

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБИВОЛОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Корягина Н. А.^{1,2}, Петрищева А. В.¹

Цель. Изучение клинической эффективности и переносимости бета-адреноблокаторов у перименопаузальных женщин со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. Проведен анализ 50 женщин со стабильной стенокардией напряжения в возрасте от 43 до 55 лет в состоянии менопаузального перехода. Терапия включала эналаприл 2,5-10 мг в сутки, бета-адреноблокатор в 1 группе (23 чел.) — 5-10 мг бисопролола в сутки, во 2 группе (27 чел.) небиволол 2,5-5 мг в сутки (Небилет®, ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», Германия), ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 100 мг в течение 6 месяцев. Проведены велоэргометрия, длительное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, а также проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии. Выраженность тревожно-депрессивного синдрома оценивалась с применением госпитальной шкалы тревоги и депрессии, а тяжесть климактерических расстройств — по индексу M. Kuppermann.

Результаты. На фоне проводимой терапии у всех пациентов отмечено субъективное улучшение самочувствия: у 80% пациентов отмечено снижение функционального класса стенокардии, более значительное во 2 группе. Имело место снижение проявлений климактерического синдрома, а также тревожно-депрессивных расстройств, особенно в группе небиволола. По результатам длительного мониторирования ЭКГ, наличию нарушений ритма (суправентрикулярной или желудочковой аритмии) выявлено снижение количества эпизодов, наиболее выраженное при назначении небиволола. Во всех группах отмечено увеличение базального диаметра плечевой артерии, при этом более значительное — во 2 группе. Зафиксированы изменения параметров центральной гемодинамики и структурно-функциональных показателей левого желудочка в обеих группах.

Заключение. Небилет® в суточной дозе 2,5-5 мг является эффективным антиангинальным средством у женщин с ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Под влиянием Небилета® улучшаются систолическая и диастолическая функции миокарда левого желудочка. Под влиянием Небилета® у женщин с ИБС со стабильной стенокардией достоверно увеличивается толерантность

к физической нагрузке и уменьшаются проявления климактерического и тревожно-депрессивного синдрома.

Российский кардиологический журнал 2014, 12 (116): 71–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-71-75>

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, женщины, климакс, небиволол.

¹ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера МЗ России, Пермь; ²ООО «Клиника женского здоровья», Пермь, Россия.

Корягина Н. А.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, Петрищева А. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

nina11-85@mail.ru

ВЭМ — велоэргометрия, Е/А — отношение скоростей раннего и пикового наполнения левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечный диастолический размер левого желудочка, ММИ — модифицированный менопаузальный индекс, ТФН — толерантность к физической нагрузке в ваттах (Вт), ЧСС — частота сердечных сокращений, ФК — функциональный класс, ФВ — фракция выброса, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

Рукопись получена 18.11.2014

Рецензия получена 20.11.2014

Принята к публикации 27.11.2014

EFFICACY OF NEBIVOLOL IN TREATMENT OF WOMEN WITH CORONARY HEART DISEASE

Koryagina N. A.^{1,2}, Petrishcheva A. V.¹

Aim. Evaluation of clinical efficacy and tolerability of beta-blockers in premenopausal women with stable angina.

Material and methods. The analysis of 43-55 years old premenopausal 50 women with stable angina was performed. Therapy included enalapril 2.5-10 mg daily, beta-adrenoblocker in 1 group (23 persons) – 5-10 mg of bisoprolol daily, and in 2 group (27 pers.) nebivolol 2.5-5 mg daily (Nebilet®, “Berlin-Chemie/A. Menarini”, Germany), acetylsalicylic acid 100 mg daily during 6 months. The studies done were veloergometry, long-lasting ECG monitoring, echocardiography and also the test with reactive hyperemia on brachial artery. Severity of anxiety-depressive syndrome was evaluated using hospital scale of anxiety and depression, and the severity of climacteric disorders – by the M. Kuppermann index.

