

УДК 616.12-005.4-085.31

КОСАРЕВ В.В., БАБАНОВ С.А.

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Россия

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: МЕСТО СТАТИНОВ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) известна человечеству на протяжении многих столетий. Еще в 1772 г. английский врач У. Геберден (W. Heberden) в своем докладе Лондонскому королевскому обществу подробно и точно охарактеризовал клиническую картину грудной жабы (геберденова грудная жаба — *angina pectoris*): «...у тех, кто подвержен ей (грудной жабе), при ходьбе, особенно после еды, возникают болезненные, наиболее неприятные ощущения в груди, которые, кажется, отнимут жизнь, если только усилятся или продолжатся, но стоит остановиться, как эта скованность исчезает. Во всех других отношениях пациенты в начале этой болезни чувствуют себя хорошо и, как правило, отсутствует укороченное дыхание, от которого это состояние полностью отличается». У. Геберден отмечал, что стенокардия может возникнуть при дефекации, волнении, в покое, в положении лежа; зимой заболевание протекает тяжелее, чем летом, и им чаще болеют пожилые мужчины с избыточной массой тела; описывал иррадиацию боли в левую руку и случаи внезапной смерти во время приступа.

В 1909 г. на I съезде российских терапевтов было дано классическое описание клинической картины инфаркта миокарда (ИМ) в докладе выдающихся русских терапевтов В.П. Образцова и Н.Д. Стражеско «К симптоматологии и диагностике тромбоза коронарных артерий». Ежегодно в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 1 млн человек, т.е. примерно 700 человек на 100 тыс. населения. ИБС часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную и трудовую активность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [1–4]. Основой снижения заболеваемости и смертности при ИБС является борьба с управляемыми факторами риска заболевания. Так, еще в классическом Фрамингемском исследовании, начатом в США в 1949 г., показано, что риск развития ИБС связан с повышенным артериальным давлением, высоким уровнем холестерина, курением, нарушением толерантности к глюкозе и гипертрофией левого желудочка (результаты Фрамингемского исследования см. на интернет-сайте Национального сердечного института (США) — www.nhlbi.nih.gov/about/framingham, 1998).

В настоящее время выделено более 200 факторов риска ИБС, из них наиболее существенными по распространенности и значимости воздействия на

отдельные патогенетические механизмы ИБС являются нарушение липидного обмена (среди больных ИБС распространена дислипидемия II и III типа, по Фредриксону, при которой в сыворотке крови преобладают β - и пре- β -липопротеины), артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни, ожирение, хронический стресс. Сочетание у одного человека нескольких факторов риска значительно повышает опасность заболевания ИБС и, как правило, отягощает ее течение.

В терапии ИБС используются антиангинальные препараты: нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция. Также в терапии ИБС применяются антитромботические препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель), препараты метаболического и цитопротективного действия [3].

В 1915 году Н.Н. Аничков сформулировал «холестериновую теорию» патогенеза атеросклероза — основы развития ишемической болезни сердца. В 30-х годах появились сообщения о связи атеросклероза с повышением уровня холестерина в крови у человека и о высокой частоте ишемической болезни сердца и инфарктов миокарда среди больных с гиперхолестеринемией.

В настоящее время доказано, что **развитие атеросклероза** связано с депонированием в субэндотелиальном пространстве холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и последующим их окислением в клетках интимы стенки артерий с образованием липидных «пятен». Мелкие частицы ХС ЛПНП могут проходить через поврежденные зоны эндотелия (в щели межэндотелиальных соединений). Окисленные частицы ХС ЛПНП стимулируют адгезию моноцитов к клеткам эндотелия артерий, токсически влияют на клетки эндотелия и гладкомышечные клетки (ГМК) и повышают склонность к развитию тромбозов. Повышенные уровни атерогенных липидов и липопротеинов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови являются одними из важнейших факторов риска развития атеросклероза и связанных с ним осложнений, что определяет необходимость и патогенетическую обоснованность применения при ИБС холестеринснижающих препаратов (статинов, фибратов, производных никотиновой кислоты) [2].

