

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕТАРДИРОВАННОЙ ФОРМЫ МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II-III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Куприна А.А., Белоусов Ю.Б.

Российский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ, кафедра клинической фармакологии, Москва

Несмотря на очевидные достижения последних двух десятилетий в области изучения патогенеза, клиники и лечения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему занимает ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний и представляет собой не только существенную медицинскую, но и социальную проблему вследствие широкой распространённости, высокого уровня смертности и значительных затрат на лечение этих больных.

По результатам международного исследования АТР-Survey (Angina Treatment Patterns), проведенного в 2001-2002 г в 9 странах Европы, в т.ч. в 18 центрах России, среди российских пациентов преобладали больные стенокардией II и III ФК, причем последних почти в два раза больше, чем в других странах, участвующих в исследовании [1]. Стенокардия как первая манифестация ИБС встречается почти у 50% больных, при этом только около 40-50% всех больных стенокардией знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение.

Обобщение накопленного клинического опыта, положенное в основу Рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению стабильной стенокардии 2006 г. [2], подтверждает, что основой фармакологического лечения хронической стабильной стенокардии по-прежнему остаются три класса антиангинальных препаратов — бета-адреноблокаторы (БАБ), нитраты и блокаторы кальциевых каналов.

Следует отметить, что в рекомендациях Европейского общества кардиологов именно бета-адреноблокаторы (при отсутствии противопоказаний к их приёму) предлагаются в качестве средства первого ряда для лечения стабильной стенокардии напряжения.

Таким образом, на сегодняшний момент основной практический вопрос в отношении бета-адреноблокаторов при стенокардии напряжения — в том, какому препарату из этой группы следует отдать предпочтение? Врачу необходимо сделать правильный выбор, учитывая преимущества того или иного препарата. В свою очередь, перед медицинской наукой встаёт задача по дальнейшему углублённому изучению лекарственных средств, уже применяющихся на практике, и выявлению тех их свойств, которые смогли бы помочь практикующему врачу назначить максимально эффективную терапию.

Метопролол является кардиоселективным бета-

адреноблокатором без собственной симпатомиметической активности. Препарат Эгилек Ретард представляет собой особую форму метопролола тартрата с контролируемым высвобождением, созданную на основе матричных технологий и представляющую собой монолитную структуру. Данная форма способствует высвобождению препарата в кишечнике с постоянной скоростью на протяжении 24 часов, что обеспечивает поддержание его высокой и, что немало важно, постоянной концентрации в кровотоке и соответственно — стабильность бета-блокирующего эффекта. Эта особенность препарата Эгилек Ретард во многом облегчает подбор дозы и делает лечение пациентов со стабильной стенокардией напряжения более безопасным.

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность применения формы с контролируемым высвобождением метопролола тартрата (препарат Эгилек Ретард, фирмы «EGIS PHARMA-CEUTICALS» Ltd, Венгрия) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

Материал и методы

В исследование было включено 20 амбулаторных больных с клинически II-III функциональным классом стабильной стенокардии напряжения. Средний возраст больных составил $58,3 \pm 6,4$ лет. Исходная характеристика пациентов, принятых в программу настоящего исследования, представлена в табл. 1.

В исследование включались амбулаторные пациенты, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 80 лет с клинически II-III функциональным классом стабильной стенокардии напряжения. Диагноз стенокардии напряжения был установлен пациентам не менее чем за 6 месяцев до настоящего исследования, стабильное течение стенокардии напряжения наблюдалось на протяжении не менее 3-х последних месяцев. В течение последних 2 недель отсутствовали какие-либо изменения сопутствующей терапии. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии исключения из исследования: сердечная недостаточность (фракция выброса менее 40%); выраженная брадикардия (менее 50 уд. в мин); синдром слабости синусового узла; АВ блокада II или III

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса до лечения препаратом Эгилек Ретард (n=20)

Показатель	n
Пол (муж/жен)	15/5
Средний возраст, лет	58,3±6,4
Артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе	16
Инфаркт миокарда в анамнезе	4
Сахарный диабет в анамнезе	2
II/III ФК стабильной стенокардией напряжения	13/7
Сопутствующая терапия:	
Нитраты (постоянно)	8
Нитраты (периодически)	6