Results. With the therapy all patients self-reported improvement of their condition: in 80% there was a decrease of angina functional class, more significant in the second group. Also there was decrease of climacteric symptoms salience as anxiety-depressive disorders, especially in nebivolol group. By the results of ECG monitoring, i.e. frequency of rhythm disorders (supraventricular and ventricular arrhythmias) there was lower quantity of episodes, more significant in nebivolol

group. All groups showed an increase of basal brachial artery diameter, more significant in the 2nd group. Also we marked the changes in central hemodynamics parameters and structure-functional parameters of the left ventricle in both groups.

Conclusion. Nebilet® in daily dose as 2.5-5 mg is an effective antianginal drug in women with CHD and stable angina pectoris. Under Nebilet® action there is improvement of systolic and diastolic functions of the left ventricle myocardium. With Nebilet® women with stable angina significantly increase exercise tolerance and there is a decrease of climacteric and anxiety-depressive syndrome.

Russ J Cardiol 2014, 12 (116): 71–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-71-75>

Key words: ischemic heart disease, women, nebivolol.

¹SBEI HPE PSMA n.a. acad. E.A. Wagner of the Ministry of Health, Perm'; ²LLC “Women Health Clinic”, Perm', Russia.

Общая численность женского населения в возрасте старше 50 лет составляет на планете более 470 миллионов человек. В России в настоящее время возрастная группа 40-69 лет представлена 26 миллионами женщин. Как результат улучшения уровня жизни

и роста ее продолжительности, большинство их примерно треть своей жизни будут проводить в менопаузе. Уже сейчас приблизительно 95% женщин в развитых странах доживают до 55 лет [1-3], что определяет наше пристальное внимание к ишемической

болезни сердца (ИБС), распространенность которой после наступления менопаузы увеличивается [4, 5]. ИБС является основной проблемой кардиологии и причиной смерти, а также нетрудоспособности в развитых странах [6]. И в будущем прогнозируется дальнейший рост ИБС среди женщин в связи с постарением населения [6-9]. Наступление менопаузы у каждой женщины сопровождается определенными физиологическими изменениями различных систем и органов, что обусловлено угасанием и прекращением функции яичников. У достаточно большого числа женщин (40-60% случаев), вступающих в этот период, развиваются многообразные вазомоторные, нервно-психические, эндокринно-обменные нарушения, значительно ухудшающие не только качество жизни, но и прогноз. При обсуждении проблемы “женской” ИБС всегда дискутируется вопрос о роли менопаузы в возникновении и развитии этого заболевания [10]. Однако, отмеченное за последние годы увеличение заболеваемости ИБС у женщин молодого и среднего возраста, в том числе с сохраненной менструальной функцией, предопределило появление такого понятия, как “преждевременная” ИБС, т.е. ИБС, развившаяся у женщин в возрасте до 55 лет [11-13]. Более того, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования HERS [14] и ERA [15, 16] по применению конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона продемонстрировали отсутствие различий в развитии инфаркта миокарда и смертельных исходах, а также в прогрессировании коронарного атеросклероза у женщин, получавших и не получавших комбинированную заместительную гормональную терапию. Хотя результаты этих исследований нуждаются в подтверждении, несомненным является и то, что классические представления о механизмах патогенеза ИБС уже не могут объяснить существующую клиническую проблему [17]. Новое осмысление патогенеза атеросклероза и ИБС, изучение роли эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома, как факторов риска, обуславливает актуальность нашего исследования.