В начале 50-х годов стали появляться сведения о средствах, оказывающих гипохолестеринемиче-

ское действие. Первоначально речь шла о снижении общего содержания холестерина в крови. Первыми синтетическими препаратами, предложенными для этой цели, были производные фенилуксусной кислоты (гипостерол, катастерол и др.). В 60-х годах был синтезирован отечественный препарат цетамифен (этаноламинная соль фенилэтилуксусной кислоты), получивший в свое время относительно широкое применение. В 60-х годах был предложен другой принцип уменьшения гиперхолестеринемии путем применения средств, задерживающих всасывание холестерина из кишечника и образующих с желчными кислотами малорастворимые и плохо всасывающиеся комплексы. Одним из таких средств был отечественный препарат ситостерин — продукт растительного происхождения стероидной структуры.

По этому принципу действуют предложенные в дальнейшем и применяемые в настоящее время в качестве гиполипидемических средств анионообменные смолы (секвестранты желчных кислот) — препараты холестирамин, коlestипол и др. Далее было обнаружено гипохолестеринемическое действие никотиновой кислоты, появились и стали применяться производные фиброевой кислоты (фибраты), а также ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) — группа наиболее применяемых в настоящее время гиполипидемических препаратов.

Холестеринснижающие препараты используются при ИБС для снижения скорости развития существующих атеросклеротических бляшек и профилактики возникновения новых. Целевой уровень холестерина у больных ИБС должен быть ниже, чем у лиц без ИБС, и равняться 4,5 ммоль/л. Целевой уровень липопротеинов низкой плотности у больных ИБС — 2,5 ммоль/л.

Гиполипидемическая терапия является важным компонентом лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, атеросклерозом и гиперлипидемической болезнью. Использование ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статинов) оказывается наиболее эффективным в отношении стабилизации атеросклеротического процесса [5], способствует снижению воспалительных реакций и нормализации функции эндотелия и увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Опыт длительного применения статинов выявил снижение смертности от ишемической болезни сердца и общей смертности, уменьшение риска инфаркта миокарда, процедур реваскуляризации, инсульта и периферических сосудистых заболеваний. Так, сравнение итогов первичной, вторичной профилактики и лечения ИБС, проводимых с помощью статинов и сопоставимых с ними по степени снижения уровня липидов холестирамина или шунтирования тонкого кишечника, показало, что терапевтическое действие при применении статинов наступает на 2 года раньше и эффект их выше [5, 6].

История изучения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы начинается с 1976 года, когда первый

препарат данной группы компактин был выделен группой японских исследователей во главе с А. Endo из продуктов жизнедеятельности грибковой плесени *Penicillium citrinum*. Компактин не получил применения в клинике, однако исследования на клеточных культурах и *in vivo* продемонстрировали его высокую эффективность и послужили стимулом к поиску других статинов. В 1980 г. из содержащегося в почве грибкового микроорганизма *Aspergillus terreus* был выделен мощный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы ловастатин, внедренный в клинику в 1987 г.

На современном фармацевтическом рынке представлено большое количество различных статинов, однако наибольшей доказательной базой обладает симвастатин, который является полусинтетическим аналогом ловастатина. Как и ловастатин, симвастатин представляет собой липофильное лактоновое пролекарство, трансформирующееся в активный препарат в результате метаболизма в печени.

На необходимость применения статинов при ИБС указано как в российских, так и в американских и европейских рекомендациях, однако процент пациентов, принимающих статины при ИБС, в России значительно ниже, чем в США и многих других странах Европы, что, по всей видимости, связано с низкой осведомленностью врачей и экономической составляющей, связанной с высокой стоимостью оригинальных статинов.

Механизм действия статинов. Статины являются ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, определяющего скорость синтеза ХС на раннем этапе превращения гидроксиметилглутарил-коэнзима А в мевалоновую кислоту. В результате развивающегося относительного дефицита внутриклеточного холестерина печеночная клетка увеличивает количество апоВ-Е рецепторов на своей мембране, которые связывают ХС ЛПНП, снижают его концентрацию в крови и выводят из системной циркуляции [7]. В итоге липидный профиль плазмы изменяется следующим образом: снижается содержание общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, повышается содержание антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [8]. Наряду с гиполипидемическим действием статины обладают различными плеiotропными (нелипидными) свойствами. Статины улучшают функцию эндотелия за счет сохранения и восстановления его барьерной функции, увеличения выработки оксида азота (NO) и, как следствие, вазодилатации [9], подавляют воспалительную активность в сосудистой стенке, снижают агрегацию тромбоцитов, пролиферативную активность гладкомышечных клеток в стенке артерии.

