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах. Смертность от болезней системы кровообращения в Республике Беларусь составила в 2005 г. 56% смертности от всех причин [1]. Из них около половины приходится на смертность от ИБС.

ИБС может дебютировать остро возникновением инфаркта миокарда или даже внезапной смертью, но нередко она сразу переходит в хроническую форму. В таких случаях одним из ее основных проявлений является стенокардия напряжения. По данным Фремингемского исследования, стенокардия напряжения служит первым симптомом ИБС у мужчин в 40,7% случаев, у женщин – в 56,5%.

Прогноз

Смертность больных стабильной стенокарди-

ей (СС) составляет около 2% в год, у 2-3% больных ежегодно возникает нефатальный инфаркт миокарда (ИМ). Больные с диагнозом СС умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем лица, не имеющие этого заболевания. Данные ГНИЦ профилактической медицины свидетельствуют, что мужчины, страдающие стенокардией, в среднем живут на 8 лет меньше по сравнению с теми, у кого данная патология отсутствует.

Факторы риска

Атеросклероз коронарных артерий, клиническим проявлением которого является стенокардия, – многофакторное заболевание. Риск развития атеросклероза существенно увеличивается при наличии таких факторов риска (ФР), как мужской пол, пожилой возраст, дислипотеидемии (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет (СД), нарушение тромбообразования, недостаточная физическая активность, избыточная масса тела, злоупотребление алкоголем. Важно отметить, что после появления у человека признаков ИБС или другого заболевания, связанного с атеросклерозом, ФР продолжают действовать, способствуя прогрессированию болезни и ухудшая прогноз; поэтому коррекция ФР у больного должна быть составной частью тактики лечения и профилактики.

На практике врачам часто приходится иметь дело с пациентами, у которых присутствуют два и более ФР одновременно. Поэтому, даже если уровень каждого из них будет повышен умеренно, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у такого человека может быть высоким из-за сочетанного влияния этих ФР друг на друга. В связи с этим, оценивая риск развития ССЗ, следует учитывать все имеющиеся у данного пациента основные ФР и их вклад в формирование суммарного показателя.

Лечение

Лечение стенокардии преследует две основные цели [2]. Первая – улучшить прогноз и предупредить возникновение ИМ или внезапной смерти (ВС), и, соответственно, увеличить продолжитель-

ность жизни. Вторая – уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии для улучшения качества жизни. Приоритет принадлежит терапии, направленной на снижение риска осложнений и смерти.

Лекарственные препараты, улучшающие прогноз у больных стенокардией, рекомендуются всем больным с диагнозом стенокардии при отсутствии противопоказаний.

Антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель). Обязательными средствами лечения ИБС являются антитромбоцитарные препараты (антиагреганты), из которых наиболее часто используют ацетилсалициловую кислоту (АСК).

Из механизмов действия АСК на гемостаз основное значение придается ее способности селективно и необратимо модифицировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ), катализирующий первый этап биосинтеза простаноидов из арахидоновой кислоты. В результате в циркулирующих в крови тромбоцитах практически прекращается образование тромбоксана А₂, оказывающего проагрегантное и сосудосуживающее действие, а в клетках эндотелия уменьшается образование простаглицлина, угнетающего агрегацию тромбоцитов и оказывающего сосудорасширяющее действие. Образование тромбоксана А₂ угнетается на весь период жизни тромбоцита (7-10 суток).

Длительный регулярный прием АСК больными стенокардией, особенно перенесшими ИМ, снижает риск развития повторного ИМ в среднем на 30%. Отмечена высокая эффективность как средних (325 мг), так и малых доз (75-100 мг) АСК.

Для быстрого начала действия у больных, ранее не принимавших АСК, необходимо разжевать и проглотить таблетку, содержащую 160-325 мг лекарственного вещества, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой. Внутривенное введение не имеет преимуществ и оправдано при невозможности применять препараты внутрь.

Для длительного приема внутрь могут использоваться формы, покрытые и непокрытые кишечнорастворимой оболочкой. Рекомендованная доза составляет 75-160 мг 1 раз в сутки; по отдельным показаниям возможно назначение более низких или высоких доз.

У 5-40% больных угнетение агрегации тромбоцитов под действием АСК может быть маловыраженным (резистентность к АСК).

Побочные действия: частые – желудочно-кишечные расстройства, кровотечения (тяжелые 1-2%, внутричерепные не более 0,5%), редкие – аллергические реакции, бронхоспазм, нарушение функции печени и почек, синдром Рейе у детей.