Цель исследования — изучение клинической эффективности и переносимости бета-адреноблокаторов у пременопаузальных женщин со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

Респонденты женского пола с высоким и очень высоким риском были подробно обследованы в г. Перми на базе частной медицинской клиники ООО “Клиника женского здоровья” (далее — Клиника), работающей в системе обязательного медицинского страхования в рамках муниципального заказа по г. Перми, совместно с сотрудниками Пермской медицинской академии. Проведен анализ клинико-функционального состояния 50 женщин со ста-

бильной стенокардией напряжения в возрасте от 43 до 55 лет в состоянии менопаузального перехода, но с сохраненной менструальной функцией: 1 группа — 23 женщины, 2 группа — 27 женщин. Все пациентки получали базисную терапию, которая включала — эналаприл 2,5-10 мг в сутки, бета-адреноблокатор (в 1 группе 5-10 мг бисопролола в сутки, во 2 группе — небиволол 2,5-5 мг в сутки (Небилет®, ООО “Берлин-Хеми/А. Менарини”, Германия) и, с целью предотвращения тромбоза коронарных артерий, ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 100 мг; при возникновении приступов стенокардии применялся сублингвально нитроглицерин, гиполипидемическая терапия аторвастатином. Продолжительность исследования составила 6 месяцев, после чего было проведено повторное исследование по первоначальному протоколу. Критерии включения респондентов в исследование были следующими: трудоспособные женщины; подтвержденный клиническими и инструментальными исследованиями диагноз стабильной СН I или II ФК; отсутствие на начало исследования острых или обострения хронических воспалительных заболеваний, согласие пациентки участвовать в исследовании (было получено письменное согласие по обработке персональных данных респондента, согласно Ф3 №152 “О персональных данных”) [18]. Критерии исключения: симптоматическая артериальная гипертензия, беременность, использование гормональных оральных контрацептивов, обострение хронических или появление острых воспалительных заболеваний в процессе исследования.

Диагноз “ИБС, стенокардия напряжения I-II ФК” верифицирован на основании данных анамнеза и велоэргометрии (ВЭМ). ВЭМ-пробу проводили натощак, без приема антиангинальных препаратов, по методике ступенеобразно непрерывно возрастающих нагрузок. Исследование начинали с минимальной нагрузки мощностью 25 Вт в течение 3 минут. В дальнейшем нагрузку непрерывно увеличивали на величину 25 Вт на каждой ступени до момента прекращения пробы. Пробу прекращали при появлении клинических симптомов или электрокардиографических изменений (ишемия, нарушение ритма и т. д.), которые являлись показанием к ее завершению, либо при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) для определенного возраста. Пробу расценивали как положительную, если в момент нагрузки отмечалось возникновение приступа стенокардии, появление гипотонии либо выраженных аритмий, снижение сегмента ST по ишемическому типу на 1,5 мм и более, подъем сегмента ST на 1 мм и более. Толерантность к физической нагрузке, по данным ВЭМ-пробы, расценивалась как низкая при достижении пороговой мощности нагрузки 50 Вт, как средняя — от 75 до 100 Вт и высо-

Таблица 1

Динамика клинико-функциональных показателей в процессе терапии

Показатель	1 группа (n=23)		2 группа (n=27)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
ИМТ, кг/м ²	29,6±2,9	28,8±1,4	29,6±2,4	27,4±2,5*
Функциональный класс стенокардии	1,9±0,4	1,6±0,3*	1,8±0,3	1,4±0,2**
ЧСС, уд/мин	88,91±32,12	73,11±27,14*	91,13±23,56	68,91±31,14**
Количество наджелудочковых экстрасистол, ед.	567,34±43,23	136,44±56,46*	498,74±56,90	90,11±76,46**
Количество желудочковых экстрасистол, ед.	460,45±67,89	231,45±34,56*	511,34±66,12	78,34±56,74**
Тревога, балл	7,8±2,4	6,6±2,18	8,1±2,3	6,9±4,2*
Депрессия, балл	7,3±1,8	7,0±2,4	7,1±2,4	5,9±3,1*
ММИ, балл	24,5±3,4	22,5±2,4	25,8±5,1	18,7±4,1*

Примечание: достоверность различий между показателями до и после лечения: * — $p<0,05$; ** — $p<0,001$. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ФК — функциональный класс стенокардии, ММИ — модифицированный менопаузальный индекс.