Клиническая фармакокинетика. Максимальная концентрация симвастатина в крови создается через 2–4 ч после приема препарата, период его полувыведения составляет около 3 ч. Препарат выводится из организма преимущественно с желчью. Препарат *принимают один раз в день*, во время ужина, что обеспечивает угнетение синтеза ХС в ночное время,

когда этот процесс является наиболее активным. Зависимость холестеринпонижающего эффекта статинов от дозы описывается логарифмической кривой, в связи с чем резкое увеличение дозы сопровождается относительно небольшим усилением эффекта. Поэтому применение высоких доз обычно бывает неоправданным.

Показания к применению статинов. Гиперхолестеринемия: первичная с высоким содержанием ЛПНП (типы IIa и IIb) при отсутствии эффекта от диетотерапии, комбинированная с гипертриглицеридемией (гиперлипопротеинемия типа IIb); атеросклероз.

Эффективность симвастатина доказана в многочисленных клинических исследованиях, проведенных как за рубежом, так и в Российской Федерации. Так, в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) была изучена частота осложнений и смертность у 4444 больных ИБС в течение 5 лет [10]. В исследование были включены пациенты со стабильным течением стенокардии, перенесенным инфарктом миокарда, уровнем холестерина 5,5–8,0 ммоль/л, рандомизированные на группы, получавшие симвастатин или плацебо. В результате оказалось, что в отличие от пациентов группы контроля на фоне приема симвастатина уровень общего холестерина у пациентов снизился на 25 %, ЛПНП — на 35 %, а уровень ЛПВП повысился на 8 %. Выживаемость пациентов в группе симвастатина оказалась достоверно большей и составила 91,3 %, при этом наиболее высоким данный показатель был в подгруппе больных старше 65 лет. Снижение общей смертности в группе симвастатина составило 42 %, риска осложнений ИБС — 34 %.

Интересно исследование HPS (Heart Protection Study) [11], в котором участвовали 20 536 пациентов с ИБС и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (страдающих диабетом, перенесших инфаркт миокарда, инвазивные сердечно-сосудистые вмешательства, инсульт и др.). Пациенты получали либо симвастатин, либо плацебо. Уровень ОХ исходно должен был быть не ниже 3,5 ммоль/л. В результате в группе применения симвастатина было достигнуто достоверное снижение уровня липидов в крови. Убедительно было доказано снижение сердечно-сосудистой смертности у больных высокого риска. Исследование подтвердило, что на фоне приема симвастатина снижается смертность от любых причин (12,9 в группе симвастатина против 14,7 % в группе плацебо, $p = 0,0003$): коронарной смерти (5,7 против 6,9 %, $p = 0,0005$), нефатального инфаркта миокарда (8,7 против 11,8 %, $p < 0,0001$), нефатального инсульта (4,3 против 5,7 %, $p < 0,0001$). Также достоверно уменьшалась потребность в коронарной реваскуляризации.

В настоящее время убедительно установлено, что симвастатин эффективен как в виде монотерапии, так и в сочетании с секвестрантами желчных кислот, эзетимибом, никотиновой кислотой [12].

Так, в исследовании ARBITER 2 (the Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects

of Reducing Cholesterol) к терапии симвастатином (20 мг/сут) добавляли пролонгированную форму никотиновой кислоты (1,0 г/сут), что повышало уровень ХС ЛПВП на 21 % по сравнению с группой плацебо. Комбинированная терапия замедляла прогрессирование атеросклероза в сонных артериях у больных ИБС, имеющих сниженный уровень ХС ЛПВП [13].

Симвастатин является доказанно эффективным и безопасным препаратом. Так, результаты исследования CHES (Comparative HDL Efficacy and Safety Study) продемонстрировали, что симвастатин значительно увеличивает концентрацию ЛПВП и апоАI. Подобная закономерность в исследовании прослеживалась в подгруппах пациентов как с исходно сниженным (менее 40 мг/дл), так и с нормальным уровнем ЛПВП, а также у больных с метаболическим синдромом. При оценке безопасности проводимой терапии было отмечено, что повышение уровня печеночных трансаминаз происходило крайне редко (0,4 %) [14, 15].

По данным многоцентрового клинического исследования, проведенного в Российской Федерации, симвастатин при 12-недельном применении у 167 больных ИБС с первичной и комбинированной гиперлипидемией в течение 6 недель в дозе 20–40 мг/сут показал выраженный гиполипидемический эффект. Препарат оказался эффективным у 96,3 % пациентов. У 66,9 % больных был достигнут целевой уровень ЛПНП. В процессе терапии не было отмечено тяжелых побочных реакций, опасных для здоровья больных. Отмена симвастатина в связи с побочными явлениями потребовалась лишь у 2,4 % пациентов [16]. Эта положительная динамика полностью соответствовала данным, полученным при применении оригинального симвастатина.