Противопоказания и предостережения: аллергия к салицилатам, геморрагический диатез, эрозивное поражение ЖКТ в фазе обострения, продолжающееся кровотечение, тяжелая печеночная недостаточность.

Альтернативой аспирину, при его непереносимости, может быть клопидогрель (плавикс). По дан-

ных исследований CURE и CAPRI у больных ИБС эффективность терапии выше, а прогноз лучше при сочетанном применении аспирина и плавикса, чем при приеме только аспирина.

β-адреноблокаторы. Всем больным после перенесенного ИМ рекомендуется назначение ББ без внутривенной симпатомиметической активности: метопролол, бисопролол, пропранолол, атенолол. Более детально схему назначения ББ см. в разделе «Антиангинальная терапия».

Гиполипидемические средства. Важнейшим аспектом медикаментозного лечения больных СС является применение лекарственных средств, понижающих содержание липидов в крови – липид-нормализующая терапия. Она назначается в тех случаях, когда строго соблюдаемая диета и коррекция образа жизни не приводят к тем целевым показателям липидов крови, которые желательны для больных СС.

В настоящее время для коррекции атерогенных ДЛП используют: ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины), производные фиброевой кислоты (фибраты), никотиновую кислоту и ее современные лекарственные формы, секвестранты желчных кислот или анионообменные смолы, полиненасыщенные жирные кислоты (ЖК).

По данным динамического ангиографического контроля при длительном лечении доказано свойство этих препаратов приостанавливать прогрессирование атеросклероза и вызывать частичное обратное развитие атеросклеротических бляшек.

Статины широко используют для снижения уровня холестерина (ХС) в крови. Это связано с тем, что они оказывают наиболее выраженный гипохолестеринемический эффект, безопасны при длительном применении, хорошо переносятся, и их удобно принимать (один раз в день). Доказан антиатерогенный эффект статинов, и отмечено снижение смертности от ССЗ при их назначении как средства для первичной и вторичной профилактики; они увеличивают продолжительность жизни, улучшая при этом КЖ. Анализ клинических исследований с использованием статинов показал уменьшение уровней общего ХС на 22% и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на 30%, одновременно отмечалось снижение риска общей смертности на 22%, смертности от всех ССЗ на 28%, от ИМ на 29%.

При приеме статинов обычно отмечается небольшое падение концентрации триглицеридов (ТГ) на 6-12% и повышение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) на 7-8%.

Помимо нормализующего действия на ДЛП статины оказывают благоприятный эффект на функцию эндотелия сосудов, систему гемостаза и некоторые иммунологические параметры.

Основным показанием для назначения статинов служит гиперхолестеринемия (ГХС) любой степени выраженности с достижением целевых значений ХС ЛНП.

Лечение статинами должно проводиться постоянно, т.к. уже через один месяц после прекраще-

ния приема препарата уровень липидов крови возвращается к исходному. Терапию статинами начинают с небольшой дозы – 5-10 мг в сутки. Постепенно дозу повышают до той, при которой удается достичь целевого уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л для больных ИБС.

Средняя терапевтическая доза для большинства статинов составляет 20-40 мг в сутки. Максимальные дозы этих препаратов назначают при тяжелых ГЛП, главным образом, при семейной ГХС.

Противопоказаниями к назначению статинов служат активные гепатиты, беременность и отмеченная ранее индивидуальная непереносимость препаратов.

Побочные эффекты – повышение активности печеночных трансаминаз, миопатии, рабдомиолиз и др., наблюдаются редко.

Никотиновая кислота. Активный гиполипидемический препарат, однако, часто сопутствующие побочные эффекты – покраснение, зуд и сыпь на коже, боли в животе, тошнота – ограничивают широкое использование. Под влиянием никотиновой кислоты в печени уменьшается синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), из которых образуются ЛНП. Никотиновая кислота назначается по 2-4 г 2-3 раза в день; а форма с замедленным высвобождением – по 0,5 г 3 раза в день.

У некоторых больных под влиянием никотиновой кислоты повышаются уровни мочевой кислоты и глюкозы в крови. Препараты никотиновой кислоты с замедленным высвобождением переносятся значительно лучше, однако объективные данные о положительных клинических свойствах никотиновой кислоты были получены при применении ее кристаллической формы.

Фибраты. Гиполипидемический эффект производных фиброевой кислоты (фибратов) проявляется, главным образом, в снижении содержания ТГ и повышении концентрации антиатерогенного ХС ЛВП; уменьшение уровня общего ХС менее выражено.