степени; стенокардия Принцметала; перенесённый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, нестабильная или прогрессирующая стенокардия в течение последних 3 месяцев до визита отбора; неконтролируемая артериальная гипертензия (САД >180 мм рт.ст. и/или ДАД > 110 мм рт.ст на визите отбора (скрининга) по данным офисного измерения АД трёхкратно); артериальная гипотензия (САД<100 мм рт.ст. и/или ДАД<60 мм рт.ст. на визите отбора (скрининга) по данным офисного измерения АД трёхкратно); бронхообструктивные заболевания лёгких; сахарный диабет в стадии декомпенсации; Тяжёлая почечная или печёночная недостаточность (клиренс креатинина ниже 15 мл/мин, креатинин плазмы > 200 мкмоль/л или более чем в три раза повышение АЛТ или АСТ); наличие у пациента противопоказаний к проведению ВЭМ (политопная экстрасистолия или частая (1:10 и более) — желудочковая экстрасистолия (по данным ЭКГ в покое); аортальный стеноз; недавно перенесенная (текущая) тромбоэмболия; недавно перенесенный (текущий) тромбофлебит; острое инфекционное заболевание); любое хроническое заболевание или характеристика образа жизни пациента, которое может помешать проведению исследования (злокачественное новообразование, алкоголизм, лекарственная зависимость, наркомания, серьёзное психическое заболевание и т.д.); участие в других исследованиях менее чем за два месяца до визита отбора.

Длительность программы составляла 3 месяца. После получения письменного информированного согласия на участие в исследовании проводилось полное обследование пациентов до начала терапии препаратом Эгилек Ретард. Оценивались следующие показатели: клинические симптомы стенокардии напряжения на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых пациентами (частота и продолжительность приступов стенокардии, изменение толерантности к физической нагрузке — субъективно); частота сердечных сокращений (ЧСС) по данным офисных измерений; уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления по данным офисных измерений; данные электрокардиограммы (ЭКГ) в состоянии покоя; данные лабораторных методов исследования (биохимический анализ крови, общий анализ крови, мочи); изменение толерантности к физической нагрузке (ТФН) (объективно) по результатам велоэргометрии (ВЭМ). При проведении ВЭМ применяли методику ступенчатой непрерывно возрастающей нагрузки (исходная ступень — 25 Вт, длительность ступени — 3 мин, на каждой последующей ступени нагрузку увеличивали на 25 Вт). Нагрузку проводили до возникновения клинических и ЭКГ-признаков ишемии миокарда: депрессия сегмента ST на 1 мм и более при длительности (от точки

J) свыше 0,08 с в одном или более отведениях ЭКГ, а также приступ стенокардии интенсивностью 3 балла. Критерием антиангинальной активности препарата считали увеличение времени педалирования на данной ступени более 2 мин или прирост в одну ступень (25 Вт); суточное мониторирование АД проводилось с 15-минутными интервалами в дневное время и 30-минутными — в ночное время. Анализировались среднесуточные показатели САД и ДАД; показатель нагрузки давлением — индекс гипертензии САД и ДАД (процент измерений САД выше 140 мм рт.ст. и ДАД выше 90 мм рт.ст. днём; САД выше 120 мм рт.ст. и ДАД выше 80 мм рт.ст. ночью); индекс гипотонии САД и ДАД (процент измерений САД ниже 100 мм рт.ст. днём и меньше 90 мм рт.ст. ночью; ДАД менее 60 мм рт.ст.). При суточном Холтеровском мониторировании ЭКГ анализировались усреднённые, минимальные и максимальные показатели ЧСС. Определялось количественное значение выявленных нарушений ритма: желудочковых (ЖЭ) и наджелудочковых (НЖЭ) экстрасистол, эпизодов желудочковой (ЖТ) и наджелудочковой (НЖТ) тахикардии. Выявленные эпизоды снижения сегмента ST оценивались количественно, кроме того, учитывалась максимальная глубина снижения сегмента ST и суммарное время ишемии; отдельно оценивалась потребность пациентов в дополнительной медикаментозной терапии стенокардии на фоне приёма исследуемого препарата; проводилась оценка качества жизни больных с помощью специализированного опросника для пациентов со стенокардией напряжения.

Указанные параметры фиксировались до начала и спустя три месяца от начала лечения пациентов препаратом Эгилек Ретард.