Таблица 2

Динамика показателей функции эндотелия в процессе терапии

Показатель	1 группа (n=23)		2 группа (n=27)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Диаметр исходный, мм	3,9±0,08	3,9±0,09	3,8±0,12	4,0±0,09
Диаметр при реактивной гиперемии, мм	4,2±0,09	4,3±0,12	4,1±0,05	4,4±0,1
ЭЗВД, %	9,1%	10,2%	9,0%	14,5%**
Фактор Виллебранда	183,4±12,11	181,3±11,45	180,7±12,32	163,5±13,26

Примечание: достоверность различий между показателями до и после лечения: * — $p<0,05$; ** — $p<0,001$.

Сокращение: ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

кая — 125 Вт и выше. Для уточнения ФК стабильной стенокардии проводилась ВЭМ с определением пороговой мощности: I ФК — при 125 Вт и выше; II ФК — при 75–100 Вт. Все женщины консультированы гинекологом, проводилось ультразвуковое исследование матки, придатков и молочных желез, онкоцитологическое исследование. Сбор анамнеза и физическое исследование пациентов выполнялись в соответствии с общепринятыми методиками. Выраженность тревожно-депрессивного синдрома оценивалась с применением госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Тяжесть климактерических расстройств оценивалась по индексу М. Кирретманн с определением модифицированного менопаузального индекса (ММИ).

Длительное мониторирование ЭКГ в условиях свободного режима осуществлялось не менее 24 часов с помощью системы Astrocard® (Москва) с оценкой частоты сердечных сокращений (ЧСС), количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол. Эхокардиографию проводили на аппарате General Electric экспертного класса “LOGIQ E9 Expert” (США) с определением параметров, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации оценивали с помощью линейного датчика 7,5 МГц по относительному увеличению диаметра плечевой артерии при проведении проб с реактивной гиперемией (D.S. Celermajer, 1992).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью прикладных программ Statistica (версия 8.0).

Результаты

На фоне проводимой терапии у всех пациентов отмечено субъективное улучшение самочувствия: у 80% пациентов отмечено снижение ФК стенокардии более значительное в 2 группе. Имело место значительное снижение проявлений климактерического синдрома, а также тревожно-депрессивных расстройств, особенно в группе небиволола. По результатам длительного мониторирования ЭКГ выявлено снижение количества эпизодов нарушений ритма (суправентрикулярной или желудочковой аритмии), наиболее выраженное во 2 группе.

Депрессия не усиливалась у больных как 1, так и 2 группы (табл.1), но во 2 группе отмечается значимое снижение показателей тревожно-депрессивных расстройств, что, возможно, также связано с уменьшением проявлений климактерического синдрома и улучшением качества жизни, что обусловлено конкурентным и избирательным блокированием синаптических и внесинаптических рецепторов адреналина, делая их недоступными для катехоламинов.

Динамика показателей функции эндотелия на фоне терапии представлена в таблице 2. Как видно из таблицы, во всех группах отмечено увели-

Таблица 3

Динамика показателей ЭхоКГ и ВЭМ в процессе терапии

Показатель	1 группа (n=23)		2 группа (n=27)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
КДР, см	5,4±0,15	5,3±0,09	5,3±0,11	4,9±0,1*
ФВ ЛЖ, %	60,1±2,4	61,7±2,1	60,4±1,9	64,4±1,7*
ИММЛЖ, г	91,1±3,6	89,6±2,7*	92,6±4,2	86,3±3,9**
Е/А	0,91±0,01	0,87±0,06*	0,92±0,06	0,84±0,04**
Толерантность к физической нагрузке, Вт	104,4±3,2	121,6±3,4	106,14±4,4	126,3±4,9

Примечание: достоверность различий между показателями до и после лечения: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Сокращения: КДР — конечный диастолический размер левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А — отношение скоростей раннего и пикового наполнения левого желудочка, ТФН — толерантность к физической нагрузке в ваттах (Вт).