Уменьшение под влиянием фибратов содержания ТГ обусловлено двумя механизмами: угнетением синтеза ЛОНП в печени и повышением активности липопротеинлипазы. Снижение уровня ХС ЛНП можно связать с умеренным увеличением активности рецепторов к ним и т.о. увеличением клиренса ХС ЛНП из крови; рост активности липопротеинлипазы увеличивает концентрацию ХС ЛВП.

Основным показанием к назначению фибратов служит гипертриглицеридемия (ГТГ), особенно в сочетании с пониженным уровнем ХС ЛВП при ГХС и без нее. СД делает предпочтительным назначение фибратов для коррекции ДЛП, поскольку при нем особенно часто имеет место высокая ГТГ в сочетании со сниженным содержанием ХС ЛВП. Фибраты в такой ситуации более показаны, чем никотиновая кислота, поскольку они не увеличивают концентрацию глюкозы в крови.

Противопоказаниями к назначению фибратов служат желчекаменная болезнь, гепатит и беременность, за исключением случаев, когда их используют для профилактики панкреатита, обусловленного высокой ГТГ.

Вероятность развития побочных действий фибратов: диспептические расстройства, рост активности печеночных трансаминаз, возникновение миопатии, лейкопении, повышается в случаях сочетанного назначения фибратов со статинами или с никотиновой кислотой. Такое сочетание допускается при выраженной ГТГ, когда высок риск развития панкреатита.

Секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы). Эта группа лекарственных средств представлена двумя основными препаратами – холестирамин и колестиполом.

Прием секвестрантов желчных кислот отчетливо снижает содержание ХС в крови. В частности, при длительном применении концентрация общего ХС уменьшается в среднем на 13% и ХС ЛНП на 20%, а уровень ХС ЛВП повышается на 3-8%, что, в конечном итоге, способствует сокращению смертности от ИБС на 24% и частоты развития нефатальных ИМ на 19%.

Показанием к назначению анионообменных смол служит тяжелая ГХС, рефрактерная к настойчиво рекомендуемым диетическим мероприятиям. Крупными проспективными клиническими исследованиями доказано, что длительное применение смол в качестве монотерапии, в комбинации с диетой или другими гиполипидемическими средствами замедляет прогрессирование атеросклероза и достоверно снижает смертность от ИБС. Холестирамин назначают в дозе 8-24 г, колестипол – 5-30 г в сутки в виде порошка, который растворяют в жидкости (вода, чай, кисель).

Препараты иногда субъективно плохо переносятся из-за неприятных органолептических свойств. Побочные эффекты проявляются в виде запоров, тошноты, вздутия живота; при длительном приеме возможно возникновение дефицита жирорастворимых витаминов.

Ингибиторы АПФ. Эффективность назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) больным ИБС в отсутствие симптомов сердечной недостаточности (СН) изучалась в нескольких исследованиях. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений под влиянием рамиприла в дозе 10 мг в сутки снизились заболеваемость, общая и сердечно-сосудистая смертности, а также необходимость реваскуляризации миокарда.

В крупнейшем исследовании EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) лечение больных ИБС без клинических признаков СН периндоприлом в дозе 8 мг в сутки значительно понизило риск смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца, а также риск развития СН.

Антиангинальная (антиишемическая) терапия [1, 2, 3].

Это лечение назначают больным с приступами стенокардии или при диагностике эпизодов ишемии миокарда с помощью инструментальных методов. К препаратам антиангинального действия относят β -блокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК), нитраты и нитратоподобные препараты, а также миокардиальные цитопротекторы. Рекомендуется именно в такой последовательности назначать эти классы лекарственных средств для лечения СС, а также использование их различных комбинаций.

Новые группы антиангинальных средств: блокаторы калиевых каналов (никорандил), блокаторы I_f -каналов синусового узла (ивабрадин – «кораксан»).

β -адреноблокаторы. Блокаторы β -адренергических рецепторов широко используют при лечении стенокардии, т.к. они способны уменьшать адренергическое влияние на сердце, благодаря чему снижаются частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД), реакция сердечно-сосудистой системы на ФН и эмоциональный стресс. Это, в свою очередь, приводит к снижению потребления кислорода миокардом и устраняет дисбаланс между его потребностью и доставкой к ишемизированной зоне миокарда.

