

Козлов П.А., Ибрагимов М.С., Милащенко А.И., Андреев А.Н.

Сочетанное течение ишемической болезни и хронической обструктивной болезни легких, патогенетическая взаимосвязь, индивидуализация терапии в условиях сочетания ИБС ОКС и ХОБЛ

Муниципальное бюджетное учреждение центральная городская клиническая больница № 24, отделение реанимации и интенсивной терапии, г. Екатеринбург.

Kozlov P.A., PhD Ibragimov M.S., Mylashenko A.I., MD Andreev A.N.

A combination of ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease, pathogenetic relationship, individualization of therapy in ischemic heart disease with ACS and COPD

Резюме

Целью нашей работы является сравнение течения ОКС у пациентов с наличием и отсутствием ХОБЛ, а также сравнение эффективности терапии в группах пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ, получавших ивабрадин или блокаторы кальциевых каналов. В исследование были включены 95 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. В группах сравнивались показатели ЧСС, ФВД, КЩС, количество ангинозных приступов, показатели гемодинамики. По результатам работы мы сделали вывод что применение ивабрадина у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ позволяет достичь целевых показателей ЧСС, уменьшения количества ангинозных приступов, без отрицательного влияния на проходимость бронхов.

Ключевые слова: ОКС, ХОБЛ, ивабрадин, гемодинамика

Summary

The aim of our work is to compare the course of ACS in patients with and without COPD, as well as a comparison of the effectiveness of therapy in patients with ACS in combination with COPD treated with ivabradine or calcium channel blockers.

The study included 95 patients with acute coronary syndrome without ST elevation. In the groups were compared heart rate, respiratory functions, acid-base balance, the number of angina attacks, hemodynamics. According to the results of study, we concluded that the use of ivabradine in patients with ACS in combination with COPD can achieve targets in heart rate, decrease the number of anginal attacks, without adversely affecting the patency of the bronchi.

Keywords: acute coronary syndrome, COPD, ivabradine, hemodynamics

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — заболевание, в основе которого лежит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и уровнем его поступления с коронарным кровотоком.

Нестабильная стенокардия (НС) — патологическое состояние, нередко предшествующее инфаркту миокарда и характеризующееся появлением или учащением приступов стенокардии покоя, увеличением их продолжительности и силы, возникновением болей, не купируемых приемом нитроглицерина. Фактически НС представляет собой обострение ишемической болезни сердца и характеризуется высоким риском развития осложнений.

Обострения ИБС, или острые коронарные синдромы — крупнейшая проблема здравоохранения и одна из ведущих причин госпитализации. По данным Евро-

пейского регистра EuroHeart Survey, отсутствие стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ у больных с ОКС отмечается в 51% случаев и примерно у 7% больных возникшие изменения конечной части желудочкового комплекса оценить не удастся из-за блокады ножки пучка Гиса или функционирующего искусственного водителя ритма.

В Российской Федерации смертность от ССЗ ежегодно составляет порядка 1,2 млн. человек (55% от общей смертности). На долю ИБС в РФ приходится 56,6 % смертей среди мужчин и 40,4 % среди женщин [1]. Согласно регистру Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes I, который охватывал 25 стран Европы, в 2000–2001 гг. смертность и развитие нефатального инфаркта миокарда в течение 6 мес после развития ОКС составляли 10,2% [2].

Полиморбидность — одна из основных особенностей современной клиники внутренних болезней. Существует ряд предположений о взаимосвязи ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

При наличии заболеваний бронхолегочной системы, вследствие дыхательной гипоксемии, активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ), лежащее в основе развития атеросклероза. В легких, выполняющих множество важных метаболических функций и интенсивно участвующих в обмене белков, жиров, углеводов, на фоне воспалительного процесса еще больше активируются протеолитические ферменты и индуцируются цитокиновые реакции. Итогом этих процессов становится повышенный выброс провоспалительных цитокинов (С-реактивного протеина, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов-1, 6, 8), активация системного воспалительного ответа и дезорганизация основного вещества соединительной ткани.