Начальная доза препарата Эгилек Ретард составляла 50 мг один раз в сутки, далее ее удваивали через каждые 2 нед. при удовлетворительной переносимости на предыдущем этапе титрования. Перед очередным увеличением дозы препарата проводили обследование пациента, измерение АД и ЧСС, проводилось взвешивание. На следующую ступень титрова-

Таблица 2

Динамика САД, ДАД и пульса по данным офисных измерений у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне терапии препаратом Эгилок Ретард

	Старт (n=20)	3 месяца (n=20)	Достоверность динамики показателя (p) (0-3) месяца.
САД мм рт.ст.	147±4,9	119,6±3,7	<0,001
ДАД мм рт.ст.	86 ± 4,5	71 ± 2,7	<0,001
Пульс уд/мин	80±7,8	66 ± 2,8	<0,001

ния переходили, если систолическое АД составляло не менее 100 мм рт. ст., ЧСС – не менее 50 в 1 мин. Если при увеличении дозы препарата Эгилок Ретард возникали гипотензия, брадикардия, либо появлялись признаки задержки жидкости, возвращались еще на 2 нед. к ранее применявшейся дозе. При возобновлении осложнений терапии во время повторной попытки увеличить дозу титрование прекращали. Целевая доза препарата Эгилок Ретард соответствовала 200 мг/сутки – уровню, рекомендованному рабочей группой Европейского общества кардиологов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием парного критерия t Стьюдента. Данные представлены как $M \pm DI$ (доверительный 95 %-й интервал).

Результаты и обсуждение

Все 20 пациентов, включённых в данное исследование, завершили его согласно протоколу.

Через 3 мес. применения Эгилока Ретарда у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса его суточная доза составляла, в среднем, 155,4±18,7 мг. Целевой дозы 200 мг/сутки удалось достигнуть у 8 (40%) пациентов. Из 12 остальных пациентов доза 100 мг/сутки была достигнута у 6 (30%) пациентов, доза в 150 мг/сутки – то-же у 6(30%) пациентов.

При анализе данных объективного обследования на фоне терапии с препаратом Эгилок Ретард у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса обнаружено достоверное замедление пульса и снижение артериального давления (табл. 2).

Таким образом, исследуемый препарат оказал положительное влияние на изучаемые параметры объективного обследования больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

Анализ показателей общего анализа крови, биохимического исследования крови и общего анализа мочи, проведенный исходно и спустя 3 месяца от начала лечения пациентов, не выявил какого-либо существенного влияния терапии исследуемым препаратом Эгилок Ретард на результаты лабораторных исследований.

В соответствии с протоколом исследования, одним из критериев эффективности проводимой тера-

пии было повышение толерантности больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса к физической нагрузке по результатам велоэргометрии (ВЭМ).

Средний показатель толерантности к физической нагрузке (ТФН) при проведении исходной ВЭМ достоверно ($p<0,05$) увеличился с $84,2 \pm 9,2$ Вт до $97,5 \pm 7,7$ Вт по окончании исследования. Показатель продолжительности выполнения нагрузки продемонстрировал явную тенденцию к увеличению с $6,9 \pm 1,3$ мин, до $8,2 \pm 1,4$ мин, ($p=0,1$). При этом прирост времени педалирования не менее, чем на 2 мин, и/или увеличение мощности нагрузки на 25 Вт были отмечены у 11(55%) пациентов.

В процессе исследования, по мере улучшения клинического состояния пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, проводилась коррекция получаемой ими терапии. Наиболее показательными являются данные об уменьшении потребности пациентов в нитратах (постоянно и периодически) на фоне длительного лечения Эгилоком Ретард (табл. 3).

Как известно, нитраты не входят в число препаратов первого ряда, используемых для лечения стабильной стенокардии из-за их неспособности оказывать сколько-нибудь значимое влияние на прогноз пациентов с этим заболеванием. В то время как бета-адреноблокаторы показаны как у больных со стенокардией напряжения и перенесённым ранее инфарктом миокарда (ИМ) (уровень доказанности А), так и при отсутствии противопоказаний к назначению препаратов этой группы у больных без предшествующего ИМ (уровень доказанности Б) [3].

Выявленное нами в ходе настоящего исследования постепенное снижение потребности в нитратах

Таблица 3

Динамика необходимости лекарственной терапии нитратами у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне терапии препаратом Эгилок Ретард

	Препарат	
	Старт (n=20)	3 месяца (n=20)
	Нитраты	
Постоянно, n	8	5
Периодически, n	6	9

Таблица 4

Динамика показателей суточного ЭКГ мониторингирования (по Холтеру) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне терапии препаратом Эгилек Ретард (антиишемический эффект)

Показатель (за 24 часа)	Исходное значение показателя	Значение показателя через 3 мес.	Достоверность динамики показателя p_{0-3} месяцев
Максимальная глубина депрессии ST, мм	$0,8 \pm 0,4$	$0,37 \pm 0,3$	0,046
Количество депрессий ST – сегмента	$1,75 \pm 1,3$	$0,8 \pm 0,7$	0,14
Суммарное время ишемии, мин	$2,4 \pm 1,3$	$0,8 \pm 0,8$	0,2

мы расценили, с одной стороны, как проявление антиишемического эффекта Эгилека Ретард, а с другой стороны отметили, что, по крайней мере, у трети пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса назначение нитратов для постоянного приёма было необоснованным.