ББ различаются: по селективности действия в отношении β_1 -адренорецепторов, расположенных в сердце; по наличию или отсутствию дополнительных свойств, в первую очередь, способности вызывать вазодилатацию; наличию или отсутствию собственной симпатомиметической активности; по продолжительности действия. Предпочтение при лечении больных ИБС следует отдавать селективным ББ, не имеющим собственной симпатомиметической активности, обладающим значительным периодом полувыведения. Такие препараты имеют все положительные свойства ББ; при их назначении снижается риск побочных эффектов по сравнению с неселективными ББ; их можно принимать 2 или 1 раз в сутки.

Принцип применения всех ББ един: их надо назначать в дозах, дающих явный эффект β_1 -блокады. Критерием блокады β_1 -адренорецепторов служит отчетливое урежение ЧСС в покое. Существует мнение, что при лечении ББ ЧСС в покое не должна превышать 55-60 ударов в минуту. При определении дозы ББ необходимо учитывать ЧСС при ФН.

Абсолютным противопоказанием к назначению ББ является бронхиальная астма. Хронические обструктивные болезни легких служат относительным противопоказанием; в этих случаях можно с осторожностью использовать высокоселективные ББ. Неселективные ББ могут ухудшить кровоток в ногах при перемежающейся хромоте, развившейся вследствие атеросклероза периферических артерий. При этом заболевании также возможно назначение селективных ББ. СД 2 типа не является

противопоказанием к назначению ББ, при СД 1 типа ББ следует назначать с осторожностью.

При приеме ББ достаточно часто наблюдаются побочные эффекты: синусовая брадикардия, различные блокады сердца, артериальная гипотония, слабость, ухудшение переносимости ФН, нарушения сна, кошмарные сновидения.

Антагонисты кальция (АК) – неоднородная группа препаратов. Их делят на две подгруппы: дигидропиридиновые (нифедипин, никардипин, амлодипин, фелодипин и др.) и недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем) производные. В фармакодинамике дигидропиридинов преобладает эффект периферической вазодилатации, что повышает симпатический тонус и способствует развитию тахикардии той или иной степени; такое действие АК может быть нежелательным. Дигидропиридины не влияют на сократимость миокарда и атриоventрикулярную проводимость, поэтому их можно назначать больным с синдромом слабости синусового узла, нарушенной атриоventрикулярной проводимостью, выраженной синусовой брадикардией. В некоторых ситуациях дигидропиридиновые АК становятся средствами первого выбора, когда противопоказан прием других антиангинальных препаратов.

В фармакодинамике недигидропиридиновых АК преобладают отрицательные инотропное и хронотропное эффекты, способность замедлять атриоventрикулярную проводимость. Эти свойства сближают их с ББ. Недигидропиридиновые препараты обладают антиаритмическими свойствами в отношении наджелудочковых аритмий. Однако их нельзя назначать при синдроме слабости синусового узла, нарушенной атриоventрикулярной проводимости. Описанные выше особенности определяют специфику назначения разных АК отдельным группам больных.

В целом АК оказывают достаточно выраженный антиангинальный эффект. Действие дигидропиридиновых АК имеет определенное сходство с эффектом нитратов; их можно использовать тогда, когда нитраты плохо переносятся больными. Недигидропиридиновые АК часто назначают в тех случаях, когда прием ББ противопоказан.

Нитраты. Основным в механизме действия нитратов является венодилатация, в результате чего уменьшается венозный возврат к сердцу, снижается преднагрузка и потребность миокарда в кислороде. Поэтому более точное название этой группы антиангинальных средств – нитроvasодилататоры. Кроме дилатации вен, нитраты умеренно расширяют артериолы в большом и малом кругах кровообращения, что снижает посленагрузку на оба желудочка сердца. Наконец, нитраты уменьшают степень вазоконстрикции и устраняют спазм коронарных артерий.

На клеточном уровне вазодилатирующий эффект органических нитратов реализуется за счет метаболической трансформации их в NO – вещество, называемое эндотелий-зависимым фактором релаксации.

Длительность действия ретардных форм изосорбида-5-мононитрата достигает 12-18 часов. Эти препараты предназначены для пролонгированного предупреждения приступов стенокардии.

Нитратоподобным действием, и, следовательно, антиангинальным эффектом, обладает молсидомин. Препарат может быть использован для профилактики приступов стенокардии.

Недостатки нитратов: сравнительно частое появление побочных эффектов, в первую очередь, головной боли; развитие привыкания (толерантности) к ним при регулярном приеме; возможность возникновения синдрома рикошета при резком прекращении поступления препарата в организм.