На фоне окислительного стресса происходит стимуляция надпочечников с выбросом в кровь адреналина и, как следствие, вазоконстрикция, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и повышение АД, в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), суммарно ведущих к развитию ИБС.

У пациентов с ХОБЛ развитие эндотелиальной дисфункции происходит на фоне прогрессирования легочной гипертензии, ввиду артериальной гипоксемии. Повреждение эндотелия влечет за собой снижение продукции эндогенных релаксирующих факторов, таких как простагландин (PGI₂), простагландин E₂ (PGE₂) и оксид азота (NO).

Развитие эндотелиальной дисфункции на фоне повышенного атерогенеза способствует спазмированию коронарных сосудов, что в свою очередь вносит свой вклад в развитие ИБС.

Наличие легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ также обуславливает перегрузку объемом правого желудочка сердца, правого предсердия, а затем и левых отделов сердца. По механизму Франка-Старлинга на растяжение миокарда в следствие перегрузки объемом, сердце отвечает увеличением силы сокращения, что в свою очередь влечет увеличение потребления миокардом кислорода, что несомненно отягчает состояние пациента с уже компрометированным коронарным кровотоком и недостаточной доставкой O₂ к сердечной мышце.

Еще одним из факторов отягчающих течение ОКС при ХОБЛ, является развитие полицитемии (у пациентов с ХОБЛ) также в следствие хронической артериальной гипоксемии. Полицитемия способна оказывать ингибиторное действие на эндотелий-зависимую релаксацию сосудов в ответ на ацетилхолин [3]. Такой эффект связан со способностью высоких концентраций гемоглобина к связыванию NO. Таким образом усугубляется гипоксическая легочная вазоконстрикция.

Одной из особенностей течения ИБС в сочетании с ХОБЛ, является меньшая выраженность болевого син-

дрома при обострении ИБС, чаще встречаются эпизоды безболевого ишемии (по некоторым данным до 48-84 % случаев) [4, 9]. Это во многом связано с адаптацией миокарда к длительной гипоксемии вследствие стойкой бронхиальной обструкции и альвеолярной гипоксемии.

По данным некоторых авторов, у больных ХОБЛ также возрастает риск развития нарушений ритма сердечной деятельности (наджелудочковые тахикардии регистрируются у 70% пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, фибрилляция предсердий регистрируется у 8% пациентов). Это происходит вследствие ремоделирования миокарда, возникновения легочной гипертензии, формирования легочного сердца и в итоге развития легочно-сердечной недостаточности.

У пациентов сочетанной патологией ХОБЛ и ИБС снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) на 10% увеличивает на 14% вероятность смертельного исхода [5].

Известно что при длительном течении хронической обструктивной болезни легких, неизбежно развивается легочная гипертензия.

При ХОБЛ возникают регионарные расстройства кровотока, выражающиеся в неравномерности вентиляции и перфузии, что приводит к изменению газового состава артериальной крови.

Одним из ведущих факторов формирования легочной гипертензии является артериальная вазоконстрикция, вследствие альвеолярной гиповентиляции, это, так называемый, альвеолярно-капиллярный рефлекс. Вследствие уменьшения рO₂ в альвеолах развивается спазм легочных артериол, что вызывает повышение легочного сосудистого сопротивления [6].

Также имеет место развитие вторичного эритроцитоза, что в свою очередь может ухудшать реологические свойства крови и делать определенный вклад в формирование легочной гипертензии [7].

У больных ХОБЛ, на ранних этапах формирования хронического легочного сердца имеет место увеличение сердечного выброса за счет тахикардии. Тип кровообращения у таких больных соответствует гиперкинетическому. Однако при нарастании нагрузки на правый желудочек наблюдается снижение диастолической функции и сократительной функции миокарда, что приводит к снижению фракции выброса ЛЖ, с формированием гипокинетического типа гемодинамики [8]. Некоторые авторы выделяют влияние артериальной гипоксемии на функциональное состояние левого желудочка [9].