чение базального диаметра плечевой артерии, при этом более значительно — в группе небиволола (табл. 2). Во всех обследуемых группах отмечен рост базального диаметра плечевой артерии, более значимый во 2 группе, то же отмечалось и при пробе с реактивной гиперемией. Изменения диаметра плечевой артерии сопровождалось увеличением скорости кровотока в этой артерии вследствие как базальной, так и реактивной гиперемии, хотя эти изменения по сравнению с исходными данными были недостоверными. Состояние эндотелия, особенно при наличии ИБС, оказывает существенное влияние на тонус и тромбогенность сосудистой стенки, а вырабатываемые ею нейрогормоны могут усугублять ремоделирование сосудистого русла. Эндотелиальные клетки являются одними из основных точек приложения действия статинов, а также селективных бета-блокаторов — таких, как небиволол, вследствие стимуляции выработки оксида азота и других вазодилататоров. Дисфункция эндотелия во многом обусловлена включением иммунных механизмов в патогенез заболевания. Влияние небиволола на секрецию простациклина, а также ингибирование освобождения сосудосуживающих факторов, влияет как на функцию эндотелия, гладкомышечные клетки сосудов, так и на синтез и освобождение нейротрансмиттеров, в частности, катехоламинов. Таким образом, положительная динамика клинико-функциональных показателей,

показателя ЭЗВД плечевой артерии отражает глубинные процессы перестройки нейрогуморальной и иммунной систем у женщин в перименопаузе, страдающих ИБС, при использовании кардиоселективных бета-блокаторов третьего поколения.

Изменения параметров центральной гемодинамики и структурно-функциональных показателей левого желудочка представлены в таблице 3. Антиангинальное действие бета-блокаторов обусловлено отрицательным инотропным и хронотропным эффектами, что приводит к снижению потребности миокарда в кислороде. Кроме того, увеличение продолжительности перфузии миокарда в диастолу в результате снижения ЧСС способствует улучшению доставки кислорода к миокарду, более выраженное во 2 группе (табл. 1).

Заключение

1. Небилет® в суточной дозе 2,5-5 мг является эффективным антиангинальным средством у женщин с ИБС со стабильной стенокардией напряжения.

2. Под влиянием Небилета® улучшаются систолическая и диастолическая функции миокарда левого желудочка.

3. Под влиянием Небилета® у женщин с ИБС со стабильной стенокардией достоверно ($p < 0,05$) увеличивается толерантность к физической нагрузке и уменьшаются проявления климактерического и тревожно-депрессивного синдрома.

Литература

1. Popov AA, Izmozherova NV, Tagil'ceva NV, et al. Comparative evaluation criteria of the metabolic syndrome in women in the menopausal period. Problems of endocrinology 2008; 3: 11-4. (Попов А.А., Изможерова, Н.В. Тагильцева Е.В. и др.) Сравнительная оценка критериев метаболического синдрома у женщин в климактерическом периоде. Проблемы эндокринологии 2008; 3: 11-4).
2. Lobo RA. Treatment of the postmenopausal women/ basic and clinical aspects (III ed., 2007. — 1200p).
3. Cho GJ, Park HT, Shin JH, et al. The relationship between reproductive factors and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. Menopause 2009; 16: 5: 998-1003.
4. Mosca L Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation 2004; 109: 672-93.
5. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist. Eur Heart J 2007; 28: 2024-8.
6. Polikarpov LS, Hamnagadaev II, Jaskevich RA, et al. The role of risk factors in the development of coronary heart disease in different ecological conditions of Siberia. The materials of the Russian national Congress of cardiologists. Abstracts of Saint-Petersburg, 2002: 325-6. (Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А. и др) Роль факторов риска в развитии ишемической болезни сердца в различных экологических условиях Сибири. Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Тезисы доклада Санкт-Петербург, 2002: 325-6).
7. Glejzer MG. Arterial hypertension and diabetes mellitus. Consilium medicum 2004; 5: 333-41. (Глейзер М.Г. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. Consilium medicum. 2004; 5: 333-41).
8. Glejzer MG, Bojko NV, Abil'dinova AZh, et al. Risk factors of Moscow population of patients with hypertension. Russ J Cardiol 2002; 6: 1-5. (Глейзер М.Г., Бойко Н.В., Абильдинова А.Ж., и др. Факторы риска у московской популяции больных с АГ. Российский кардиологический журнал 2002; 6: 1-5).