В исследовании ОСКАР приняли участие 7098 пациентов с ИБС в возрасте $57,7 \pm 0,2$ года, 86,9 % пациентов в течение 8 недель получали симвастатин в дозе 20 мг/сут. В результате было выявлено снижение ОХС на 22,7 %, ЛПНП на 26,7 %, и ТГ на 24 %, что сопровождалось уменьшением риска ССЗ на 33 % [5].

Оценка влияния симвастатина на когорту больных ИБС, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа и ожирением в нашей стране были получены следующие данные: после 12 недель применения препарата общий уровень холестерина снизился на 28 %, ЛПНП — на 39 %, триглицеридов — на 10 %, а уровень ЛПВП повысился на 18 % по сравнению с исходным. Установлена достоверная тенденция к дальнейшей нормализации липидного профиля. Доказано, что симвастатин может эффективно использоваться для коррекции липидного обмена у больных ИБС и лиц с высоким риском развития данного заболевания [16].

Хороший эффект и безопасность симвастатина у пациентов с патологией печени были продемонстрированы в работе О.М. Драпкиной с соавт. Симвастатин использовался у пациентов с дисли-

пандемией Па и Пб типов, имеющих жировой гепатоз. В анализ были включены 30 больных, которым был назначен симвастатин 20 мг/сут. Гиполипидемическую эффективность симвастатина и переносимость терапии оценивали в течение 12 месяцев приема препарата. Через 12 месяцев терапии симвастатином достоверно снизился уровень ОХС на 17,5 %, ТГ — на 26,3 %, ХС ЛПНП — на 27,8 %; содержание ХС ЛПВП недостоверно увеличилось на 23,3 %. Снижение индекса атерогенности составило 36,7 %. Переносимость лечения пациентами с сопутствующей патологией печени в течение всего времени была хорошей. Достоверно значимые изменения активности АсАТ, АлАТ, глюкозы, креатинина и билирубина отсутствовали. Таким образом, длительное применение симвастатина в дозе 20 мг/сут у больных с патологией печени безопасно и позволяет добиться выраженного гиполипидемического действия [17].

В другом исследовании изучалось применение симвастатина у больных ИБС с гиперхолестеринемией в дозе 20–40 мг/сут. Исследование было проведено с участием 96 пациентов, средний возраст которых составил $57,9 \pm 9,1$ года. В целом у больных имелось 2,5 фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний согласно шкале SCORE. При анализе липидов крови было показано, что после 12 недель лечения уровень общего ХС достоверно снизился на 27 %, ХС ЛПНП — на 34 %, ТГ — на 22 %, а уровень ХС ЛПВП практически не изменился. Позитивно изменилось соотношение общего ХС/ХС ЛПВП (уменьшение на 18 %). Из немногочисленных побочных эффектов были отмечены расстройство сна (6,3 %), усталость, общая слабость (5,2 %), изменения со стороны ЖКТ: запоры, диспепсии, метеоризм (в целом 8,4 %), высыпания и зуд (4,2 %). Мониторинг основных гематологических показателей при применении симвастатина — содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и гематокрита — не выявил значимых изменений (во всех случаях $p > 0,05$). Уровень креатинина сыворотки несколько снизился ($93,0 \pm 2,2$ до $86,0 \pm 1,7$ мкмоль/л; $p = 0,02$), активность печеночных ферментов не была достоверно изменена [18].

В исследовании Ю.А. Карпова и соавт. были изучены плейотропные эффекты небольших доз симвастатина (5–10 мг/сут) у лиц пожилого и старческого возраста с ИБС и умеренной гиперхолестеринемией. При небольшом снижении ХС, на 13,8 % ($p = 0,008$), через 4 месяца терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение объемных характеристик левого желудочка: конечного диастолического объема на 10,2 % ($p = 0,05$); конечного систолического объема на 13,4 %, ($p = 0,02$); фракция выброса в группе пациентов, леченных симвастатином, увеличилась на 14,3 % ($p = 0,02$) в сравнении с отрицательной динамикой данных показателей в контрольной группе, не получавшей препарат. Отмечалась положительная тенденция в увеличении эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов, леченных симвастатином [19].