Таким образом в условиях хронической перегрузки правых отделов сердца постепенно формируется гипертрофия правого желудочка и прогрессирующая правожелудочковая недостаточность. Наблюдаются дистрофические изменения в миокарде, перегрузка объемом и давлением ведет к нарушению его функций и развитию процессов ремоделирования обоих желудочков.

С учетом вышеизложенного материала проблема сочетанной патологии ССС с компрометацией бронхолегочной системы имеет очень важное значение, и особенности лечения таких пациентов должны быть учтены для

Таблица 1. Характеристика групп пациентов.

	Группа 1 (ОКС без ХОБЛ)	Группа 2 (ОКС с ХОБЛ, терапия ивабрадином)	Группа 3 (ОКС с ХОБЛ, терапия бл. Са-каналов)
Общее количество пациентов	29	34	32
Средний возраст	61,7±6,4	63,7±6,3	63±6,3
Мужчины	24 (76%)	32 (94%)	31 (97%)
Женщины	5 (24%)	2 (6%)	1 (3%)
Наличие АГ	27 (86%)	27 (79,4%)	30 (94%)
Курение	24 (72%)	32 (94%)	31 (97%)
Наличие СД 2 типа	5 (17%)	6 (17,6%)	5 (1,6%)
ИМ в анамнезе	6 (17%)	7 (20,6%)	9 (28%)
Ишемические изменения ЭКГ (в виде изменения сегм. ST, з. Т)	4 (14%)	5 (14,7%)	6 (18,7%)

достижения максимального терапевтического эффекта и сведения к минимуму возможных побочных эффектов терапии.

Целью нашей работы является сравнение течения ОКС у пациентов с наличием и отсутствием ХОБЛ, а также сравнение эффективности терапии в группах пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ, получавших ивабрадин или блокаторы кальциевых каналов.

Материалы и методы

В исследование были включены 95 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, поступившие в отделение кардиологии и ПРИТ ЦГКБ №24 г. Екатеринбург.

Критериями включения служили: возраст до 70 лет, ХОБЛ II – III ст. в анамнезе, наличие клиники ОКС без подъема ST по ЭКГ, синусовый ритм или тахикардия. Критериями исключения служили: непереносимость ивабрадина, наличие фибрилляции предсердий и других нарушений ритма сердца (брадикардия <65 уд/мин, нарушения АВ проводимости), тяжелая печеночная, почечная недостаточность, тяжелая ХСН, СД декомпенсация, беременность лактация.

Диагностика ОКС у пациентов проводилась согласно национальным рекомендациям ВНОК и рекомендациям ЕОК [10,11], диагностика ХОБЛ по критериям GOLD. [12]

Всем пациентам при поступлении в стационар назначалась базовая терапия по стандарту лечения ОКС без подъема сегмента ST согласно рекомендациям ВНОК, включающая в себя антикоагулянты, дезагреганты, нитраты, статины, ингибиторы АПФ. Согласно выбора пульсурежающего антиишемического препарата пациенты были разделены на три группы, в первой группе пациенты (в количестве 29 человек) с ОКС без бронхолегочной патологии получали бета-адреноблокатор (метопролола тартрат), во второй и третьей группе (в количестве по 34 и 32 человек соответственно) пациенты с ОКС в сочетании с ХОБЛ получали ивабрадин и недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов соответственно (верапамил).

Проведено сравнение особенностей течения ОКС у пациентов с ХОБЛ и в отсутствии последнего. Оцени-

вались такие показатели как частота возникновения нарушений ритма сердца, частота ангинозных приступов в неделю, типы гемодинамики (гипер-, гипо-, нормокинетический типы кровообращения).

В следующей части исследования мы сравнивали две группы пациентов: I группа – пациенты с ОКС в сочетании с ХОБЛ в комплексной терапии которых применялся ивабрадин, II группа – пациенты с ОКС в сочетании с ХОБЛ в комплексной терапии которых применялся недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (верапамил). Сравнивались следующие показатели: ЧСС, ФВД, КЩС, количество ангинозных приступов в неделю, показатели гемодинамики.