9. Shal'nova SA, Deev AD, Oganov RG. Factors affecting the mortality from cardiovascular diseases in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005; 1: 4-9. (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 1: 4-9).
10. Kucherov MG, Kodochigova AI, Martynova AG, et al. Abdominal distribution of fat tissue in women as a risk factor for cardiovascular disease. *Health and education in the XXI century: proceedings of the fifth scientific-practical conference with international participation Moscow, 2004:66.* (М.Г. Кучеров, А.И. Кодочигова, А.Г. Мартынова и др. Абдоминальный тип распределения жировой ткани у женщин как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Здоровье и образование в XXI веке: Материалы V научно-практической конференции с международным участием Москва, 2004:66).
11. Mackeplishvili ST, Gukasjan LV, Kamardinov DH, et al. Endothelial dysfunction as a key element in the development of atherosclerosis. Therapeutic strategies in endothelial dysfunction (review). In the book: *Bulletin Bakulev them. A.N. Bakulev RAMS. Cardiovascular disease* 9, 2004; 5: 76-83. (Мацкеплишвили С.Т., Гукасян Л.В., Камардинов Д.Х. и др. Эндотелиальная дисфункция как ключевое звено развития атеросклероза. Терапевтические стратегии при эндотелиальной дисфункции (обзор). В сборнике: Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 9, 2004; 5: 76-83).
12. Korjagina NA, Vasilec LM, Grigoriadi NE, et al. The experience of identifying episodes of painless myocardial ischemia in women with arterial hypertension in the conditions of private medicine. *Protivorechija sovremennoj kardiologii: spornye i nereshennye voprosy: materialy mezhdunar. nauch.-prakt. Konf., 2013:82.* (Корягина Н.А., Василец Л.М., Григориади Н.Е. и др) Опыт выявления эпизодов безболевого ишемии миокарда у женщин с артериальной гипертензией в условиях частной медицины. Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы: материалы Международной научно-практической конференции, 2013: 82).
13. Koryagina NA, Petrischeva A, Vasilets L, et al. Heart rate variability and levels of cytokines depending on the detection of cardiovascular disease in the working population of Russia (eng). *Eur J internal medicine*, 2013;8 -.
14. Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al. *Circulation* 2001; 104:499-503.
15. Herrington DM. *Eur Heart J* 2001; 3 (SupplM): M7-M11.
16. Silmon T, Jaillon P. *Eur HeartJ* 2000; 2 (SupplG): G2-G6.
17. Dobordzhinidze LM, Nechaev AS, Gracianskij NA. Metabolic risk factors in women with premature coronary heart disease. *Cardiology*, 1999; 9: 31-40. (Доборджинидзе Л.М., Нечаев А.С., Грацианский Н.А. Метаболические факторы риска у женщин с преждевременной ишемической болезнью сердца. Кардиология, 1999; 9: 31-40).
18. Shalygina LS. Normative-legal regulation of working with information systems and personal data. — М.: "Medical law", 2010; 2: 35-39. (Шалыгина Л.С. Нормативно-правовое регулирование работы с информационными системами и персональными данными. — М.: "Медицинское право". 2010; 2: 35-39).