При проведении суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру мы ставили перед собой две глобальные задачи: оценить антиишемический и антиаритмический эффекты исследуемого препарата Эгилек Ретард у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

Как следует из протокола исследования, выявленные при суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру эпизоды депрессии сегмента ST оценивались количественно, кроме того, учитывалась максимальная глубина снижения сегмента ST и суммарное время ишемии. В табл. 4 приведены данные, отражающие изменение этих показателей на фоне длительного лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса с использованием препарата Эгилек Ретард.

Таким образом, достоверным ($p < 0,05$) является более чем двукратное уменьшение глубины депрессии сегмента ST у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса при лечении препаратом Эгилек Ретард. Суммарное время ишемии также снизилось более, чем в два раза ($p = 0,2$). Показатель максимальной глубины депрессии ST-сегмента изменился недостоверно.

Выявленное в ходе настоящего исследования значительное уменьшение количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне терапии с использова-

нием препарата Эгилек Ретард представляется нам крайне важным, поскольку в настоящее время доказано, что уменьшение эпизодов ишемии в течение суток ассоциируется у таких пациентов со снижением риска нежелательных исходов заболевания [4-6].

Нарушения сердечного ритма, к сожалению, являются неотъемлемым элементом клинической картины стенокардии напряжения, особенно у больных с III и IV функциональными классами. Клиническое значение нарушений ритма при стенокардии напряжения, главным образом, рассматривается как фактор провокации внезапной смерти у этих больных [2,9].

Антиаритмический эффект проводимой терапии с использованием препарата Эгилек Ретард у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса мы оценивали по данным суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру. Нас интересовала динамика количественных значений таких нарушений ритма сердца, как желудочковые (ЖЭ) и наджелудочковые (НЖЭ) экстрасистолы, так и эпизоды желудочковой (ЖТ) и наджелудочковой (НЖТ) тахикардии (табл. 5).

Таким образом, на фоне лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса препаратом Эгилек Ретард отмечено достоверное ($p = 0,026$) уменьшение общего количества ЖЭС более чем в три раза, что коррелировало с аналогичным изменением показателя ЖТ. Этот факт представляется нам важным, поскольку доказано, что предотвращение ЖТ достоверно снижает риск смерти, инсультов и госпитализаций у пациентов со стенокардией напряжения.

Антиаритмическая активность исследуемого препарата в отношении наджелудочковых наруше-

Таблица 5

Динамика показателей суточного ЭКГ мониторингирования (по Холтеру) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне терапии препаратом Эгилек Ретард (антиаритмический эффект)

Показатель (за 24 часа)	Исходное значение показателя	Значение показателя через 3 мес.	Достоверность динамики показателя p_{0-3} месяцев
Количество НЖЭ	63 ± 41	48 ± 28	0,27
Количество ЖЭС	635 ± 56	153 ± 85	0,0257
Число эпизодов НЖТ	$0,05 \pm 0,1$	$0,25 \pm 0,2$	0,13
Число эпизодов ЖТ	$2,9 \pm 4,1$	$0,4 \pm 0,3$	0,0263

Таблица 6

Динамика показателей индексов гипо- и гипертензии на фоне терапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса препаратом Эгилок Ретард

Показатель	Исходно	Значение показателя через 3 мес.	Достоверность динамики показателя p_{0-3} месяцев
Индекс гипертензии САД (дневное САД более 140, ночное – 120 мм рт.ст.)	61,8±12	14,6±8,2	<0,001
Индекс гипотонии САД (дневное САД менее 100, ночное – 90 мм рт.ст.)	4,9± 14	10,4±4,4	<0,001
Индекс гипертензии ДАД (дневное ДАД более 90, ночное – 80 мм рт.ст.)	6,6±3,9	13,7±4,6	0,014
Индекс гипотонии ДАД (дневное и ночное ДАД менее 60 мм рт.ст.)	3±3,2	10,8±3,5	0,001

ний ритма была не менее выраженной, хотя и менее достоверной, из-за значительного разброса исходных значений показателей. Таким образом, анализ результатов исследования свидетельствует о высокой эффективности препарата Эгилок Ретард как в подавлении желудочковой эктопической активности, так и в предупреждении приступов наджелудочковых тахикардий у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса [7-9].