После проведенного лечения в стационаре, пациенты продолжали лечение амбулаторно и повторно обследовались через 3 месяца.

На основании клинико-лабораторного обследования в 1, 14 день госпитализации в стационаре и через 3 месяца после выписки, проведена оценка эффективности терапии (ЧСС, количество ангинозных приступов в неделю, показатели ФВД, количество повторных госпитализаций).

Для оценки нормальности распределения количественных данных использовались критерии Шапиро – Уилка и Андерсон – Дарлинга. Для сравнения полученных в разных группах результатов терапии, выраженных в количественной шкале, использовался непараметрический дисперсионный анализ Крускалла – Уоллиса с критерием множественных сравнений Z Крускалла – Уоллиса. Статистический анализ проведен с использованием программного комплекса Number Cruncher Statistics Software 2011.

Результаты и обсуждение

В таблице №1 приведены характеристики групп пациентов.

На первом этапе исследования мы сравнивали течение ОКС у пациентов с ХОБЛ и без ХОБЛ. В таблице №2 приведены данные сравнительного анализа количества ангинозных приступов и частоты встречаемости различных нарушений ритма у поступающих пациентов с коронарным синдромом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и у пациентов с ОКС без ХОБЛ.

Таблица 2. Сравнение количества ангинозных приступов и частоты НРС у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ и без ХОБЛ.

	Группа ОКС без ХОБЛ	Группа ОКС + ХОБЛ
Количество ангинозных приступов в неделю	7,6±1,1	6,8±1,0
Частота встречаемости нарушений ритма сердца	12%	38%

($p < 0.005$)

Таблица 2.1. Структура выявленных нарушений ритма у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ и без.

Тип нарушения ритма	% в группе ОКС	% в группе ОКС+ХОБЛ
Желудочковая экстрасистолия	23%	47%
Наджелудочковая экстрасистолия	12%	36%
Мерцательная аритмия	18%	32%

($p < 0.005$)

Из таблицы №2 подтверждается мнение некоторых авторов о том, что у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ несколько реже наблюдается клинически выраженный ангинозный болевой синдром, данное явление можно объяснить адаптацией к условиям хронической гипоксемии и как следствие гипоксии в миокарде у пациентов с хронической бронхообструкцией и сниженной альвеолярной вентилацией.

Более подробно структура нарушений ритма представлена в таблице 2.1.

При обследовании поступающих пациентов с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST, различные нарушения сердечного ритма значительно чаще встречались у тех пациентов, которые имели сопутствующую патологию в виде хронической обструктивной болезни легких.

Такую ситуацию в первую очередь следует объяснять с точки зрения поражения сердечной мышцы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в виде прогрес-

сирующего ее ремоделирования на фоне перегрузки правых, а затем и левых отделов сердца. Достаточно часто у пациентов с ХОБЛ встречалось наличие такого нарушения ритма, как мерцательная аритмия, что является следствием измененной левого предсердия в процессе формирования легочного сердца.

В таблице №3 представлены данные сравнительного анализа типов гемодинамики в группах поступающих пациентов с ОКС с наличием и отсутствием сочетанной патологии ХОБЛ.

Как видно из таблицы 3, у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ, превалирует гипердинамический тип кровообращения ($p < 0.005$), что вызвано в первую очередь компенсаторной тахикардией у этих пациентов. При сравнении нормодинамического и гиподинамического типов гемодинамики статистически достоверных различий не получено.

Во второй части нашего исследования мы сравнивали некоторые клинические и гемодинамические особен-

Таблица 3. Общая характеристика типов гемодинамики у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ и в отсутствии ХОБЛ при поступлении.

	Группа ОКС без ХОБЛ	Группа ОКС + ХОБЛ
Гипердинамический тип кровообращения	29%	38%
Нормодинамический тип кровообращения	31%	28%
Гиподинамический тип кровообращения	40%	34%

($p < 0.005$)

Таблица 3.1. Сравнительная характеристика показателей гемодинамики в группах терапии ивабрадином или блокаторами кальциевых каналов у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ.