Таким образом, по результатам исследований, проведенных в Российской Федерации [20], наряду с эффективным и безопасным гиполипидемическим действием симвастатин обладает еще целым рядом доказанных дополнительных полезных эффектов, таких как снижение показателей оксидативного стресса — продуктов перекисного окисления липидов; противовоспалительные эффекты (снижение провоспалительных цитокинов); цитопротективный эффект (увеличение устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу); эндотелий-регулирующий эффект (улучшение эндотелийзависимой вазодилатации, увеличение метаболитов NO); снижение уровня гомоцистеина, а также ассоциированных с ним клинических эффектов; антиишемический эффект; уменьшение электрической гетерогенности миокарда; улучшение морфофункциональных характеристик левого желудочка; уменьшение жесткости сосудистой стенки. Все это позволяет широко использовать этот препарат в клинической практике.

Для приема симвастатина существуют некоторые противопоказания, такие как гиперчувствительность, нарушения функции почек, выраженная печеночная недостаточность, стойкое повышение уровня трансаминаз в плазме крови, беременность, кормление грудью, детский возраст.

Лекарственное взаимодействие. Доказано, что желчные кислоты усиливают эффект статинов. Фибраты, ниацин, итраконазол и другие противогрибковые средства группы азолов, эритромицин или циклоспорин могут способствовать развитию миопатий при приеме статинов, непрямым антикоагулянтам (кумарины) — кровотечениям.

Заключение

Таким образом, больные ИБС являются когортой высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и нуждаются в назначении патогенетического лечения — гиполипидемических препаратов для профилактики развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений. Применение статинов, и прежде всего симвастатина, является патогенетически оправданным при атеросклерозе и ишемической болезни сердца, применение статинов является разумной консервативной альтернативой операции частичного илеошунтирования, помогает предотвратить прогрессирование атеросклероза, развитие его осложнений, снизить число преждевременных смертей, увеличить продолжительность жизни больных при ишемической болезни сердца, обусловленной атерогенезом.

Список литературы

1. Шукин Ю.В., Рябов А.Е. Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте: Пособие для врачей. — Самара: Волга-Бизнес, 2008. — 44 с.
2. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. — Самара: Офорт, 2010. — 140 с.
3. Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия / Под ред. В.К. Лепяхина. — М.: Эксмо, 2009.

4. 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. — 4 (1). — 4-9.
5. Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Секция атеросклероза ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 2 (приложение). — 36 с.
6. Kleemann R., Kooistra T. HMG-CoA Reductase Inhibitors: Effects on Chronic Subacute Inflammation and Onset of Atherosclerosis Induced by Dietary Cholesterol // *Curr. Drug. Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.* — 2005. — 5 (6). — 441-53.
7. Marchioli R., Investigators G.T. Beneficial effects of statins // *Lancet.* — 1996. — 348. — 1582.
8. Grines C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis: what the latest regression studies show // *J. Interv. Cardiol.* — 2006. — 19 (1). — 3-9.
9. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов // *PMЖ.* — 2001. — 9. — 13-4.
10. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* — 1994. — 344. — 1383-1389.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2002. — 6, 360 (9326). — 7-22.
12. Кухарчук В.В. Итоги XIV Международного конгресса по атеросклерозу // *Кардиологический вестник.* — 2006. — Т. 1, № 2. — 68-71.
13. Taylor A.J., Sullenberger L.E., Lee H.J. et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol Arterial (ARBITER) 2 // *Circulation.* — 2004. — 110. — 3512-3517.
14. Ballantyne C.M., Blazing M.A., Hunninghake D.B. et al. Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS) // *Am. Heart J.* — 2003. — 146 (5). — 862-9.
15. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2005. — 16. — 294 (19). — 2437-45.
16. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования) // *Кардиология.* — 2003. — 5. — 42-47.
17. Драпкина О.М., Клименков А.В., Суховская И.И., Ивашкин В.Т. Опыт применения симвастатина у пациентов с заболеваниями печени // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2007. — 6. — 70-75.
18. Дзяк Г.В., Коваль Е.А., Лутай М.И. и др. Эффективность и безопасность применения вазелина при вторичной профилактике ИБС // *Серцева недостатність.* — 2004. — 102.
19. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Статины — новое средство для лечения сердечной недостаточности и профилактики мерцательной аритмии? // *PMЖ.* — 2005. — Т. 13, № 19. — 1262-1264.
20. Адашева Т.В. Российский опыт применения вазелина // *Медицинский совет.* — 2009, № 1.
21. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса. — М.: Гэотар-медиа, 2008. — 1056 с.

Получено 21.08.12 □