Для предотвращения риска развития привыкания к нитратам их назначают прерывисто с целью создать в течение суток период, свободный от действия нитрата. Продолжительность такого периода должна быть не < 6-8 часов.

При стенокардии напряжения I ФК нитраты назначают только прерывисто, в лекарственных формах короткого действия, обеспечивающих короткий и выраженный эффект – буккальные таблетки, пластинки, аэрозоли нитроглицерина и изосорбида динитрата. Такие формы следует применять за 5-10 мин до предполагаемой ФН, вызывающей обычно приступ стенокардии.

При стенокардии напряжения II ФК нитраты также назначают прерывисто, перед предполагаемыми ФН. Наряду с формами короткого эффекта можно использовать формы умеренно пролонгированного действия.

При стенокардии III ФК нитраты принимают постоянно в течение дня – асимметричный прием с безнитратным периодом в 5-6 часов. Для этого используют современные 5-мононитраты пролонгированного действия.

При стенокардии IV ФК, когда приступы стенокардии могут возникать и в ночное время, нитраты следует назначать так, чтобы обеспечить их круглосуточный эффект и, как правило, в комбинации с другими антиангинальными препаратами, в первую очередь, ББ.

Миокардиальные цитопротекторы [2]. Из известных в настоящее время миокардиальных цитопротекторов, наиболее изученным препаратом с доказанными антиангинальным и антиишемическим действиями, является триметазидин. Механизм действия триметазидина связан с подавлением бетаокисления жирных кислот и усилением окисления пирувата в условиях ишемии, что помогает сохранить в кардиомиоцитах необходимый уровень аденозинтрифосфата, снизить внутриклеточный ацидоз и избыточное накопление ионов кальция. Триметазидин модифицированного высвобождения (триметазидин МВ) может быть назначен в дозе 35 мг 2 раза в день на любом этапе терапии СС для усиления антиангинальной эффективности ББ, АК и нитратов.

В заключение приводим критерии обоснованности эффективной терапии стенокардии базирующиеся на данных доказательной медицины и международных рекомендаций по лечению стенокардии.

Уровни достоверности при применении медикаментозной терапии в целях профилактики ИМ и смерти, уменьшения частоты и интенсивности симптомов стенокардии [3]

Класс I

1. Аспирин при отсутствии противопоказаний (Уровень достоверности А).

2. Бета-адреноблокаторы в качестве начальной терапии при отсутствии противопоказаний у пациентов перенесших инфаркт миокарда (Уровень достоверности А).

3. Бета-адреноблокаторы в качестве начальной терапии при отсутствии противопоказаний у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе (Уровень достоверности В).

4. Антагонисты кальция или нитраты пролонгированного действия, если бета-адреноблокаторы противопоказаны (Уровень достоверности В).

5. Антагонисты кальция или нитраты пролонгированного действия в комбинации с бета-адреноблокаторами, если начальная терапия бета-блокаторами недостаточно эффективна (Уровень достоверности В).

6. Антагонисты кальция или нитраты пролонгированного действия в качестве терапии, замещающей бета-адреноблокаторы, если начальная терапия бета-адреноблокаторами привела к недопустимым побочным эффектам (Уровень достоверности С).

7. Нитроглицерин (таблетированный или спрей) сублингвально для немедленного купирования приступа стенокардии (Уровень достоверности С).

8. Гиполипидемическая терапия с целью снижения ЛНП до уровня < 2,6 ммоль/л, если исходный уровень ЛПН у пациента с документированной или подозреваемой ИБС превышает 3,4 ммоль/л.

9. (Уровень достоверности А).

Класс IIa

1. Клопидогрель, если аспирин абсолютно противопоказан (Уровень достоверности В).

2. Антагонисты кальция длительного действия (не дигидропиридины) в качестве начальной терапии вместо бета-адреноблокаторов (Уровень достоверности В).

3. Гиполипидемическая терапия с целью снижения до уровня 2,6 ммоль/л, если исходный уровень ЛНП у пациентов с документированной или подозреваемой ИБС составит 2,6-3,4 ммоль/л (Уровень достоверности С).

Класс IIb

Неинтенсивная антикоагуляция варфарином в сочетании с аспирином (Уровень достоверности В).

Класс III

Дипиридамол (Уровень достоверности В).

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации РНЦ «Кардиология» и Белорусского научного общества кардиологов. Минск, 2006. – 28 с.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. М., 2004. – 42 с.
3. ACC/AHA2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina – summary article // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – 149-158.

Поступила 01.02.07