	Группа терапии ивабрадином			Группа терапии недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов		
	Гиподн тип	Нормодн тип	ГиперДн тип	Гиподн тип	Нормодн тип	ГиперДн тип
1 сутки	35%	29%	36%	39%*	27%*	34%*
7 сутки	31%	45%*	24%	36%	39%	25%
14 сутки	30%*	48%	22%*	34%*	45%*	21%*
3 мес	32%	45%	23%	35%	41%	24%

*- ($p < 0.005$)

Гиподн – гиподинамический тип кровообращения
 Нормодн – нормодинамический тип кровообращения
 ГиперДн – гипердинамический тип кровообращения

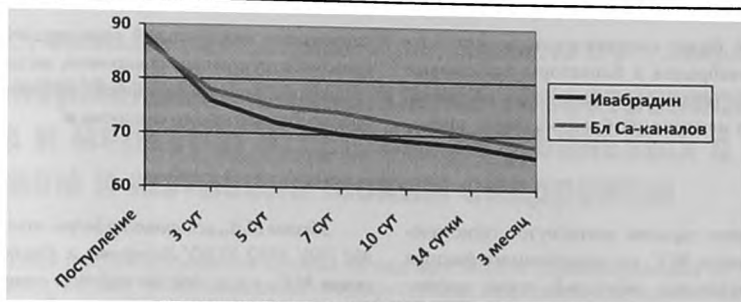


Рисунок 1. Динамика ЧСС в группах сравнения

ности в группах терапии, включающей ивабрадин или недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ.

В таблице 3.1. представлены сравнительные данные по типам гемодинамики в группах терапии ивабрадином и блокаторами кальциевых каналов на момент поступления, 7е, 14е сутки и через три месяца.

Из таблицы № 3.1 видно, что при поступлении в обеих группах терапии статистически значимых различий по типам гемодинамики не отмечено. На фоне проведения терапии в обеих группах на 14е сутки констатируется статистически достоверное увеличение доли нормодинамического типа кровообращения и уменьшение доли гипердинамического типа. Тенденция нормализации типа гемодинамики сохранялась на весь период исследования. При сравнении соотношения типов гемодинамики в группах терапии значимых различий не выявлено.

На рисунке №1 представлены данные сравнительного анализа частоты сердечных сокращений в течение всего исследования.

Как видно из рисунка 1, на фоне терапии в обеих группах достигалось значимое снижение ЧСС до целевых показателей, также видно что при сохранении приема назначенной терапии в течение трех месяцев ЧСС со-

храняется на целевых уровнях (в обеих группах). Первый пик статистически достоверного снижения ЧСС констатировался на 5 сутки, снижение ЧСС в среднем достигало 11,4% от исходного уровня (в среднем на 10 уд/мин) в обеих группах ($p < 0,005$).

На 5е сутки в группе терапии ивабрадином средняя ЧСС составила $72 \pm 6,8$, а в группе терапии недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов $75 \pm 6,5$, из чего следует, что статистически значимого различия снижения ЧСС в группах сравнения не получено.

Из таблиц 4-5 можно увидеть, что значимых клинических различий в группах сравнения не прослеживается. Как в группе терапии ивабрадином, так и в группе терапии блокатором Са каналов в течение исследования достигнуто значимое снижение количества ангинозных приступов и количества потребления нитроглицерина в неделю.

В таблице 6 представлены данные контроля ФВД (ОФВ1) в течение наблюдения пациентов в стационаре и на третий месяц терапии.