Как известно, самым частым из неблагоприятных эффектов терапии бета – адреноблокаторами у пациентов является развитие гипотонии. Поэтому одним из критериев безопасности проводимого нами лечения была оценка уровня артериального давления по данным суточного мониторирования АД. Основным параметром, интересовавшим нас, был показатель индекса гипотонии – процент времени за весь период мониторирования, когда значения САД и ДАД были ниже заданных нами пределов.

Однако стоит учитывать, что более чем две трети пациентов, включенных в настоящее исследование, имели артериальную гипертензию. Для них некоторое понижение уровня артериального давления являлось благоприятным фактом, но тоже в известных пределах. Поэтому индекс гипертензии – процент времени за весь период мониторирования, когда значения САД и ДАД были выше заданных, безусловно нас также интересовал (табл. 6).

Анализ данных суточного мониторирования АД продемонстрировал, что лечение пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса препаратом Эгилок Ретард в тщательно подобранной дозе не приводило к значительному увеличению индекса гипотонии. В то же время отмечалось отчетливое и значительное уменьшение индекса гипертензии как для САД, так и для ДАД, что является положительным результатом, поскольку наличие артериальной гипертензии достоверно повышает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций у пациентов со стенокардией напряжения.

Не менее важным, на наш взгляд, было оценить изменение качества жизни пациентов со стабильной

стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне проводимого нами лечения. Оценка качества жизни больных проводилась с помощью специализированного опросника для пациентов со стенокардией напряжения. Опросник содержит 20 вопросов и в каждом из них пациенту предлагается оценить своё самочувствие по 4-х балльной шкале. Чем больше суммарный показатель набранных баллов, тем хуже представление пациента о своём самочувствии.

Исходный средний суммарный показатель качества жизни пациентов был $39 \pm 4,7$, а спустя 3 месяца терапии препаратом Эгилок Ретард – $35 \pm 4,6$ ($p=0,13$).

Таким образом, в состоянии пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне терапии Эгилоком Ретард была отмечена тенденция к улучшению их самочувствия.

Выводы

1. Длительный приём селективного бета – адреноблокатора Эгилока Ретард повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

2. Бета–адреноблокатор Эгилок Ретард обладает выраженным антиишемическим действием. Он уменьшает количество эпизодов ишемии и суммарную продолжительность ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

3. Бета–адреноблокатор Эгилок Ретард обладает антиаритмическим действием и достоверно уменьшает количество ЖЭС и ЖТ у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса. Антиаритмическая активность препарата Эгилок Ретард в отношении наджелудочковых нарушений ритма оказалась не менее выраженной, но менее достоверной из-за значительного разброса исходных значений показателей у пациентов со стенокардией напряжения.

4. Использование бета–адреноблокатора Эгилока Ретард у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса в тщательно подобранной дозе не приводит к значительному увеличению времени гипотонии по дан-

ным суточного мониторирования АД. В то же время отмечается выраженное и достоверное уменьшение времени гипертонии (индекса времени) для САД и ДАД у пациентов со стенокардией напряжения.

Литература

1. Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATR-Angina Treatment Pattern) // Кардиология 2003; 5:9-15.
2. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary// Eur Heart J 2006; 27 (11): 1341-73.
3. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina).
4. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Колтунов И.Е. Лечение хронической ишемической болезни с позиций доказательной медицины// Практикующий врач 2002; 4: 44-46.
5. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. Современные аспекты фармакотерапии ишемической болезни сердца // Лечащий врач 2003; 6: 14-19.
6. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same as optimal medical therapy// Int. J. Clin. Pract. 2000; 54: 351.
7. Reiter M.J. Cardiovascular drug class specificity: β -blockers // Progress in Cardiovas Dis.— 2004.— Vol. 47.— №1.— 11-33.
8. Бузиашвили Ю.И., Picano E., Амбатьелло С.Г., Мацкеплишвили С.Т. Ангиогенез как антиишемический механизм// Кардиология 2000; 12: 82-86.
9. Daly C.A., De Stavola B., Lopez Sendon J.L. et al. Predicting prognosis in stable angina — results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study// BMJ 2006;4: 332, 262-267

Поступила 11/09-2007