Из приведенной выше таблицы 6 видно, что в ходе исследования как при терапии ивабрадином так и при терапии верапамилом, значимого влияния на

Таблица 4. Динамика количества ангинозных приступов, потребности в нитроглицерине в группе терапии ивабрадином

Количество ангинозных приступов в неделю		Потребность в Ng в неделю (мг)	
На момент поступления	Через 3 месяца	На момент поступления	Через 3 месяца
$6,8 \pm 1,1$	$3,3 \pm 1,0$ ($p < 0,005$)	$6,5 \pm 1,2$	$3,1 \pm 1,1$ ($p < 0,005$)

Таблица 5. Динамика количества ангинозных приступов, потребности в Ng в группе терапии блокатором Са каналов

Количество ангинозных приступов в неделю		Потребность в Ng в неделю (мг)	
На момент поступления	Через 3 месяца	На момент поступления	Через 3 месяца
$6,5 \pm 1,2$	$3,4 \pm 1,0$ ($p < 0,005$)	$5,8 \pm 1,1$	$3,2 \pm 1,1$ ($p < 0,005$)

Таблица 6. Динамика ОФВ1 в группах сравнения

В группе терапии ивабрадином			В группе терапии блокатором Са каналов		
При поступлении, %	Через 14 дней, %	Через 3 месяца, %	При поступлении, %	Через 14 дней, %	Через 3 месяца, %
$52 \pm 4,6$	$53 \pm 4,2$	$51,5 \pm 4,4$	$53,5 \pm 4,6$	$54 \pm 4,2$	$52,5 \pm 4,4$

($p < 0,005$)

ОФВ1 оказано не было, следовательно можно сделать вывод что ивабрадин и блокаторы кальциевых каналов в средних терапевтических дозах не оказывают негативного влияния на бронхиальную проходимость.

Заключение

В обеих группах терапии достигнуто статистически значимое снижение ЧСС, как независимого фактора риска сердечно-сосудистых катастроф, также достигнуто статистически значимое снижение количества ангинозных приступов и как следствие снижение потребления нитратов. Важно отметить, что при проведении контрольного исследования ФВД в группах сравнения не наблюдалось ухудшения показателей бронхопродимости.

Таким образом, ивабрадин представляется весьма перспективным препаратом в индивидуализации лечения

пациентов с нестабильной стенокардией в сочетании с бронхообструктивным синдромом, когда назначение бета-адреноблокаторов ограничено опасением усугубления бронхообструктивного синдрома. ■

Козлов П.А., аспирант кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Ибрагимов М.С., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Милащенко А.И., ординатор кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Андреев А.Н., проф., д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Ибрагимов М.С., г. Екатеринбург, пер. Рижский 16/2, 620085 Тел.: +7-343-2978385, e-mail: ibragimovmd@yandex.ru

Литература:

1. Р.Г.Оганов, И.Г.Фомина. Болезни сердца: Руководство для врачей. М.: Литтерра. 2006; 22-34
2. К.Коваленко. Руководство по кардиологии. МОРИОН, 2008; 138-144
3. Defouilloy C, Teiger E, Sediame S et al. Polycythemia impairs vasodilator response to acetylcholine in patients with chronic hypoxemic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1452-60
4. Айсанов З.Р., Козлова Л.И., Калманова, Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола. // Пульмонология. 2006. - №2. - С.68-70
5. В.П. Куликов, Н.Л. Доронина. Клиническая патофизиология и функциональная диагностика: учебно-метод. пособие / Барнаул: Параграф, 2004. 415 с.
6. Chen H., Hu C., Wu C. Nitric Oxide in Systemic and Pulmonary // Hypertension. *J. Biomed. Science* 1997;4:5:244-248.
7. Fonay K., Zambo K., Radnai B. The effect of high blood viscosity, caused by secondary polycythemia, on pulmonary circulation and gas exchange in patients with chronic cor pulmonale//*Orv. hetil.* 1994;135:19:1017-1038.
8. Яковлев В.А., Куренкова И.Г. Легочное сердце, - СПб., Медицинское информационное агентство. 1996;351
9. Задионченко В.С., Манцурова А.В., Свиридов А.А. и др. Безболевая ишемия миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и возможности ее лечения// *Российский кардиологический журнал.* 2000;1:66-72
10. Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ, 2006 г
11. Рекомендации ЕОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST 2011 г.
12. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD), 2011 г.